



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№4/2010

Главный редактор  
Н. Ф. СОРОКА

**Редакционная коллегия:**

БАРКОВСКИЙ Е. В.  
БРОНОВЕЦ И. Н.  
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.  
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.  
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.  
ГРИГОРЬЕВА Г. Ф.  
ЖАРКО В. И.  
ЗАЛУЦКИЙ И. В.  
КЕВРА М. К.  
КАРПОВ И. А.  
КАЧАН В. И.  
КУБАРКО А. И.  
ЛОБКО П. И.  
МАНАК Н. А.  
РИМЖА М. И.  
СМЫЧЕК В. Б.  
ТЕРНОВ В. И.  
ТИТОВ Л. П.  
УЛАЩИК В. С. (зам. гл. редактора)  
УСС А. Л.  
ФЕДОТОВА Л. А. (отв. секретарь)  
ХОЛОДОВА Е. А.  
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.  
ШОТТ А. В.

**Редакционный совет:**

БЕЛЬСКАЯ Е. В. (Минск)  
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)  
ВОЛЖАНКИНА Г. В. (Минск)  
ГАРЕЛИК П. В. (Гродно)  
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)  
ХОДЖАЕВ В. А. (Витебск)  
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)  
ШРУБОВ В. И. (Могилев)



## Клиническая медицина

**Литвяков А. М., Пальгуева А. Ю.** Связь атеросклероза аорты и периферических артерий с ревматоидным артритом ..... 4

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Матиевская Н. В., Цыркунов В. М., Еремин В. Ф., Красавцев Е. Л.** HIV/HCV-коинфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь 11

## Лекции и обзоры

**Улащик В. С.** Микрополяризация мозга: экспериментально-клиническое обоснование использования ..... 19

**Трисветова Е. Л.** Проплапс митрального клапана и малые аномалии сердца ..... 25

**Борисенко Т. Д., Тарасюк И. В., Сагальчик Е. Р.** Детекция и видовая идентификация нетуберкулезных микобактерий ..... 30

## Обмен опытом

**Румянцева С. А., Кравчук А. А., Рыжова Д. Д.** Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга ..... 34

## В помощь практическому врачу

**Суконко О. Г., Ролевич А. И., Красный С. А., Демешко П. Д.** Дифференциальная диагностика объемных образований почки ..... 38

**Сорока Н. Ф.** Милдронат сегодня: ренессанс препарата или укрепление позиций в клинической практике ..... 50

## Срочные публикации

**Тябут Т. Д., Буглова А. Е.** Роль интерлейкина-6 в развитии ревматоидного артрита: новые возможности антицитокиновой терапии ..... 55

**Лендина И. Ю., Кириленко С. И., Доманцевич В. А., Искров И. А.** Эффективность химической синовэктомии у пациентов с гемофилией ..... 60

**Барабанов Л. Г., Музыченко А. П.** Эффективность и безопасность терапии акне и розацеа изотретиноином ..... 64

**Русаленко М. Г., Шаршакова Т. М., Мохорт Т. В.** Социально-психологические и медицинские компоненты качества жизни взрослых с сахарным диабетом 1-го типа ..... 68

## История медицины

**Пристром А. М., Руцкая Т. А.** Страницы белорусской кардиологии ..... 72

**Князев Ю. Н., Белогуров В. В.** Становление хирургической помощи в Бобруйском уезде Минской губернии ..... 77

## Clinical Medicine

**Litvyakov A. M., Palgueva A. Yu.** Association between aorta and peripheral arteries atherosclerosis and rheumatoid arthritis

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Matsieuskaya N. V., Tsyrkunov V. M., Yeremin V. F., Krasavtsev E. L.** HIV/HCV co-infection: regularities of epidemic process in Belarus various regions

## Lectures and Reviews

**Ulashchik V. S.** Brain micropolarization: experimental and clinical substantiation for application

**Trisvetova E. L.** Mitral valve prolapse and minor anomalies of heart

**Borisenko T. D., Tarasyuk I. V., Sagalchik Ye. R.** Not tuberculosis mycobacteria detection and species identification

## Sharing Experience

**Rumyantseva S. A., Kravchuk A. A., Ryzhova D. D.** Therapy of cognitive disorders in patients with cerebral ischemia

## Help to Practitioner

**Sukonko O. G., Rolevich A. I., Krasny S. A., Demeshko P. D.** Differential diagnosis of renal masses

**Soroka N. F.** Mildronate nowadays: drug renaissance or positions strengthening in clinical practice

## Urgent Publications

**Tyabut T. D., Buglova A. E.** Role of interleukin 6 in development of rheumatoid arthritis: new possibilities of anti-cytokine therapy

**Lendina I. Yu., Kirilenko S. I., Domantsevich V. A., Iskrov I. A.** Efficiency of chemical synovectomy in patients with haemophilia

**Barabanov L. G., Muzychenko A. P.** Efficiency and safety of isotretinoin for managing acne and rosacea

**Rusalenko M. G., Sharshakova T. M., Mokhort T. V.** Psycho-social and medical components of quality of life of adults with diabetes mellitus type 1

## History of Medicine

**Pristrom A. M., Rutsкая T. A.** Pages of history of Belarus cardiology

**Knyazev Yu. N., Belogurov V. V.** Establishment of surgical assistance in Bobruiskiy uезд od Minskaya goubernia

©“Здравоохранение”, 2010

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 24.03.2010.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.

Уч.-изд. л. 12,8. Тираж 1796 экз. Зак. 816

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

www.zdrav.by

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.

**Дорогие друзья!**

Как стремительно летит время — кажется, совсем недавно я в первый раз обращался к читателям в качестве главного редактора журнала "Здравоохранение". И вот уже без одного месяца пролетело 5 лет. Тогда я писал: "Волею судьбы и Министра здравоохранения республики я назначен главным редактором журнала...". Спустя 5 лет скажу следующее: волею Министра здравоохранения я завершил работу в качестве главного редактора двух журналов, ибо в нашей стране запрещено совмещать две руководящие должности. Ранее в виде исключения разрешали, теперь такого разрешения не дают. Жизнь — интересная штука.

Я покидаю работу в редакции с чувством исполненного долга, оставляя новому редактору прекрасный коллектив, недавно отремонтированные помещения редакции и хороший финансовый запас на будущее. За прошедшие 5 лет нам многое удалось сделать.

Несмотря на быстрый рост числа медицинских журналов в Беларуси (сегодня их уже 30), журнал "Здравоохранение" остается самым массовым и самым авторитетным медицинским изданием страны. Заметно увеличилась клиническая направленность публикуемых статей, на 16 страниц увеличился ежемесячный объем журнала. Авторы со слабыми научными статьями по-прежнему обходят "Здравоохранение" стороной, понимая, что тщательное

рецензирование всех поступивших работ позволяет некоторым отказываться в публикации. Все эти годы мы выпускали регулярно не только журнал "Здравоохранение", но и журнал для средних медицинских работников "Медицинские знания", где я также выполнял обязанности главного редактора.

Редакция журнала "Здравоохранение" сегодня — это финансово независимое учреждение, мы ни разу не просили дотаций из государственного бюджета. Сами зарабатывали средства для издания журналов и работы редакции за счет подписки и рекламы. Если в год моего прихода в редакцию (2005) годовой тираж журнала "Здравоохранение" составлял 19 006 экз., то в 2009 году — 24 620 экз. (+ 29,4%). Уже сегодня мы готовы к повышению заработной платы сотрудников редакции в размерах, на которые нас ориентирует Президент страны.

В редакции проведен хороший ремонт помещений. С помощью Министрства информации мы заметно укрепили материально-техническую базу, обновили оргтехнику, приобрели новое оборудование и аппараты. В конце 2009 года журнал "Здравоохранение" "вышел" в Интернет и теперь в любом уголке мира можно прочитать статьи белорусских авторов.

Сегодня журнал "Здравоохранение" является лучшим научным журналом страны, среди не только медицинских, но и всех журналов иной тематики. Мы стали лауреатами V Национального конкурса средств массовой информации "Золотая литера" (2009). В прошлом году журнал "Здравоохранение" был награжден Почетной грамотой Администрации Президента Республики Беларусь. Мы единственное средство массовой информации, удостоенное столь высокой награды. Мы награждены также Почетной грамотой Министерства здравоохранения. Сегодня все эти награды украшают кабинет главного редактора журнала.

Безусловно, в достигнутых успехах есть заслуга каждого члена коллектива редакции и редакционной коллегии. Я благодарен всем членам редакционной коллегии, многоуважаемым профессорам, рецензентам журнала за сотрудничество, принципиальность, бережное отношение к авторам, стремление поддерживать все новое и интересное.

Особая благодарность дружному, творческому и человечному коллективу редакции журнала. Мы все — заместитель главного редактора академик НАН Беларуси В.С. Улащик, ответственные секретари журналов Л.А. Федотова и О.А. Вериго, главный бухгалтер Н.В. Антонюк, редакторы Г.Ф. Григорьева, Н.Ф. Гелжец, Г.Д. Горбатова, Н.В. Демидова, Т.П. Якушевич, заведующая отделом Н.А. Кривашей, корректор Е.В. Мирошниченко, инженер А.А. Шевченко и уборщица Г.А. Кабак — все эти годы были единым и дружным коллективом. Благодаря слаженной работе редакции журналы всегда выходили в свет своевременно, с каждым годом становились ярче, интереснее и богаче.

Я благодарен постоянным читателям журнала. Ведь только благодаря Вам журнал остается самым массовым и читаемым медицинским журналом в стране.

Искренне спасибо нашим рекламодателям, с чьей помощью мы вышли на полную самоокупаемость, кто поддерживал журнал, не только реализуя интересы собственных компаний, но и благодаря авторитету журнала и членов его редакции. Мы об этом помнили постоянно.

Я благодарен Министрству информации за постоянную курацию редакции и помощь в работе, а также за высокую оценку моего труда в должности главного редактора. Нагрудный знак "Отличник печати Беларуси" мне особенно приятен, ибо в Беларуси лишь единицы являются отличниками печати и отличниками здравоохранения одновременно.

Новому же главному редактору я желаю больших творческих успехов в пропаганде достижений медицинской науки и лучшего мирового опыта. Пусть журнал "Здравоохранение" всегда остается лучшим!

После ухода с должности главного редактора у меня вновь появилась счастливая возможность полностью сосредоточиться на работе в клинике и на кафедре. Это позволит в большей мере реализовывать имеющиеся идеи, ежедневно учить студентов и помогать больным людям, чаще выступать перед врачебной аудиторией, готовить новые статьи и книги. Я благодарен судьбе, что остаюсь востребованным как среди врачей, так и пациентов.

**Николай Сорока, профессор**



А. М. ЛИТВЯКОВ, А. Ю. ПАЛЬГУЕВА

## СВЯЗЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА АОРТЫ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Сравнительный анализ выраженности системных сосудистых проявлений атеросклероза, а также общей площади атеросклеротических бляшек в аорте и периферических артериях у здоровых людей, у больных ревматоидным артритом и урогенным хламидиоассоциированным реактивным артритом.

**Материал и методы.** С использованием ультразвукового метода для оценки толщины комплекса «интима—медиа» артериальной стенки, визуализации и измерения общей площади всех атеросклеротических бляшек, выявленных в аорте и периферических артериях, выполнено сравнительное исследование связи реактивного и ревматоидного артрита с атерогенезом. Для репрезентативности полученных данных в исследование включены женщины репродуктивного возраста, имевшие минимальный естественный и индуцированный внешними и внутренними факторами риск развития атеросклероза. Артерии исследованы у 120 женщин в возрасте от 26 до 44 лет, в том числе у 54, страдавших ревматоидным артритом, у 31 пациентки с реактивным артритом и у 35 практически здоровых женщин (контрольная группа).

**Результаты.** Обнаружена тесная ассоциация ревматоидного артрита с развитием выраженного системного и распространенного бляшечного атеросклеротического поражения артерий. Патологические изменения сосудов при ревматоидном артрите положительно коррелировали с длительностью заболевания и активностью воспалительного процесса. Системные проявления ревматоидного артрита сочетались с более выраженными диффузными и локальными атерогенными изменениями сосудов. У больных реактивным артритом не обнаружено достоверных признаков индукции этим заболеванием раннего и/или прогрессирующего атеросклероза, так как выявляемые в этой группе изменения артериальных сосудов существенно не отличались от обнаруженных у здоровых женщин из контрольной группы.

**Заключение.** Выявленные методом ультразвуковой эхоангиографии атероматозные изменения в аорте и периферических артериях можно использовать в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики ревматоидного и реактивного артрита при клинически сходных суставных проявлениях этих заболеваний.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ревматоидный артрит, реактивный артрит.

Ревматоидный артрит (РА) и спондилоартропатии (SpA), куда входит и реактивный артрит (ReA), отнесены к независимым значимым факторам риска развития, прогрессирования и неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых патологий [1—5]. При РА заболеваемость ИБС превышает средний популяционный уровень на 50%, при SpA — на 20—30%, а частота поражений периферических артерий повышается соответственно на 24% и 60% [6]. Если SpA увеличивают вероятность фатальных сердечно-сосудистых катастроф в 1,3 раза, то РА способствует более значительному, почти трехкратному возрастанию такого риска [1, 2, 7, 8]. Уже в дебюте РА у молодых людей при отсутствии других факторов риска обнаруживают доклинические

признаки прогрессирующего атеросклероза: дисфункцию эндотелия, увеличение толщины комплекса «интима—медиа» (КИМ) и ригидности стенки артериальных сосудов [9, 10]. Связь с атерогенезом изучена только при двух входящих в группу SpA заболеваниях — анкилозирующем спондилите (АС) и псориатическом артрите (PsA). При PsA обнаружено снижение эндотелийзависимой реактивности стенки артерий, увеличение толщины КИМ каротидной артерии в тесной ассоциации с негативными изменениями липидного спектра, возрастом больных и продолжительностью заболевания, вовлечением в воспалительный процесс позвоночника [11, 12]. Заболевание АС также приводит к снижению эластичности артериальной стенки, уменьшению эндотелийзависимой и индуцированной нитроглицерином эндотелийнезависимой дилатации артерий [13]. По сравнению с РА ранние атерогенные изменения сосудов при АС менее выражены, а у молодых лиц в дебюте заболевания вовсе могут отсутствовать [14], в связи с чем даже высказывались сомнения по поводу возможной связи повышенного риска сердечно-сосудистых поражений у больных SpA с преждевременным развитием атеросклероза [15].

Особенности влияния различных форм воспалительных заболеваний суставов на системную распространенность более тяжелой бляшечной формы атеросклероза, непосредственно ведущей к исходам, угрожающим жизни, изучены недостаточно. В единичных исследованиях локальных сосудистых регионов при РА было обнаружено увеличение частоты формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях и очагов кальцинирующего атеросклероза в коронарных артериях, тогда как общая распространенность очагов атеросклеротического поражения в периферическом сосудистом русле при этом заболевании еще не исследована [16—18]. Отсутствуют какие-либо сведения об особенностях развития системного и бляшечного атеросклероза при SpA, в том числе и у больных ReA. Вместе с тем нарастающая частота ReA, связанная с эпидемическим ростом заболеваемости урогенным хламидиозом, безусловно, должна привлекать особое внимание как возможный фактор увеличения риска развития сердечно-сосудистой патологии [19].

С учетом упомянутых выше обстоятельств выполнено сравнительное исследование выраженности системных сосудистых проявлений атеросклероза, а также общей площади атеросклеротических бляшек в аорте и периферических артериях у здоровых людей, у больных РА и урогенным хламидиоассоциированным ReA. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у женщин в молодом возрасте ниже, чем у мужчин, при равном воздействии классических факторов риска развития атеросклероза [7]. Поэтому для репрезентативной оценки непосредственного влияния изучаемых заболеваний на атерогенез в исследуемые группы включены женщины репродуктивного возраста, у которых отсутствовали другие известные факторы риска преждевременного развития атеросклероза, установленные во Фремингемском исследовании (Framingham Offspring Study) [20].

### Материал и методы

Обследовано 120 женщин без клинических проявлений атеросклеротической болезни, у которых отсутствовали такие типичные факторы риска развития атеросклероза, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела, курение. В 1-ю группу вошло 54 больных с РА, во 2-ю — 31 женщина с хламидиоассоциированным урогенным РеА; 35 практически здоровых женщин составили контрольную группу. Все пациентки находились в репродуктивном возрасте от 26 до 44 лет. Средний возраст пациенток с РА составил 36,2 года (доверительный интервал (ДИ) 31,1—41,6 года, с вероятностью (р) 95%), больных РеА — 34,1 года (ДИ 27,7—42,1 года, р=95%), женщин контрольной группы — 35,2 года (ДИ 28,8—43,4 года, р=95%).

Диагноз РА устанавливали в соответствии с модифицированными критериями ACR [21]. Длительность РА составила в среднем 6,7 года (ДИ 2,1—13,7 года, р=95%). Серопозитивный вариант РА установлен в 42 (77,8%) случаях. Текущий уровень активности РА определяли с использованием индекса DAS28, который вычисляют по формуле:

$$DAS28=0,56\sqrt{ЧБС}+0,28\sqrt{ЧПС}+0,70\ln(COЭ)+0,014(CЗП),$$

где ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, СЗП — оценка состояния здоровья пациентов по ВАШ (визуальная аналоговая шкала). DAS28 менее 2,6 оценивали как ремиссию, менее 3,2 — как низкую активность, равную 3,2—5,1 — как умеренную активность, более 5,1 — как высокую активность. В соответствии с DAS28 низкая активность РА установлена у 16 (29,6%) человек, умеренная — у 23 (42,6%), высокая — у 15 (27,8%) больных. Рентгенологическую стадию РА определяли по методу O. Steinbrocker и соавт. [22]. Так, I стадия заболевания установлена у 4 (7,4%) женщин, II — у 21 (38,9%), III — у 23 (42,6%), IV — у 6 (11,1%) больных. Системные проявления РА выявлены в 20 (37,1%) случаях, в том числе ревматоидные узелки — у 17 (31,5%), вторичный синдром Шегрена — у 2 (3,7%), системная амиотрофия — у 1 (1,8%). Базисным средством лечения РА являлся метотрексат, который 13 женщин (24,1%) получали в дозе 7,5 мг, 25 (46,3%) — 10 мг, 10 (18,5%) — 12,5 мг, 6 (11,1%) — 15 мг ежедневно. Дополнительно 12 (22,2%) больных ежедневно принимали внутрь 4 мг, а 4 (7,4%) — 6 мг метилпреднизолона. Все получали НПВП (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в обычных дозировках.

Больные РеА, включенные во 2-ю группу, соответствовали классификационным критериям Европейской группы по изучению спондилоартропатий (ESSG). Диагноз РеА устанавливали с использованием предварительных международных критериев (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin 1999) [23]. Все случаи РеА являлись хронической формой заболевания, длительность которой превышала год и составляла в среднем 5,7 года (ДИ 1,6—10,2 года, р=95%). Активность воспалительного процесса у 14 (45,2%) больных соответствовала I, у 12 (38,7%) — II и у 5 (16,1%) — III степени. В 18 (58%) случаях заболевание протекало в форме полиартрита, в 13 (42%) — олигоартрита. Односторонний сакроилеит установлен рентгенологически у 2 (6,5%) пациенток. У 29 (93,6%) больных методами ультразвуковой артроэнтезо-

остеоскопии и ЯМР-артроостеографии (программа STIR с подавлением сигнала жировой ткани) верифицирован активный субэнтезиальный остеоит и параэнтезиальное воспаление мягких тканей в местах инсерций энтезов напряженных сухожилий мышц нижних конечностей. В 19 (61,3%) случаях энтезиально-параэнтезиальные поражения выявлены в области бугристости большеберцовой кости (*pes anserinus*), в 11 (35,5%) — ахиллового сухожилия, в 5 (16,1%) — плантарного апоневроза, в 9 (29%) — сухожильных энтезов в области большого вертела бедренной кости. Внесуставными проявлениями РеА в 3 (9,6%) наблюдениях являлся конъюнктивит, в 2 (6,5%) — псориазоформные кожные высыпания, локтевая и подошвенная кератодермия. Активная форма хронического негонорейного уретрита выявлена у 18 (58%) человек, хронический цервицит — у 12 (38,7%), эрозии шейки матки — у 6 (19,4%) больных. Все пациентки с РеА получали хламидиоспецифическую антибактериальную терапию (тетрациклины, макролиды, ансамицины). Сульфасалазин по 2,0 г в день назначен 24 (77,4%) больным. Все принимали НПВП (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в обычных дозировках.

Ультразвуковая двумерная эхография в серой шкале проведена с использованием ультразвукового аппарата «Сономед-400С» (Россия) с частотой излучения датчика 6,0—9,0 МГц и точностью измерительной системы 0,1 мм. Проведено последовательное скрининговое исследование всех доступных надежной ультразвуковой визуализации периферических артерий. В план ультразвукового скрининга были включены: абдоминальный отдел брюшной аорты, подвздошные, бедренные, подколенные артерии, верхняя брыжеечная артерия, чревный ствол и его основные ветви (общая печеночная, селезеночная и левая желудочная артерия), плечевые, общие сонные и экстракраниальные отделы наружной и внутренней сонной артерии.

Системную атероматозную реакцию оценивали по толщине комплекса «интима—медиа» исследуемых артерий (рис. 1).

Для количественной оценки распространенности очагового атеросклеротического поражения артерий вычисляли суммарную площадь оснований атероматозных бляшек, выявленных во всех артериальных сосудах. Фактор кривизны основания бляшки не учитывали. Однако при аппроксимации основания бляшки к идеально плоской поверхности пораженного участка сосудистой стенки расчетные данные ее площади оказываются меньше действительных. В исследовании также для вычисления площади основания бляшки не использовали результаты планиметрической оценки ее контура и площади с помощью стандартных программных средств ультразвукового аппарата, так как получаемые таким способом результаты также оказывались заниженными по отношению к реальным размерам. С учетом всех этих обстоятельств для точного вычисления площади отдельной бляшки в артериальном сосуде предложено использовать формулу расчета площади эллипса с дугообразной поверхностью. Так как поперечное сечение сосуда представляет собой окружность, ширину бляшки вычисляли по дуге, ограничивающей сектор, в котором она расположена. Длину дуги рассчитывали альтернативным методом по соот-

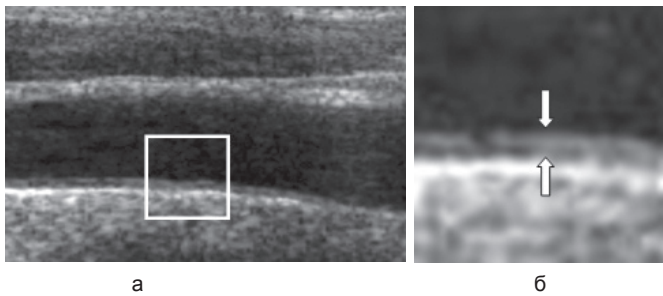


Рис. 1. Измерение толщины КИМ стенки сонной артерии ультразвуковым методом. На продольном сечении общей сонной артерии (а) белым контуром выделен исследуемый сегмент стенки сосуда. На увеличенном изображении (б) исследуемого сегмента стрелками обозначена измеряемая толщина КИМ артериальной стенки

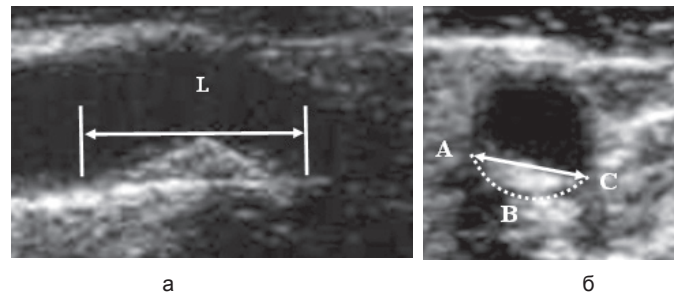


Рис. 2. Определение размеров атероматозной бляшки в сонной артерии ультразвуковым методом. На продольном (а) и поперечном (б) сечении исследуемой артерии представлена атероматозная бляшка, выступающая в просвет сосуда. L — длина бляшки, ABC — дуга, ограничивающая основание бляшки

ветствующей ей хорде. Таким образом, формула расчета площади имела следующий вид:

$$S = \pi \times L / 2 \times (2^t R \sqrt{2 - \sqrt{2 + \sqrt{4 - (\frac{A}{R})^2}}}) / 2,$$

где S — площадь, π — число пи, L — длина атеросклеротической бляшки, t — число равных отрезков, на которые делится дуга ABC, R — радиус сосуда, A — длина хорды AC (рис. 2). Следовательно, при проведении сканирования необходимо измерить следующие параметры: длину атеросклеротической бляшки, диаметр сосуда, длину соответствующей хорды. Математические вычисления проводили с помощью пакета программы EXCEL.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ из пакета STATISTICA 6.0. Применяли методы описательной статистики, включающие в случае нормального распределения данных оценку среднего арифметического значения, доверительного интервала (ДИ), а также, в случае небольших выборок, медианы (Me). Для оценки достоверности средних величин по группам использовали U-критерий Манна—Уитни. Исследование связанных событий выполняли путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности, превышающей 95% (P<0,05).

### Результаты и обсуждение

При сопоставлении результатов измерения КИМ у больных РА, РеА и здоровых женщин было выявлено экстремальное увеличение его толщины у больных

РА (табл. 1). Величина этого параметра, измеренная во всех исследуемых сосудистых регионах, достоверно превышала и контрольные значения, и показатели, полученные в группе больных РеА. В то же время значения КИМ у лиц с РеА существенно не отличались от контрольных.

Во всех трех исследуемых группах выявлено статистически достоверное (P<0,05) увеличение толщины КИМ с возрастом (рис. 3). В группе с РА увеличение толщины КИМ оказалось достоверно более существенным по сравнению и с больными РеА (P<0,05), и со здоровыми женщинами (P<0,05).

На изменения КИМ стенки сонных артерий у больных РА существенно влияла длительность заболевания

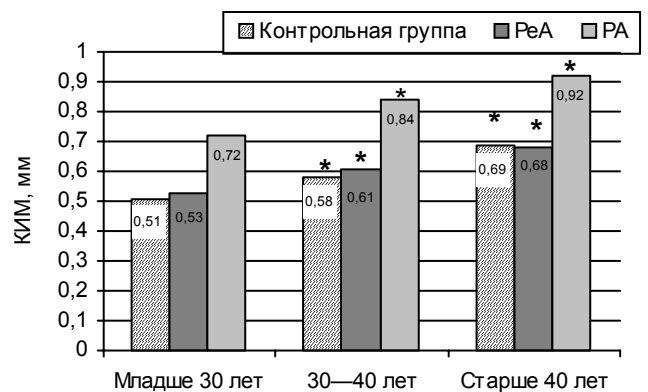


Рис. 3. Толщина КИМ в возрастных группах обследованных женщин.

Примечание. Символом \* указаны достоверные различия по сравнению с младшей возрастной группой, P<0,05.

Таблица 1

### Толщина КИМ в различных сосудистых регионах у больных РА, РеА и в контрольной группе

Сосуд	РА		РеА		Контрольная группа	
	толщина КИМ, мм	95% ДИ	толщина КИМ, мм	95% ДИ	толщина КИМ, мм	95% ДИ
Сонные артерии	0,86***	0,82—0,91	0,64	0,58—0,69	0,67	0,63—0,71
Абдоминальный отдел аорты	0,82***	0,79—0,87	0,61	0,54—0,63	0,63	0,59—0,66
Бедренные артерии	0,81***	0,77—0,85	0,59	0,55—0,63	0,60	0,57—0,64
Подколенные артерии	0,79***	0,75—0,86	0,57	0,55—0,64	0,57	0,55—0,61
Плечевые артерии	0,76***	0,75—0,78	0,56	0,53—0,59	0,56	0,54—0,58

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, P<0,05; \*\*достоверность различий соответствующих показателей между группами РеА и РА, P<0,05.

ния (рис. 4). Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между толщиной КИМ и продолжительностью заболевания РА ( $r=0,67$ ;  $P<0,05$ ). Статистически достоверной зависимости толщины КИМ от продолжительности РеА не установлено ( $P>0,05$ ).

Атеросклеротические бляшки обнаружены у 17 (31,5%) больных РА, у 3 (9,7%) пациентов с РеА и у 2 (5,7%) практически здоровых лиц. Общая площадь бляшек у больных РА превышала контрольные значения ( $P<0,05$ ) и результаты, полученные у больных РеА ( $P<0,05$ ). В группе РА медиана суммарной площади атеросклеротических бляшек составила 97 мм<sup>2</sup> против 29 мм<sup>2</sup> в контрольной группе и 32,5 мм<sup>2</sup> в группе с РеА. Достоверных различий между общей площадью поражения атеросклеротическими бляшками у больных РеА и у лиц из контрольной группы не установлено ( $P>0,05$ ). Оценка связи толщины КИМ и площади атеросклеротического поражения во всех трех группах показала положительную корреляцию между этими показателями: РА —  $r=0,74$ ,  $P<0,05$ ; РеА —  $r=0,56$ ,  $P<0,05$ ; контрольная группа —  $r=0,61$ ,  $P<0,05$ .

Суммарная площадь очагов атероматозного поражения сосудов достоверно возрастала с увеличением возраста больных РА. У пациентов с РеА и лиц из контрольной группы атеросклеротические бляшки обнаружены в возрастной группе старше 40 лет (табл. 2). Обнаружена сильная прямая корреляция между площадью очагов атеросклеротического поражения артерий и продолжительностью заболевания РА ( $r=0,64$ ;  $P<0,05$ ). В то же время в группе с РеА достоверной связи площади поражения и длительности заболевания не установлено ( $P>0,05$ ).

Для исследования связи атерогенных изменений сосудов с клиническими особенностями течения РА сформированы две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 34 больные РА без внесуставных изменений, во 2-ю —

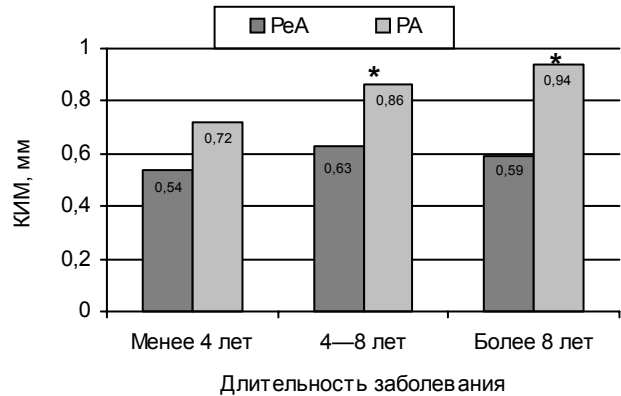


Рис. 4. Толщина КИМ в зависимости от длительности заболевания РА и РеА. Примечание. Символом \* указаны достоверные различия по сравнению с группой с меньшей длительностью заболевания,  $P<0,05$

20 с системными проявлениями заболевания. Обнаружено достоверное увеличение толщины КИМ сонных артерий ( $P<0,05$ ) и суммарной площади атеросклеротического поражения ( $P<0,05$ ) в случаях с системными клиническими проявлениями РА (табл. 3).

Активность воспалительного процесса при РА также достоверно связана с увеличением толщины КИМ ( $r=0,71$ ;  $P<0,05$ ) и суммарной площади атеросклеротического поражения артерий ( $r=0,67$ ;  $P<0,05$ ) (табл.4).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном различии РА и РеА в их влиянии на формирование атеросклеротического поражения артериальных сосудов. Системная проатерогенная реакция, определяемая толщиной КИМ артерий, общая площадь локальных поражений атеросклеротическими бляшками аорты и периферических артерий у больных РА оказались существенно и достоверно более значи-

Таблица 2

### Суммарная площадь атеросклеротического поражения в различных возрастных группах и с разной длительностью заболевания

Группа	Возраст, лет			Длительность заболевания, лет		
	до 30	31—40	старше 40	до 4	4—8	более 8
РА	0	74,2	105,5*	45,4	73,2**	112,5****
РеА	0	0	32,5*	23	34,6	32,5
Контрольная	0	0	29*	0	0	0

\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в возрастной группе 31—40 лет,  $P<0,05$ .

\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми при длительности заболевания до 4 лет,  $P<0,05$ .

\*\*\* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми при длительности заболевания 4—8 лет,  $P<0,05$ .

Таблица 3

### Изменения сосудов в зависимости от наличия системных проявлений РА

Показатель	РА без системных проявлений	РА с системными проявлениями
КИМ, мм	0,81 (ДИ 0,79—0,84 мм, $p=95\%$ )	0,94* (ДИ 0,90—0,97 мм, $p=95\%$ )
Общая площадь атеросклеротических бляшек, мм <sup>2</sup>	62,6	108,7*

\* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в подгруппе больных РА без системных проявлений,  $P<0,05$ .

Таблица 4

### Зависимость КИМ и площади атеросклеротического поражения от активности РА

Степень активности	КИМ, мм	Площадь поражения, мм <sup>2</sup>
DAS 28 $\leq 3,2$	0,73 (ДИ 0,72—0,79 мм, $p=95\%$ )	44,8
DAS 28 3,2—5,1	0,84* (ДИ 0,81—0,88 мм, $p=95\%$ )	81,4*
DAS 28 $> 5,1$	0,91*** (ДИ 0,89—0,96 мм, $p=95\%$ )	106,8***

\* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в группе РА с DAS 28  $\leq 3,2$ ,  $P<0,05$ .

\*\* Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в группе РА с DAS 28 3,2—5,1,  $P<0,05$ .

мыми по сравнению с аналогичными показателями у больных РеА и здоровых лиц. Установлена положительная корреляционная связь распространенности сосудистых поражений с активностью воспалительного процесса и длительностью РА. Так как группы обследуемых лиц были тщательно подобраны по отсутствию у них других проатерогенных факторов риска, то полученные данные репрезентативно отражают факт того, что распространенный периферический бляшечный атеросклероз относится к категории клинически значимых внесуставных проявлений РА, но не РеА. У всех обследованных лиц отсутствовали жалобы, клинические и выявляемые инструментальными методами проявления сердечно-сосудистой патологии. Полученные в проведенном исследовании данные позволяют отнести к доклиническим признакам атеросклероза не только такие известные сдвиги, как нарушения функции эндотелия, увеличение толщины КИМ [24], но также и поражение аорты и периферических артерий уже сформировавшимися атеросклеротическими бляшками, нестабильность которых, безусловно, является основной причиной опасных для жизни сердечно-сосудистых событий.

Выраженное проатерогенное влияние РА и отсутствие такого эффекта у РеА можно объяснить особенностями иммунологических процессов, лежащих в основе этих заболеваний. В иммунопатогенезе и атеросклероза, и РА преобладает CD4+ Т-лимфоцитарная реакция [15, 25], непосредственно связанная с функционированием HLA-системы главного комплекса гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex) класс II, обеспечивающей формирование специфического гуморального иммунитета через цепь: профессиональный фагоцит (фаголизосомальная деградация липидосодержащего антигенного материала → антигенпрезентирующая и презентующая система молекул МНС класс II) → CD4+ Т-лимфоцит → В-лимфоцит → плазматическая клетка → Ig-антитела. Этот путь параллельно процессирует в качестве антигенного материала собственные липопротеины (ЛП) в первую очередь из мембран фагоцитированных апоптозных телец, поступающие с пищей холестеринсодержащие гидрофобные макромолекулы, а также липидосодержащие структуры мембран фагоцитированных бактерий. Установлено, что и у больных атеросклерозом, и у лиц с РА присутствует сходный генетический дефект — единичный полиморфизм нуклеотида A-168G в промоторной области МНС2ТА-гена, кодирующего класс II трансактиватор, который регулирует экспрессию МНС класс II молекул [26]. Такие изменения в регуляции антигенпрезентирующего механизма МНС класс II могут являться причиной функциональной недостаточности механизма фаголизосомального процессинга и презентации липопротеиносодержащих антигенов, влекущей за собой измененную антигенспецифическую активацию CD4+ Т-лимфоцитов, в том числе и их особых форм. У больных РА появляется особый подтип CD4+CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитов, обладающих аномально высоким провоспалительным и разрушающим ткани потенциалом, количество которых коррелирует с выраженностью атеросклероза [27]. Повышенное содержание CD4+CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитов отмечено и у больных ИБС с острым коронарным синдромом [28]. Одновременно уменьшается содержание CD4+CD25+ Т-лимфо-

цитов, играющих протективную роль по отношению и к РА [29], и к атеросклерозу [30].

Субкласс CD4+ Т-лимфоцитов, относящихся к Т-хелперам 1-го типа (Th1) вместе с активированными клетками моноцитарной линии, является основным источником провоспалительных цитокинов. При РА кроме Th1 клонируется еще один субкласс CD4+ Т-лимфоцитов — Т-хелперов тип 17 (Th17), способных экспрессировать «моноцитарные» цитокины  $\alpha$ -ФНО, IL-6, IL-22 и в первую очередь цитокины группы IL-17, обладающие сходным и даже более сильным провоспалительным и проапоптозным потенциалом [31, 32]. Индуцируемый этими цитокинами избыточный апоптоз нормальных клеток ведет к перегрузке профессиональных фагоцитов (моноциты, макрофаги, дендритные клетки) липидами из мембран фагоцитируемых апоптозных телец. В результате не полной деградации, а только частичной окислительной модификации этих липидов их антигенные фрагменты экспрессируются через МНС класс II на поверхность перегруженного липидами фагоцита, индуцируя избыточную Th1-реакцию, активацию трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие аутоантитела к окислительно-модифицированным липопротеинам низкой плотности (oxLDL). Проапоптозные эффекты  $\alpha$ -ФНО и, возможно, IL-17 могут являться одной из причин количественного дефекта циркулирующих предшественников эндотелиоцитов, усугубляющего атерогенез при РА [33]. Таким образом, провоспалительная и проапоптозная активность  $\alpha$ -ФНО не без оснований считается критическим фактором формирования атеросклероза у больных РА и является мишенью для терапевтического воздействия [34, 35]. Препараты с анти- $\alpha$ -ФНО эффектом не только способны подавлять системное воспаление, но и прогрессирование атеросклероза у больных РА [35].

Принципиальным отличием РеА от РА является генетическая связь заболевания с особенностями HLA-системы антигенпрезентирующих молекул МНС класс I, сцепленная с наследованием HLA-B27 (из 15 известных эпитопов артритагенными являются лишь пять первых — B2701—2705), а также HLA-B39, HLA-B60, HLA-B1403 [36]. В отличие от МНС класс II, экспрессированного почти исключительно у профессиональных фагоцитов и предназначенного для инициации CD4+ Т-лимфоцитарной реакции и формирования Ig-опосредованного специфического иммунитета, система МНС класс I, презентующая исключительно протеиновые антигены и аутоантигены и присутствующая у всех ядродержащих клеток, инициирует клонирование CD8+ Т-лимфоцитов-киллеров, которые в свою очередь способны распознавать и уничтожать клетки на начальном этапе их инфицирования вирусами и бактериями [37]. Безусловно доказано, что в патогенезе урогенного хламидиоассоциированного РеА ведущее значение имеет персистенция в клетках мезенхимальной линии (макрофаги, дендритные клетки, фиброциты, фибробласты) aberrантных, но жизнеспособных *S. trachomatis* [38]. Ведущим фактором сдерживания *S. trachomatis* в форме aberrантных ретикулярных тел является ИФН- $\gamma$ , индуцирующий депривацию из инфицированных клеток триптофана и железа, необходимых для завершения жизненного цикла возбудителя и превращения в контагиозные элементарные тела. Другим



фактором сдерживания инфекции являются специфически активированные CD8+ Т-лимфоциты. Они уничтожают инфицируемые клетки в начальной фазе инокуляции в них *C. trachomatis*, распознавая антигены протеинов из белковых включений наружной мембраны элементарного тела возбудителя, от которых оно освобождается в процессе превращения в репликационно активное, но не контагиозное ретикулярное тело.

Основными иммуногенами персистирующих хламидий являются белки теплового шока — HSP (Heat Shock Proteins), выполняющие функцию внутри- и внеклеточных шаперонов. *C. trachomatis* индуцируют синтез трех видов HSP: GroEL (Hsp60), GroES (Hsp10) и DnaK (Hsp70). При персистирующем aberrантном хламидиозе наиболее выражена экспрессия высокоиммуногенного бактериального Hsp60. Протеосомальный процессинг этих белков ведет к образованию короткоцепочных антигенных пептидов, часть которых транспортируется к наружной мембране клетки молекулами МНС класс I. Специфическое распознавание антигенов, связанных с молекулами МНС класс I, наивными CD8+ Т-лимфоцитами ведет к их активации и клонированию — типичной иммунной реакции для хламидиоассоциированного РеА [38]. Ранее предполагалось, что избыточный иммунный ответ на антигены Hsp60 может являться одной из причин раннего развития атеросклероза при РА и заболеваниях из группы SpA [39—41]. Патогенетическое значение придавали Ig-антителам именно против хламидийного Hsp60, но не против человеческого или гомологичных HSP других бактерий [42, 43]. Однако последующие более детальные исследования не обнаружили, по крайней мере у больных РА, ассоциации между выраженностью атероматоза (толщина КИМ, атероматозные бляшки сонных артерий) и уровнем сывороточных антител к белкам теплового шока [44].

В отличие от РА при остром РеА уровень экспрессии  $\alpha$ -ФНО снижен. Такой дефицит ведущего фактора естественного неспецифического клеточного иммунитета ассоциируется с вероятностью перехода РеА в хроническую форму [45]. При сформировавшемся хроническом РеА, особенно у HLA-B27 позитивных больных, секреция  $\alpha$ -ФНО в синовиальной жидкости пораженных суставов и в периферической крови существенно превышает нормальный уровень [45]. Именно с этим обстоятельством может быть связан высокий противовоспалительный эффект препаратов, блокирующих  $\alpha$ -ФНО при лечении суставного синдрома при хроническом РеА [46]. Если полагать, что уровень  $\alpha$ -ФНО является критическим фактором формирования и прогрессирования атеросклероза, как это постулировано для РА [34], то результаты проведенных исследований показали бы сходную картину атеросклеротического поражения артерий у больных РА и лиц с хронической формой РеА. Однако при близких исходных показателях активности, длительности заболевания, возраста и одинаковой половой принадлежности сосудистые поражения у больных РеА не отличались от таковых в контрольной группе, что резко контрастировало с выраженным и распространенным атеросклерозом артерий при РА. Есть указания на то, что в отличие от РА при SpA, в частности при AC, повышенные уровни сывороточных  $\alpha$ -ФНО, IL-6 и MCP-1 (протеин-1 моноцитарного хемоаттрактанта), С-реактивного протеина не

ассоциированы с выраженностью и прогрессированием атеросклеротических изменений в сосудах [47]. Если при РА блокаторы  $\alpha$ -ФНО способны затормозить прогрессирование атеросклеротического поражения артерий, то у больных AC такое лечение может вызывать даже противоположный проатерогенный эффект — увеличение толщины КИМ [37, 47, 50].

Различный проатерогенный эффект РА и РеА также может быть связан с биологическими особенностями инфекционных агентов, ассоциированных с этими заболеваниями. При урогенном РеА основным возбудителем является *C. trachomatis*, тогда как атеросклероз связывают с инфекцией *C. pneumoniae* [49]. Экспериментами установлено, что у мышей с наследственной и индуцированной диетой гиперхолестеринемией атерогенный эффект могла вызывать рецидивирующая инфекция *C. pneumoniae*, но не *C. trachomatis* [50—52].

Роль инфекции в патогенезе РА и атеросклероза, в первую очередь хламидиоподобными микроорганизмами, требует существенного переосмысления. Находки различных микроорганизмов в очагах атероматозного поражения, в том числе *C. pneumoniae*, хотя и демонстрируют связь атеросклероза с инфекцией, но не могут объяснить, каким образом локальные инфекционные очаги обеспечивают системную проатероматозную реакцию [49]. Есть основание предполагать наличие и у больных атеросклерозом, и у лиц с РА клинически латентной диссеминированной инфекции, иммунное реагирование на которую способно поддерживать потенциал проатерогенных аутоиммунных реакций, подобных тем, которые обнаруживают при очевидных инфекционных процессах. Инфекция, вызывая нагрузку фагоцитов ЛП бактериальных мембран, безусловно, способна снизить эффективность деградации этими клетками других ЛП, в первую очередь из мембран поглощаемых апоптотных телец и липидосодержащих мицелл, поступающих из пищеварительного тракта. Даже у детей младшего возраста, у которых отсутствуют известные факторы риска атеросклероза, острые инфекционные респираторные, кишечные и урогенные заболевания сопровождаются появлением в высоком титре аутоантител к собственным окислительно-модифицированным липопротеинам низкой плотности (oxLDL) и утолщением КИМ сонных артерий [53]. Такие проатерогенные нарушения могут сохраняться свыше трех месяцев после полного исчезновения клинических проявлений индуцировавшего их инфекционного заболевания.

## Выводы

1. У больных ревматоидным артритом при отсутствии других факторов риска развития атеросклероза имеет место выраженная системная атероматозная реакция в виде утолщения комплекса «интима—медиа», увеличение суммарной площади атеросклеротических бляшек в артериях эластического типа, что позволяет считать атеросклероз одним из существенных внесуставных клинических проявлений этого заболевания.

2. Реактивный артрит не способствует формированию проатероматозных изменений в артериальном сосудистом русле больных.

3. Выявленные методом ультразвуковой эхоангиографии атероматозные изменения в аорте и перифери-

ческих артериях можно использовать в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики ревматоидного и реактивного артрита при клинически сходных суставных проявлениях этих заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Quyyumi A. A. // *Circulation*.— 2006.— Vol. 114.— P. 1137—1139.
2. Peters M. J., van der Horst-Bruinsma I. E., Dijkmans B. A., et al. // *Sem. Arthrit. Rheum.*— 2004.— Vol. 34, Iss. 3.— P. 585—592.
3. Montecucco F., Mach F. // *Rheumatology*.— 2009.— Vol. 48, № 1.— P. 11—22.
4. Tam L.-S., Tomlinson B., Chu T. T.-W., et al. // *Rheumatology*.— 2008.— Vol. 47, № 5.— P. 3718—3723.
5. Maradit-Kremer H., Crowson C. S., Nicola P. J., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2005.— Vol. 52.— P. 402—411.
6. Han C., Robinson D. W. Jr., Hackett M. V., et al. // *J. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 33, №11.— P. 2105—2107.
7. Solomon D. H., Goodson N. J., Katz J. N., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2006.— Vol. 65.— P. 608—612.
8. Gelfand J. M., Neimann A. L., Shin D. B., et al. // *JAMA*.— 2006.— Vol. 296.— P. 1735—1741.
9. Szekanecz Z., Kerekesb G., Dürb H., et al. // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2007.— Vol. 1108.— P. 349—358.
10. del Rincyn I., Freeman G. L., Haas R. W., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2005.— Vol. 52, № 11.— P. 3413—3423.
11. Gonzalez-Juanatey K., Llorca J., Amigo-Díaz E., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2007.— Vol. 57, Iss. 2.— P. 287—293.
12. Kimhi O., Caspi D., Bornstein N. M., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2007.— Vol. 56.— № 4.— P. 203—209.
13. Sari I., Okan T., Akar S., et al. // *Rheumatology*.— 2006.— Vol. 45, № 3.— P. 283—286.
14. Choe J. Y., Lee M. Y., Rheem I., et al. // *Joint Bone Spine*.— 2008.— Vol. 75, № 5.— P. 48—53.
15. Roman M. J., Salmon J. E. // *Circulation*.— 2007.— Vol. 116.— P. 2346—2355.
16. Roman M. J., Moeller E., Davis A., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 144.— P. 249—256.
17. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Testa A., et al. // *Medicine (Baltimore)*.— 2003.— Vol. 82, № 6.— P. 407—413.
18. Chung C. P., Oeser A., Raggi P., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2005.— Vol. 52, № 10.— P. 3045—3053.
19. World Health Organization. *Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates*.— Geneva, 2001.
20. Vita J. A., Keaney J. F. Jr., Larson M. G., et al. // *Circulation*.— 2004.— Vol. 110.— P. 3604—3607.
21. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 1988.— Vol. 18.— P. 315—324.
22. Steinbrocker O., Traeger C. H., Batterman R. C. // *JAMA*.— 1999.— Vol. 66.— P. 659—662.
23. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., et al. // *J. Rheumatol.*— 2000.— Vol. 27.— P. 2185—2192.
24. Spengos K., Tsvigoulis G., Manios E., et al. // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34.— P. 1623—1627.
25. Robertson A.-K. L., Hansson G. K. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2006.— Vol. 26.— P. 2421—2432.
26. Swanberg M., Lidman O., Padyukov L., et al. // *Nat. Genet.*— 2005.— Vol. 37.— P. 486—494.
27. Gerli R., Schillaci G., Giordano A., et al. // *Circulation*.— 2004.— Vol. 109.— P. 2744—2748.
28. Liuzzo G., Goronzy J. J., Yang H., et al. // *Circulation*.— 2000.— Vol. 101.— P. 2883—2888.
29. Leipe J., Skapenko A., Lipsky P. E., et al. // *Arthrit. Res. Ther.*— 2005.— Vol. 7.— P. 93—99.
30. Ait-Oufella H., Salomon B. L., Potteaux S., et al. // *Nat. Med.*— 2006.— Vol. 12.— P. 178—180.
31. Gaston J. S. H. // *Rheumatol.*— 2008.— Vol. 47, Iss. 1.— P. 8—12.
32. Umemura M., Kawabe T., Shudo K., et al. // *Intl Immunol.*— 2004.— Vol. 16, Iss. 8.— P. 1099—1108.
33. Grisar J., Aletaha D., Steiner C. W., et al. // *Circulation*.— 2005.— Vol. 111.— P. 204—211.
34. Montecucco F., Mach F. // *Rheumatol.*— 2009.— Vol. 48, № 1.— P. 11—22.
35. Dixon W. G., Symmons D. P. M. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— Vol. 66.— P. 1132—1136.
36. Kim T. H., Uhm W. S., Inman R. D. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2005.— Vol. 17.— P. 400—405.
37. Steele L. N., Balsara Z. R., Starnbach M. N. // *J. Immunol.*— 2004.— Vol. 173.— P. 6327—6337.
38. Gaston J. S. H. // *Sex. Transm. Infect.*— 2000.— Vol. 76.— P. 156—161.
39. Moling O., Mian P. // *Med. Sci. Monit.*— 2003.— Vol. 9, № 5.— P. 15—18.
40. Biasucci L. M., Liuzzo G., Ciervo A., et al. // *Circulation*.— 2003.— Vol. 107.— P. 3015—3017.
41. Mayr M., Metzler B., Kiechl S., et al. // *Circulation*.— 1999.— Vol. 99.— P. 1560—1566.
42. Mahdi O. S., Horne B. D., Mullen K., et al. // *Circulation*.— 2002.— Vol. 106.— P. 1659—1663.
43. van Halm V. P., Slot M. C., Nurmohamed M. T., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2006.— Vol. 65.— P. 590—594.
44. Pereira I., Laurindo I., Burlingame R., et al. // *Joint Bone Spine*.— 2008.— Vol. 75.— P. 416—421.
45. Butrimiene I., Jarmalaite S., Ranceva J., et al. // *Rheumatology*.— 2004.— Vol. 43.— P. 1300—1304.
46. Meador R., Hsia E., Kitumnuaypong T., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 20 (Suppl. 28)— P. 5130—5134.
47. Mathieu S., Joly H., Baron G., et al. // *Rheumatology*.— 2008.— Vol. 47, № 8.— P. 1203—1207.
48. Del Porto F., Lagana B., Lai S., et al. // *Rheumatology*.— 2007.— Vol. 46.— P. 1111—1115.
49. Spagnoli L. G. // *Am. J. Pathol.*— 2007.— Vol. 70.— P. 33—42.
50. Hu H., Pierce G. N., Zhong G. // *J. Clin. Investig.*— 1999.— Vol. 103.— P. 747—753.
51. Moazed T. C., Kuo C., Grayston J. T., et al. // *J. Infect. Dis.*— 1997.— Vol. 175.— P. 883—890.
52. Blessing E., Nagano S., Campbell L. A., et al. // *Infect. Immun.*— 2000.— Vol. 68.— P. 7195—7197.
53. Liuba P., Persson J., Luoma J., et al. // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24, Iss. 6.— P. 515—521.

Поступила 27.07.09.

### ASSOCIATION BETWEEN AORTA AND PERIPHERAL ARTERIES ATHEROSCLEROSIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

A. M. Litvyakov, A. Yu. Palgueva

**Objective.** To compare the pronouncement of the atherosclerosis systemic vascular manifestations as well as of the atherosclerotic plaques and peripheral arteries total square both in healthy persons and in patients with rheumatoid arthritis and urogenous Chlamydia induced reactive arthritis.

**Material and methods.** Applying the sonographic method for assessing the arterial wall intima-media complex thickness, the atherosclerotic plaques found in the aorta and peripheral arteries total square visualization and measuring, a comparative study of the association of the reactive and rheumatoid arthritis with atherogenesis was performed. For receiving representative data the study included women of reproductive age with minimal natural risk and with induced by internal and external factors risk for atherosclerosis development. Arteries were studied in 120 women aged 26 to 44 years including 54 women suffering from rheumatoid arthritis, 31 patients with reactive arthritis and 35 practically healthy women (control group).

**Results.** A close association of rheumatoid arthritis with development of marked systemic arteries damage and of extended arteries atherosclerotic impairment by plaques was revealed. The pathologic vascular disorders under rheumatoid arthritis correlated positively with the disease duration and the inflammatory process activity. The rheumatoid arthritis systemic manifestations were combined with more pronounced diffuse and atherogenous changes in vessels. Patients with reactive arthritis did not manifest signs of disease inducing of early and/or progressing atherosclerosis development as the arterial vessels changes found did not differ from those in healthy subjects from the control group.

**Conclusion.** The atheromatous changes in aorta and peripheral arteries determined by sonographic echoangiography may be used as a criterion for differential diagnosis of rheumatoid and reactive arthritis when the vascular manifestations of those diseases were similar.

**Key words:** atherosclerosis, rheumatoid arthritis, reactive arthritis.



Н. В. МАТИЕВСКАЯ, В. М. ЦЫРКУНОВ, В. Ф. ЕРЕМИН,  
Е. Л. КРАСАВЦЕВ

## НIV/НСV-КОИНФЕКЦИЯ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Гродненский государственный медицинский университет,  
Белорусский научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии,  
Гомельский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Определить тенденции развития эпидпроцесса и обосновать прогноз заболеваемости и летальности на ближайшие годы при коинфекции НIV/НСV в различных регионах Беларуси и других странах.

**Материал и методы.** Изучены эпидемиологические данные по НCV-моноинфекции и коинфекции НIV/НСV в Гомельском и Гродненском регионах Беларуси за период с 2002 по 2008 г. по данным областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. Выполнен обзор современной литературы по проблемам коинфекции НIV/НСV.

**Результаты.** Частота НCV-инфекции среди НIV-инфицированных больных значительно выше, чем в популяции в целом. На конец 2008 г. она составляла 50,5% в Гродненском регионе, 40% — в Светлогорске Гомельской области. Ведущий путь передачи НCV в данной группе больных — парентеральный, реализованный при внутривенном введении наркотических препаратов. Современные тенденции эпидпроцесса по НIV характеризуются увеличением числа случаев инфицирования половым путем, что позволяет прогнозировать постепенное снижение частоты случаев НCV-инфекции у вновь выявленных НIV-инфицированных больных. Частота случаев НIV-инфекции среди НCV-инфицированных пациентов напрямую зависит от инфицированности НIV-инфекцией в регионе и на конец 2008 г. была значительно выше в Гомельском регионе по сравнению с Гродненским (22% и 4,7% соответственно). Учитывая особенности течения коинфекции НIV/НСV у многих пациентов рост частоты хронических форм НCV-моноинфекции можно прогнозировать увеличение заболеваемости и летальности, ассоциированной с НCV-инфекцией как среди НIV-инфицированных, так и среди НCV-инфицированных пациентов в ближайшее десятилетие.

**Ключевые слова:** НIV, НCV, коинфекция, эпидпроцесс, заболеваемость, летальность.

В настоящее время в мире отмечается параллельное развитие двух глобальных эпидемий: НIV-инфекции и НCV-инфекции. Имея общие пути и факторы риска передачи, вирусы часто «встречаются» как коинфекция НIV/НСV в инфицированном организме. Частота НCV-инфекции среди НIV-инфицированных в странах Западной Европы и США, по данным различных исследований, отмечается в 14—43% случаев [1, 2], в то время как частота инфицирования НCV в мировой популяции составляет в среднем 3% [3]. В настоящее время считается, что около 4—5 млн человек в мире имеют коинфекцию НIV/НСV [4]. Более чем 20-летний мировой опыт наблюдения за развитием НIV-инфекции свидетельствует о том, что НIV существенно повышает риск трансмиссии и модифицирует проявления НCV-инфекции, усугубляя клиническое течение, ускоряя прогрессию в

цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [5, 6].

С другой стороны, несмотря на снижение частоты выявления новых случаев НCV-инфекции во многих странах мира в последние десятилетия, отмечается рост заболеваемости и летальности, связанной с хронической патологией печени в виде хронического гепатита С (ХГС), вирусного цирроза печени и ГЦК. Данный факт определяют как «феномен старения» НCV-инфекции, связанный с тем, что клинические проявления хронической инфекции «запаздывают» от момента инфицирования на 20—30 лет. Экономические затраты, связанные с мониторингом и лечением хронической НCV-инфекции (противовирусная терапия, пересадка печени), существенно увеличились в последние десятилетия, а прогнозируемые экономические расходы имеют тенденцию к выраженному росту в ближайшие 10—20 лет [1].

Развитие эпидемии НIV-инфекции в Республике Беларусь происходило неравномерно. Наиболее высокий показатель инфицированности НIV отмечен в Гомельском регионе. В настоящее время (данные на 01.08.2009) здесь зарегистрировано 52% (5303) НIV-инфицированных в республике, причем 50% этих НIV-инфицированных сосредоточены в Светлогорске и Светлогорском районе. Гродненский регион является наименее пострадавшим от НIV-инфекции, так как здесь самый низкий в стране показатель инфицированности населения — на 01.08.2009 в Гродненском регионе зарегистрировано 3,9% (396) НIV-инфицированных [7].

Цель исследования: определить тенденции развития эпидпроцесса и обосновать прогноз заболеваемости и летальности на ближайшие годы при коинфекции НIV/НСV в регионах Республики Беларусь с высокой и низкой заболеваемостью НIV-инфекцией.

### Материал и методы

Изучены эпидемиологические данные по НCV-моноинфекции и коинфекции НIV/НСV в Гомельском и Гродненском регионах Беларуси за период с 2002 по 2008 г. по данным областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, а также проведен обзор современной литературы по проблемам коинфекции НIV/НСV. Статистический анализ данных выполнен при помощи пакета STATISTICA 6.0.

### Результаты и обсуждение

**Глобальная распространенность НCV-инфекции.** В 1999 г. ВОЗ провела исследование по частоте НCV-инфекции в мировой популяции. В результате проведенных исследований выявлено, что приблизительно 170 млн человек в мире инфицированы НCV (3% мировой популяции), ежегодно инфицируется НCV от 3 до 4 млн человек [3, 8]. Принимая во внимание бессимптомное течение хронической НCV-инфекции у большинства инфицированных, предполагается, что в 60—75% случаях НCV-инфекция остается не выявленной [1, 9].

НCV-инфекция неравномерно распределена в разных странах мира. Наиболее высокая частота НCV-ин-

фекции отмечена в Египте (10—20% популяции), что связывают с кампанией по парентеральному лечению шистосомоза в период с 1960 по 1980 г. Высокая частота HCV-инфекции в Японии, связанная с широким применением трансфузии препаратов крови в конце 2-й мировой войны, привела к тому, что летальность от ГЦК в 90-е годы составила 40 на 100 000 населения, в то время как в США этот показатель составлял 7 на 100 000 [1].

В США в 2002 г. HCV-инфекция установлена у 1,8% населения, хотя предполагается, что реальный показатель может быть значительно выше [8].

В Европе частота HCV-инфекции в целом составляет около 1% с небольшими колебаниями показателя в разных странах [8].

В Российской армии частота выявления анти-HCV среди военнослужащих и доноров крови установлена на уровне 1,5%, причем более высокие показатели частоты инфицирования зарегистрированы в регионах Северного Кавказа, Дальнего Востока и Сибири (от 3,1 до 3,8%), а более низкие — в Забайкальском регионе (0,7%) [8].

**Распространенность HCV-инфекции в Республике Беларусь.** Учет HCV-инфекции в Республике Беларусь начат в 1996 г. и ведется по 3 категориям: острый гепатит С (ОГС), ХГС, «носительство» анти-HCV. Необходимо учитывать, что если в группы ОГС и ХГС попадают пациенты с клинико-лабораторными признаками заболевания, то к группе «носительства» анти-HCV относятся пациенты с наличием анти-HCV без клинико-лабораторных проявлений заболевания. Принимая во внимание особенности естественного течения HCV-инфекции, отсутствие обязательного тестирования на РНК HCV методом ПЦР всех пациентов с анти-HCV, можно предположить, что в группе «носителей» анти-HCV находится большое число больных ХГС. В связи с этим при оценке частоты выявления новых случаев HCV-инфекции в республике и регионах проанализировано общее количество анти-HCV-положительных лиц, куда вошли больные с ОГС, ХГС и «носители» анти-HCV (рис. 1).

Как видно из рис. 1, частота выявления новых случаев HCV-инфекции в Республике Беларусь, Гродненском и Гомельском регионах была приблизительно оди-

накова с невыраженной тенденцией к нарастанию в течение последних 2 лет, что указывало на равномерное распределение HCV-инфекции в стране.

Для выявления закономерностей и факторов, влияющих на эпидпроцесс по HCV-инфекции, были проанализированы отдельно показатели заболеваемости ОГС, ХГС и частота «носительства» анти-HCV в Республике Беларусь и 2 регионах (рис. 2—4).

Как видно на рис. 2, в течение 2002—2008 гг. продолжалось снижение заболеваемости ОГС. Данный факт можно связать в первую очередь с качественным скринингом донорской крови на анти-HCV, что привело к отсутствию случаев посттрансфузионного ОГС за эти годы. В то же время динамика регистрации новых случаев ХГС имела обратную тенденцию (см. рис. 3).

Как видно на рис. 3, отмечена четкая динамика нарастания частоты выявления ХГС, что соответствует общемировым тенденциям в эпидемиологии HCV-инфекции и связано с естественным течением заболевания, при котором манифестные формы начинают проявляться через 20—30 лет от момента инфицирования. В связи с этим надо полагать, что современные противоэпидемические мероприятия, приведшие к снижению заболеваемости ОГС, пока не оказывают влияния на рост частоты хронических форм HCV-инфекции, так

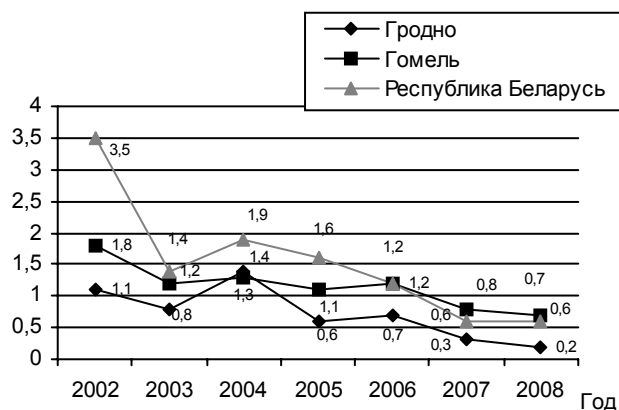


Рис. 2. Динамика выявления ОГС на 100 000 населения в Республике Беларусь, Гродненском и Гомельском регионах за 2002—2008 гг.

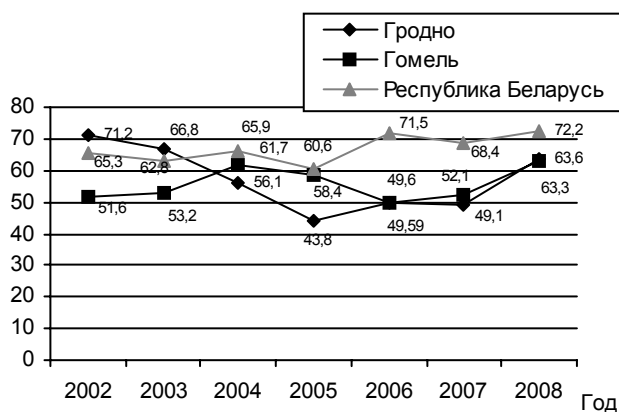


Рис. 1. Динамика выявления анти-HCV-положительных лиц на 100 000 населения в Республике Беларусь, Гродненском и Гомельском регионах за 2002—2008 гг.



Рис. 3. Динамика выявления ХГС на 100 000 населения в Республике Беларусь, Гродненском и Гомельском регионах за 2002—2008 гг.

Таблица 1

Кумулятивная заболеваемость HIV-инфекцией (на 100 000 населения) в Республике Беларусь, России, Украине, Молдове [11]

Страна	Год									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Россия	61,9	122,6	156,9	183,0	207,9	233,8	262,8	294,1	331,9	
Украина	74,3	90,1	108,2	131,0	158,1	187,2	224,5	265,0	305,6	
Беларусь	32,8	38,3	48,2	55,7	63,9	71,6	78,4	90,2	99,5	
Молдова	28,3	33,9	38,7	45,0	54,2	67,0	94,7	117,3	139,8	

как многие больные инфицировались 20 и более лет тому назад [9].

Динамика регистрации «носителей» анти-HCV представлена на рис. 4.

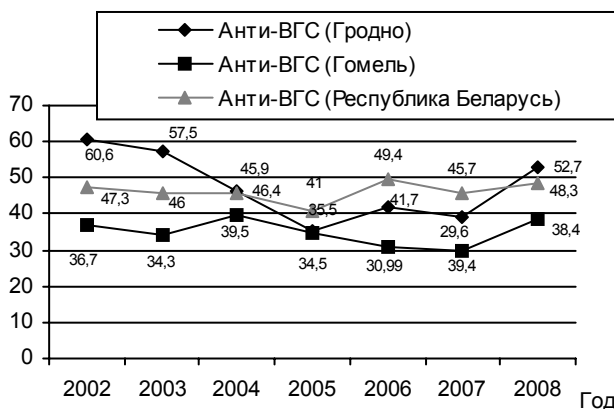


Рис. 4. Динамика выявления «носителей» анти-HCV на 100 000 населения в Республике Беларусь, Гродненском и Гомельском регионах за 2002–2008 гг.

К сожалению, в настоящее время отсутствует возможность достоверно проследить развитие отдаленных последствий хронической HCV-инфекции в Беларуси, так как отсутствует официальная статистика по регистрации «чистых» вирусных циррозов печени, в том числе вызванных HCV-инфекцией. Нередко под маской вирусного цирроза печени скрывается цирроз алкогольного происхождения с наличием у больного маркеров парентеральных вирусных гепатитов. Кроме того, пациентов с ГЦК в большинстве случаев не обследуют на маркеры вирусных гепатитов [10].

Таким образом, при анализе тенденций эпидпроцесса HCV-инфекции в Республике Беларусь, Гомельском и Гродненском регионах в течение последних 7 лет можно констатировать, что в обоих регионах и по Беларуси в целом отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости хронической HCV-инфекцией при наличии выраженного снижения заболеваемости ОГС.

**Заболеваемость HIV-инфекцией в Республике Беларусь.** Ситуация по HIV-инфекции в Беларуси складывается более благоприятно по сравнению с соседними странами, так как инфекция развивается более медленными темпами (табл. 1).

Как видно из табл. 1, кумулятивная заболеваемость HIV в Республике Беларусь на протяжении всех лет начиная с 2000 г. была ниже, чем в России и на Украине, но выше, чем в Молдове, до 2005 г. На конец 2008 г. она составила 99,5 на 100 000 населения, что было значительно ниже, чем в России и на Украине.

Таблица 2

Эпидситуация по HIV-инфекции в Беларуси на 01.08.2009 [7]

Регион	Зарегистрировано случаев	Инфицированность на 100 000 населения
Гомельская область	5303	362,1
Минская область	1301	89,5
Минск	1419	77,6
Брестская область	740	51,6
Могилевская область	546	48,6
Витебская область	496	39,2
Гродненская область	396	35,9
Всего по Республике Беларусь	10201	105,5

Эпидемия HIV-инфекции в различных регионах страны развивалась неравномерно (табл. 2).

Как видно из табл. 2, показатель кумулятивной заболеваемости HIV-инфекцией в Гомельской области более чем в 3 раза превышает республиканский, в то время как в Гродненском регионе данный показатель в 3 раза ниже республиканского.

Динамика выявления частоты новых случаев инфицирования населения HIV и HCV представлена на рис. 5.

Как видно на рис. 5, заболеваемость HIV-инфекцией по республике представлена неравномерно: показатели в Гомельском регионе значительно выше, чем в Республике Беларусь и Гродненском регионе.

Различный уровень заболеваемости HIV в 2 регионах при приблизительно одинаковом уровне распрост-

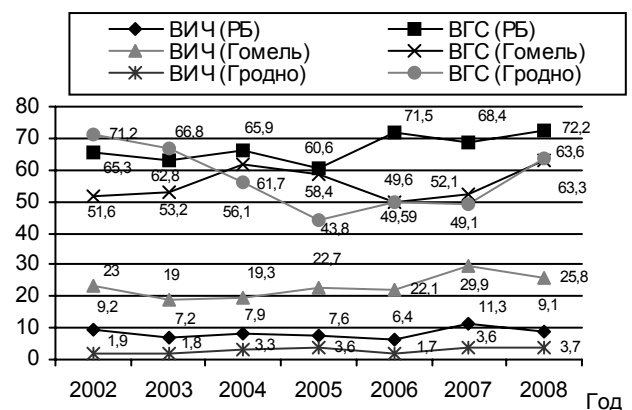


Рис. 5. Динамика выявления новых случаев инфицирования HIV и HCV (на 100 000 населения) в Республике Беларусь, Гомельском и Гродненском регионах

раненности HCV-инфекции, которая является маркерным заболеванием для HIV-инфекции, косвенно свидетельствует о том, что реальная заболеваемость HIV-инфекцией в Гродненском регионе более высокая, чем официальная.

Дополнительным фактом в пользу данного утверждения является увеличение частоты манифестных форм HIV-инфекции (пре-СПИД и СПИД) среди вновь выявленных случаев заболевания в последние годы. Так, среди всех вновь выявленных случаев HIV-инфекции частота манифестных форм составила в 2004 г. 5,3%, 2005 г. — 9,7%, 2006 г. — 15%, 2007 г. — 9,7%, 2008 г. — 20%, за 8 месяцев 2009 г. — 17,6%. Как представлено на рис. 5, частота выявления новых случаев HIV-инфекции находится на более низком уровне по сравнению с HCV-инфекцией, что можно связать также с особенностями путей передачи и факторов риска при каждом заболевании.

**Пути передачи и факторы риска HCV-инфекции.** Эпидемиология HCV-инфекции может быть условно разделена на 2 периода: период до внедрения тестов на HCV (до начала 90-х годов) и современный период — после внедрения тестов на HCV-инфекцию в практику здравоохранения. В ранний период основной путь передачи HCV-инфекции был связан с переливанием инфицированной крови и ее препаратов, пересадкой инфицированных органов и тканей. Большинство лиц, больных HCV в настоящее время, были инфицированы 20—30 лет назад. По данным CDC, в США в период с 1985 по 1989 г. частота инфицирования HCV составляла 242 000 случаев в год, в то время как уже в 2001 г. — только 25 000 в год. Такое значительное снижение частоты выявления новых случаев HCV-инфекции связывают в первую очередь с тем, что с повсеместным внедрением в клиническую практику тестов на HCV-инфекцию был налажен эффективный скрининг доноров на HCV. Это позволило достичь существенного снижения передачи HCV с препаратами крови, при трансплантации органов и тканей. С 1994 г. считается, что риск посттрансфузионного гепатита С практически (хотя и не полностью) исключен. Существенными факторами риска передачи HCV до 90-х годов прошлого столетия были различные медицинские манипуляции, в первую очередь гемодиализ. Частота инфицирования HCV среди пациентов, зависимых от гемодиализа, в Западной Европе составляла 20—30%. В настоящее время частота HCV-инфицированных в данной группе больных составляет 1%, что не оказывает существенного влияния на эпидпроцесс по HCV [8].

В настоящее время наибольшее количество новых случаев HCV-инфекции связано с использованием инъекционных наркотических препаратов [1, 8]. Широкое проведение образовательных программ по безопасному поведению в группах потребителей инъекционных наркотических препаратов (ПИН), программы обмена шприцев привело к тому, что риск передачи HCV среди ПИН значительно ниже, чем был в 60-е и 70-е годы 20-го столетия. Тем не менее группа ПИН остается в настоящее время наиболее уязвимой в плане инфицирования HCV — половина вновь выявляемых случаев HCV в последнее десятилетие приходится на группу ПИН, так как внутривенное введение наркотических препаратов — наиболее

«эффективная» форма передачи HCV. Считается, что 5-летнее введение наркотических препаратов приводит к инфицированию 50% ПИН [12]. В Республике Беларусь отмечается постоянное увеличение числа официально зарегистрированных ПИН. По оценочным данным на 2007 г., приблизительно 50000—55000 жителей страны употребляют наркотические вещества [13].

Вопрос о роли половой передачи HCV остается окончательно не решенным в настоящее время. Существует гипотеза, что большинство HCV-инфицированных пациентов с предполагаемым половым путем инфицирования могли одновременно относиться к группе ПИН, что не всегда возможно установить [14]. В исследованиях, проведенных в США, было показано, что наличие анти-HCV достоверно коррелировало с ранним началом половой жизни, количеством половых партнеров. Среди 127 пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), не являющимися ПИН, частота инфицирования HCV составила 9,7%, что указывает на роль рискованного полового поведения в передаче HCV половым путем. Эти данные были подтверждены и другими исследованиями [14, 15]. С другой стороны, 10-летнее наблюдение за моногамными парами в Италии (8060 пациентов в год), когда один из супругов был инфицирован HCV, показало отсутствие риска передачи HCV половым путем. Также не было обнаружено доказательств половой передачи HCV среди мужчин, вступающих в сексуальные отношения с мужчинами (МСМ), в исследовании, включавшем 2 263 лица в год [16]. Такие противоречивые данные позволяют предполагать, что половая трансмиссия HCV встречается достаточно редко и наиболее вероятна в группах лиц с рискованным половым поведением. Тем не менее предполагается, что от 15 до 20% пациентов, у которых в настоящее время выявлена HCV-инфекция, были инфицированы половым путем [1].

Низкий риск инфицирования HCV доказан при вертикальной трансмиссии от матери к ребенку (6—7%) и в семейных очагах. Нозокомальная передача HCV (акупунктура, стоматологические процедуры и др.) в настоящее время составляют около 5%. Источник инфекции остается неустановленным у 9—10% HCV-инфицированных пациентов [1, 8].

К специальным группам, в которых частота инфицирования HCV выше, чем в популяции в целом, относятся лица, изолированные в местах лишения свободы (МЛС) — до 25% инфицированных, ветераны, участвовавшие в локальных войнах (5,4%), реципиенты органов, например почек — от 50% среди перенесших трансплантацию почек до 90-х годов 20-го столетия до 27% после 90-х годов [8].

**Пути инфицирования и факторы риска передачи HIV-инфекции.** Несмотря на то, что HIV и HCV имеют одинаковые пути передачи, риск инфицирования различается в зависимости от пути передачи. Так, при парентеральном пути с небольшими объемами крови у ПИН риск передачи HCV в 10 раз выше, чем HIV. Передача HCV при случайном повреждении кожи инфицированной иглой (аварийная ситуация) составляет 15—30 на 1000 случаев, в то время как передача HIV — только 3 на 1000 [17].

С другой стороны, HIV легче передается при гетеросексуальных контактах и при вертикальном пути инфицирования по сравнению с HCV. Частота выявления анти-HCV у половых партнеров анти-HCV-позитивных мужчин составляет 3%, в то время как частота выявления антител к HIV у половых партнеров HIV-инфицированных мужчин в 4 раза выше [17].

Как видно из табл. 3, более высокий риск передачи HCV отмечен при внутривенном введении наркотических препаратов, более низкий — при половом и перинатальном пути, маловероятный — при медицинских манипуляциях. В то же время риск передачи HIV при внутривенном введении наркотических препаратов ниже, чем для HCV, хотя риск половой и перинатальной передачи HIV более высокий, чем для HCV.

Таблица 3

**Относительный риск трансмиссии HBV-, HCV- и HIV-инфекции в зависимости от пути передачи инфекции [1]**

Путь передачи	HBV	HCV	HIV
Внутривенное введение наркотических препаратов	+++	++++	++
Половой путь	+++	+	++
Перинатальный	++++	+	++
Манипуляции	+++	+/-	+/-

**Пути передачи HIV-инфекции в Республике Беларусь, Гродненском и Гомельском регионах.** В динамике развития эпидемии HIV в Республике Беларусь отмечается четкая закономерность в изменении ведущего пути передачи HIV-инфекции: с парентерального пути при внутривенном введении наркотических препаратов в первые годы подъема заболеваемости HIV (1996—2002) на половой путь. Удельный вес парентерального и полового пути инфицирования HIV среди вновь выявленных HIV-инфицированных представлен в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в настоящее время в Беларуси и в 2 регионах половой путь инфицирования HIV преобладает над парентеральным. В Гомельской области эта особенность выявлена раньше, чем в других регионах, что объясняется более ранним началом эпидемии HIV и более высокими показателями инфицированности населения. В настоящее время эпидпроцесс по HIV-инфекции в Гомельском регионе опережает ситуацию по республике в целом на 2—3 года. Эта закономерность позволяет рассматривать ситуацию в Гомельском регионе как прогнозную по HIV-инфекции на всю Беларусь.

**Влияние HIV на трансмиссию HCV при коинфекции.** Установлено, что у HIV-инфицированных больных риск передачи вируса гепатита С при половом контакте выше, чем при моноинфекции, и может достигать 19%. Коинфекция HIV/HCV повышает риск вертикальной трансмиссии HCV от матери к ребенку. Так, по результатам исследования, включавшего 2382 беременные, инфицированные обоими вирусами, перинатальная передача HCV встречалась в 2,8 раза чаще, чем при моноинфекции HCV [5, 6, 17, 18].

**Частота коинфекции HIV/HCV в мире.** Установлено, что в мире около 4—5 млн человек имеют коинфекцию HIV/HCV [4]. Результаты наиболее обширных исследований представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, частота коинфекции HIV/HCV варьировала от 14 до 43%. Было установлено, что показатель частоты коинфекции зависит от пути передачи HIV. Наиболее высокий показатель частоты отмечен при парентеральном пути и значительно более низкий при половой и парентеральной трансмиссии HIV (табл. 6).

Как видно из табл. 6, наиболее высокая частота коинфекции зарегистрирована в группе пациентов с парентеральным путем передачи HIV (ПИН, больные гемофилией) и наименьшая — при половой передаче HIV (МСМ).

**Приверженность к ВААРТ и передача HIV.** Эффективная ВААРТ, влияя на различные этапы жизненного цикла HIV в инфицированном организме, приводит к снижению уровня вирусной нагрузки HIV в биологических жидкостях до неопределяемого (менее 50 копий/мл) [6]. В такой ситуации риск передачи HIV от инфицированного пациента, получающего ВААРТ, существенно снижается, что позволяет рассматривать ВААРТ как важный фактор, сдерживающий эпидемическое распространение HIV.

Однако в случае несоблюдения режимов ВААРТ высок риск формирования резистентности HIV к ВААРТ. В результате пациент может стать источником инфицирования других лиц резистентными к ВААРТ штаммами HIV. Неблагоприятной тенденцией в настоящее время является высокая вероятность возникновения вторичной эпидемии, вызванной лекарственно-устойчивыми штаммами HIV [28].

**Распространенность коинфекции HIV/HCV в Гродненском и Гомельском регионах.** В Беларуси эпидемия HIV-инфекции началась и наиболее интенсивно продолжает развиваться в группе ПИН. Несмотря на преобладание полового пути инфицирования HIV среди

Таблица 4

**Частота (%) полового и парентерального пути инфицирования HIV в Республике Беларусь, в Гродненской и Гомельской областях**

Год	Республика Беларусь		Гомельская область		Гродненская область	
	парентеральный	половой	парентеральный	половой	парентеральный	половой
2000	71	27	65,7	34,3	88,2	10,6
2001	71	27,8	63,9	36,1	85,7	14,3
2002	63,8	35	43,6	56,4	87,5	12,5
2003	62,8	35,5	49,7	50,3	38,1	61,9
2004	46,3	49,7	36,4	57,9	47,4	50
2005	36,8	57,3	29,8	64,4	34,2	58,5
2006	35,4	63,4	22,8	75	30	70

**Частота анти-HCV- позитивных лиц среди HIV-инфицированных пациентов**

Страна, год исследования	Количество HIV-позитивных пациентов, участвовавших в исследовании	Частота анти-HCV-позитивных пациентов, %
Франция, 1996 [19]	1935	43
США, 1999 [20]	350	33
Нидерланды, 2000 [21]	394	14
Греция, 2000 [22]	181	14
Швеция, 2000 [23]	3111	37
США, 2002 [24]	213	16
США, 2003 [18]	510	40
США, 2003 [25]	881	43
Франция, 2003 [26]	1813	28
США, 2003 [27]	2705	17

**Частота коинфекции HIV/HCV в зависимости от пути инфицирования HIV [17]**

Категория HIV-инфицированных пациентов	Частота анти-HCV-позитивных пациентов, %
ПИН	53—99
МСМ	3—14
Больные гемофилией	98
Все пациенты	13—43

вновь выявленных случаев инфекции в последние годы в Республике Беларусь (см. табл. 4), количество HIV-инфицированных, заразившихся в результате внутривенного введения наркопрепаратов, пока преобладает, составив 54,5% на 01.08.2009 [7]. Учитывая, что данный путь заражения является наиболее «эффективной» формой инфицирования HCV, коинфекция HIV и HCV широко распространена в Республике Беларусь. В Гродненском регионе на конец 2008 г. было зарегистрировано 184 случая коинфекции HIV/HCV, что составило 50,5% среди HIV-инфицированных пациентов. Однако частота коинфекции существенно различалась в зависимости от пола и пути инфицирования пациентов (табл. 7).

Как видно из табл. 7, большинство мужчин с коинфекцией указывали на парентеральный путь инфицирования HIV, большая часть женщин — на половой. На конец 2008 г. частота коинфекции HIV/HCV в Гродненском регионе среди HIV-инфицированных с парентеральной передачей HIV составила 59%, а среди больных с половым путем передачи HIV — 39,5%.

Проведен анализ частоты коинфекции HIV/HCV в Светлогорске и районе. Коинфекция HIV/HCV на конец 2008 г. была выявлена у 1048 пациентов (40% HIV-инфицированных). У 19 больных с коинфекцией путь инфицирования не был установлен. Распределение 1029

**Распределение пациентов с коинфекцией HIV/HCV по полу и путям инфицирования в Гродненском регионе**

Контингент	Парентеральный путь	Половой путь	P
Мужчины, n=112 (60,8%)	93 (82%)	19 (18%)	<0,05
Женщины, n=72 (39,2%)	31 (43%)	41 (57%)	<0,05
Всего, n=184	124 (67,3%)	60 (32,7%)	<0,05

Таблица 5

больных по полу и путям инфицирования представлено в табл. 8.

Как видно из табл. 8, распределение больных с коинфекцией HIV/HCV в Светлогорске и районе по путям инфицирования было приблизительно таким же, как у больных в Гродненской области, однако большинство женщин инфицировано парентеральным путем.

Учитывая выраженную тенденцию к увеличению частоты передачи HIV половым путем, при котором коинфекция встречается реже, можно ожидать постепенного снижения частоты коинфекции HIV/HCV среди новых случаев HIV-инфекции. Тем не менее показатель инфицированности HCV среди HIV-инфицированных будет сохраняться более высоким, чем по популяции в целом.

Для оценки влияния коинфекции на эпидпроцесс была проанализирована частота HIV-инфекции в структуре вновь выявляемых случаев HCV-инфекции в 2 регионах (табл. 9).

Как видно из табл. 9, в обоих регионах отмечена тенденция к нарастанию частоты случаев коинфекции в структуре HCV-инфекции, однако в Гомельском регионе данный показатель был значительно выше, что связано с более высоким показателем инфицированности HIV. Необходимо отметить, что многие HIV-инфицированные были инфицированы HCV до «встречи» с HIV, следовательно, были зарегистрированы как HCV-инфицированные в более ранний период. Кроме того, как показывает практический анализ, в первые годы подъема заболеваемости HIV скрининг и учет HCV-инфекции у HIV-инфицированных больных был налажен не на должном уровне, некоторые больные обследовались на HCV-инфекцию через несколько лет после постановки на учет по HIV. Данные факты указывают на необходимость разработки и внедрения в Республике Беларусь более четких рекомендаций по мониторингу HCV-инфекции.

**Распределение пациентов с коинфекцией HIV/HCV по полу и путям инфицирования в Светлогорске и Светлогорском районе Гомельской области**

Контингент	Парентеральный путь	Половой путь	P
Мужчины, n=702 (68,2%)	586 (73,4%)	116 (26,6%)	<0,05
Женщины, n=327 (31,8%)	212 (65%)	115 (35%)	<0,05
Всего, n=1029	798 (77,5%)	231 (22,4%)	<0,05

Таблица 9

**Частота (%) HIV-инфекции среди вновь выявленных случаев HCV-инфекции в Гомельском и Гродненском регионах**

Год	Гомельский регион		Гродненский регион	
	анти-HCV+/HIV	анти-HCV+ без HIV	анти-HCV+/HIV	анти-HCV+ без HIV
2002	4,4	95,6	0,6	99,4
2003	4	96	1	99
2004	7	93	2	98
2005	16	84	6	94
2006	29,7	70,3	3,8	96,2
2007	24	76	4,4	95,6
2008	22	78	4,7	95,3

Таблица 7



Особенностью эпидпроцесса ассоциированной инфекции (микст-HIV/HCV) является наличие ее различных вариантов, формирование которых зависит от сроков и характера инфицирования возбудителями (HIV, HCV). Необходимо выделять 3 варианта микст-инфекции (HIV+HCV).

1-й вариант — коинфекция, когда происходит инфицирование обоими возбудителями (HIV, HCV) одновременно. Данный вариант в настоящее время является преобладающим в среде начинающих ПИН, практикующих незащищенные методы наркопотребления.

2-й вариант — суперинфекция HIV, когда HIV-инфекция присоединяется к имеющейся у больного HCV-инфекции. Такой вариант был достаточно широко распространен в начале эпидемии HIV в Республике Беларусь, так как первые крупные вспышки HIV-инфекции были отмечены среди ПИН, многие из которых к тому времени уже были инфицированы HCV.

3-й вариант — суперинфекция HCV, когда HCV-инфекция присоединяется к имеющейся у больного HIV-инфекции. Учитывая, что HIV-инфекция облегчает половую и вертикальную трансмиссию HCV, группа HIV-инфицированных всегда должна рассматриваться как группа риска по HCV-инфекции и периодически обследоваться на маркеры парентеральных гепатитов.

В клинической практике иногда сложно выделить вариант микст-инфекции (ко- или суперинфекция) у конкретного больного. В то же время необходимо учитывать сроки присоединения каждой из инфекций, которые могут оказывать влияние на течение и исход заболевания. Необходим клинико-лабораторный мониторинг с учетом имеющегося клинико-эпидемиологического варианта ассоциированной инфекции (HIV/HCV).

**Прогнозируемые показатели заболеваемости и летальности, ассоциированные с HCV-инфекцией.** В настоящее время отмечается феномен «старения» HCV-инфекции, который проявляется появлением цирроза печени и ГЦК у лиц, инфицированных HCV 20—30 лет назад [9, 29, 30]. Предполагается, что доля лиц, страдающих от HCV-инфекции более 20 лет, к 2010 г. должна достичь 50% от всех HCV-инфицированных пациентов с дальнейшим нарастанием их численности вплоть до 2015 г., после чего начнет постепенно уменьшаться. В то же время частота цирроза печени и ГЦК как неблагоприятных отдаленных проявлений HCV-инфекции будет иметь тенденцию к росту в течение ближайших 20—30 лет. Прогнозируется, что частота цирроза печени среди HCV-инфицированных пациентов в США должна составить к 2018 г. 28,9%, 2028 г. — 30,4%, 2038 г. — 29,5%. В США с 2010 по 2019 г. ожидается 165 900 случаев смерти в результате хронической HCV-инфекции и 27 200 случаев смерти от ГЦК, возникшей на фоне HCV-инфекции [1]. В настоящее время хроническая HCV-инфекция является причиной 50% трансплантаций печени, выполняемых в США и других странах мира. В ближайшее время прогнозируется дальнейшее увеличение количества трансплантаций печени при хронической HCV, что приведет к дальнейшему росту экономических затрат на лечение [31]. Как известно, в первые годы после открытия HCV вирус получил название «спящего велика-

на» [32], однако современная тенденция увеличения во всем мире заболеваемости и летальности, ассоциированной с HCV-инфекцией, позволяет констатировать, что «великан» проснулся [33].

Как уже указывалось, в Республике Беларусь сохраняются общемировые закономерности в отношении хронической HCV-инфекции, что проявляется в последовательном нарастании частоты вновь регистрируемых хронических форм заболевания при выраженном снижении частоты ОГС. Кроме того, косвенным признаком, свидетельствующим в пользу нарастания частоты неблагоприятных отдаленных исходов хронической HCV-инфекции, является стабильный рост частоты новых случаев ГЦК в течение последних 8 лет — с 15,3% среди всех злокачественных новообразований печени в 2000 г. до 42% в 2008 г.

**Влияние коинфекции HIV/HCV на заболеваемость и летальность, ассоциированную с HCV-инфекцией.** Во многих исследованиях было доказано, что коинфекция HIV/HCV является независимым фактором риска поражения печени [9, 24, 34].

Несмотря на позитивное влияние ВААПТ на выживаемость и качество жизни HIV-инфицированных больных, «печеночные» причины летальности среди больных с коинфекцией вирусами парентеральных гепатитов, получающих ВААПТ, достигают 14% и занимают 2-е место после причин, ассоциированных с развитием СПИДа [5]. HCV-ассоциированная летальность HIV-инфицированных больных, получающих ВААПТ, должна возрасти по прогнозам более чем в 3 раза к 2010 г., существенно опередив СПИД-ассоциированную летальность [6].

Таким образом, если увеличение заболеваемости и летальности при хронической HCV-моноинфекции проявилось через 20—30 лет от момента инфицирования, можно ожидать, что среди больных с коинфекцией HIV и HCV рост «печеночной» заболеваемости и летальности может проявиться гораздо раньше — в среднем через 10 лет от начала инфицирования [35—38].

Анализ закономерностей эпидпроцесса коинфекции HIV/HCV в 2 регионах Республики Беларусь позволяет сделать вывод, что закономерности развития эпидпроцесса в среде HIV-инфицированных не зависят от уровня инфицированности HIV в регионе. Частота HCV-инфекции среди HIV-инфицированных больных значительно выше, чем в популяции в целом, на конец 2008 г. она составляла 50,5% в Гродненском регионе, 40% — в Светлогорске Гомельской области. Ведущий путь передачи HCV в данной группе больных — парентеральный, реализованный при внутривенном введении наркотических препаратов. Современные тенденции эпидпроцесса по HIV характеризуются увеличением числа случаев инфицирования половым путем, что позволяет прогнозировать постепенное снижение частоты случаев HCV-инфекции у вновь выявленных HIV-инфицированных больных. Однако частота HCV-инфекции в группе HIV-инфицированных остается значительно более высокой по сравнению с таковой среди населения в целом, что подчеркивает существенное значение HIV-инфицированных в поддержании эпидпроцесса по HCV на достаточно высоком уровне в регионах Республики Беларусь.

Тенденция к росту частоты выявления новых случаев HIV-инфекции среди HCV-инфицированных пациентов отмечена в обоих анализируемых регионах. Частота случаев HIV-инфекции среди HCV-инфицированных пациентов напрямую зависит от инфицированности HIV-инфекцией в регионе — на конец 2008 г. она была значительно выше в Гомельском регионе по сравнению с Гродненским (22% и 4,7% соответственно).

Учитывая особенности течения коинфекции HIV/HCV у многих пациентов и рост частоты хронических форм HCV-моноинфекции, можно прогнозировать увеличение в ближайшее десятилетие заболеваемости и летальности, ассоциированной с HCV-инфекцией, как среди HIV-инфицированных, так и среди HCV-инфицированных пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

- McHutchison J. G. // *Am. J. Manag. Care.*— 2004.— № 10.— P. S21—S29.
- Braga E. L., Lyra A. C., Ney-Oliveira F. et al. // *Braz. J. Infec. Dis.*— 2006.— Vol. 10, № 1.— P. 17—21.
- Hepatitis C., Fact Sheet No. 164. // <http://www.who.int/inf-fs/en/fact164.html>.
- Deng L.-P, Gui X.-E., Zhang Y.-X., et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15, № 8.— P. 996—1003.
- Koziel M., Peters M. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356, № 10.— P. 1445—1454.
- Sulkowski S., Benhamou Y. // *J. Vir. Hepatit.*— 2007.— Vol. 14.— P. 371—386.
- Эпидситуация по HIV-инфекции на территории Республики Беларусь // <http://www.hiv-by/info>
- Sy T., Jamal M. M. // *Int. J. Med. Sci.*— 2006.— N. 3.— P. 41—46.
- Management of Hepatitis C // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. S3—S20.
- Цыркунов В. М., Матиевская Н. В., Хильченко Е. И. и др. // *Мед. новости.*— 2008.— № 8.— С. 42—48.
- HIV-инфекция в России, Беларуси, Украине и Молдове, 2008 // <http://www.afew.org>
- Mateu-Gelabert P., Treloar C., Calatayud V., et al. // *Int. J. Drug. Policy.*— 2007.— № 5.— P. 338—340.
- Субцельный Д. Ю. Информационный справочник организаций, оказывающих услуги в области HIV/СПИД в Республике Беларусь.— Минск, 2007.
- Goldberg D., McIntyre P. G., Smith R., et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*— 2001.— Vol. 108.— P. 365—370.
- Perez C. M., Suarez E., Torres E. A., et al. // *Int. J. Epidemiol.*— 2005.— Vol. 34, № 3.— P. 593—599.
- Vandelli C., Renzo F., Romano L., et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99, № 5.— P. 855—859
- Winnock M., Salmon-Ceron D., Dabis F., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2004.— Vol. 53.— P. 936—946.
- Falusi O. M., Pulvirenti J., Sarazine J., et al. // *AIDS Patient Care STDs.*— 2003.— Vol. 7.— P. 13—16.
- Saillour F., Dabis F., Dupon M., et al. // *Br. Med. J.*— 1996.— Vol. 313.— P. 461—464.
- Staples C. T. Jr., Rimland D., Dudas D. // *Clin. Infect. Dis.*— 1999.— Vol. 29.— P. 150—154.
- den Brinker M., Wit F. W., Wertheim-van Dillen P. M., et al. // *AIDS.*— 2000.— Vol. 14.— P. 2895—2902.
- Dimitrakopoulos A., Takou A., Haida A., et al. // *J. Infect.*— 2000.— Vol. 40.— P. 127—131.
- Greub G., Ledergerber B., Battegay M., et al. // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 1800—1805.
- Sherman K. E., Rouster S. D., Chung R. T., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 34.— P. 831—837.
- Fultz S. L., Justice A. C., Buttet A. A., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 36.— P. 1039—1046.
- Salmon-Ceron D., Gouezel P., Delarocque-Astagneau E., et al. // *Med. Malad. Infect.*— 2003.— T. 33.— P. 78—83.
- Tedaldi E. M., Hullsiek K. H., Malvestutto C. D., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 36.— P. 1313—1317.
- Clavel F., Hance A. // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350, № 10.— P. 1023—1035.
- Patel K., Muir A. J., McHutchison J. G. // *BMJ.*— 2006.— Vol. 332.— P. 1013 — 1017.
- Zarski J. P., Mc Hutchison J., Bronowicki J. P., et al. // *J. Hepatol.*— 2003.— Vol. 38.— P. 307—314.
- Gary L. D. // *Rev. Gastroenterol. Disord.*— 2004.— Vol. 4, № 1.— P. 7—17.
- Alter M. J. // *Am. J. Med.*— 1991.— Vol. 91.— P. 112S — 115S.
- Grand W. C., Jhaveri, Mc Hutchinson J., et al. // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 1406—1413.
- Nelson K. E., Thomas D. L. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*— 2001.— Vol. 8, № 5.— P. 867—887.
- Матиевская Н. В., Цыркунов В. М., Еремин В. Ф. и др. // *Медпанорама.*— 2009.— № 7.— С. 10—12.
- Cooper C. L., Badley A. D., Angel J. B. // *Can. J. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 12, № 3.— P. 157—163.
- Wright M., Goldin R., Fabre A., et al. // *Gut.*— 2003.— Vol. 52.— P. 574—579
- Матиевская Н. В., Цыркунов В. М., Прокопчик Н. И. // *Материалы респ. конф. «90-летие здравоохранения Республики Беларусь».*— Минск, 2009.— С. 435—437.

Поступила 15.09.09.

#### HIV/HCV CO-INFECTION: REGULARITIES OF EPIDEMIC PROCESS IN BELARUS VARIOUS REGIONS

N. V. Matsieuskaya, V. M. Tsyrukunov, V. F. Yeremin, E. L. Krasavtsev

**Objective.** To evaluate tendency of HIV/HCV co-infection epidemiology and prognosis of HCV associated morbidity and mortality in Grodno and Gomel regions of Belarus.

**Material and methods.** The epidemiology data for HCV infection and for HIV infection frequencies in Belarus, Grodno and Gomel regions were received from the Regional Centers of Hygiene and Public Health. Scientific literature on the problem was reviewed. A statistical analysis was performed using the program Statistica 6.

**Results.** The rate of HCV infection among HIV infected patients was significantly higher than in the whole population: 50.5% in Grodno region, 40% in Svetlogorsk of Gomel region on the end of 2008. The main way of HCV transmission in HIV infected population was the parenteral one in the intravenous drug users. The modern tendency of HIV epidemiology was determined to be the parenteral way of transmission changing for the sexual way. That tendency should result in the HCV infection rate decreasing among naive cases of HIV infection. The HIV infection frequency in HCV infected persons was revealed to correlate strongly with the HIV infection level in the region and on the end of 2008 it was significantly higher in Gomel region as compared with Grodno (22% vs. 4.7% respectively). The HCV infection associated morbidity and mortality growth among HIV and HCV infected cohorts might be expected in the nearest decade.

**Key words:** HIV, HCV, co-infection, epidprocess, morbidity rate, mortality rate.



В. С. УЛАЩИК

## МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЯ МОЗГА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Институт физиологии НАН Беларуси

*В статье обобщены современные сведения о транскраниальной микрополяризации мозга. На основании анализа биофизических и физиологических данных обосновывается целесообразность и перспективность применения метода при заболеваниях и травмах центральной нервной системы. Приводятся методики и результаты использования транскраниальной микрополяризации в неврологии и психиатрии. Намечаются направления дальнейшего исследования метода.*

**Ключевые слова:** микрополяризация мозга, обоснование и эффективность применения.

Среди методов транскраниальной электротерапии в клинической медицине, прежде всего в неврологии и психиатрии, все большее распространение и всестороннее обоснование получает микрополяризация мозга [10, 19, 28]. Транскраниальная микрополяризация (ТКМП) мозга — метод, в основе которого лежит воздействие на головной мозг постоянным электрическим током небольшой силы.

Микрополяризация, удачно сочетая в себе простоту и неинвазивность с достаточно высокой степенью избирательности воздействия, позволяет мягко изменять свойства нервной ткани, тем самым перестраивая ее функциональную организацию. Направленное изменение функционального статуса корковых и сегментарных проекций в подэлектродном пространстве вызывает выраженное вовлечение различных дистантно расположенных мозговых образований, которое определяется наличием в нервной системе горизонтальных и вертикальных морфофункциональных связей. При этом применение микротоков, сопоставимых с физиологическими процессами, которые обеспечивают деятельность нервного субстрата, определяет адекватность воздействия на мозг, способствующего оптимизации его морфофункционального состояния [6, 10, 26].

Толчком к активному развитию ТКМП послужили нейрофизиологические исследования Н. П. Бехтеревой и соавт. в конце 70-х годов XX века при лечении больных с фантомно-болевым синдромом [3, 10]. В этих исследованиях была показана с помощью регистрации сверхмедленных биопотенциалов принципиальная возможность изменения функционального состояния различных структур головного мозга, в том числе и подкорковых, под влиянием интрацеребрального и транскраниального воздействия постоянным микротоком. Небезынтересно отметить, что наиболее адекватным и физиологичным фактором воздействия на нервную систему для постепенного изменения состояния нервной ткани является постоянный ток малой силы [5, 6, 10]. Результаты данной работы в последующем легли в основу нейрофизиологического обоснования вы-

бора структур-мишеней для интрацеребральной микрополяризации и расположения токонесущих электродов при транскраниальной микрополяризации мозга. Материалы этих исследований и развиваемые на их основе теоретические положения в дальнейшем были использованы и для трактовки лечебных эффектов ТКМП у больных неврозами, паркинсонизмом и другими заболеваниями.

Спектр болезней, при которых метод с успехом используется в комплексной терапии, достаточно велик и постоянно расширяется, что заставляет проявлять к нему постоянный интерес. К сожалению, в Беларуси, где ТКМП начинала применяться еще в начале 90-х годов, сегодня почти не изучается и очень мало используется. Это побудило нас еще раз обратиться к данному методу и обобщить важнейшие сведения о механизмах действия и лечебно-профилактическом применении ТКМП мозга.

### Биофизические и физиологические основы метода

При транскраниальных воздействиях, осуществляемых через неповрежденные покровы черепа, важным моментом является проникновение электрического тока в полость черепа. Реально предположить, что электрический ток может проходить в полость черепа через естественные отверстия в костях черепа, а также через наиболее тонкие участки ячеистой кости. В ткани мозга распределение силовых линий тока также будет неравномерным и ток будет преимущественно распространяться по ходу кровеносных сосудов, а также по пространствам и щелям, заполненным ликвором. Во всяком случае электрофизиологические и электронномикроскопические исследования подтвердили возможность непосредственного влияния ТКМП как на поверхностные, так и глубинные структуры мозга [10].

Прохождение постоянного тока через ткани, как известно, сопровождается перемещением ионов к различным полюсам в соответствии со знаком заряда, движением воды в направлении катода (электроосмос), а также возникновением поляризации, приводящей к появлению ЭДС. Существуют разные виды поляризации (электролитическая, электронная, ионная, дипольная, микроструктурная, поверхностная). В связи с гетерогенностью структуры и электропроводности тканей мозга при транскраниальной поляризации возникают различные виды поляризации, но наибольшее значение имеют поверхностная и микроструктурная поляризация [10].

Особенно большое значение при ТКМП придается поляризации клеточных мембран, сопровождающейся изменением уровня мембранного потенциала или потенциала покоя нервной клетки. Как известно, способность клетки реагировать изменением уровня поляризации, приводящим ее в состояние возбуждения или торможения, является одним из наиболее универсальных свойств. В этой связи логично предполагать, что искусственные поляризационные сдвиги, вызванные применением слабого постоянного тока, можно рас-

смазывать как модуляторы пре- и постсинаптических элементов синаптического аппарата. Поскольку постоянные токи распространяются в основном по межклеточным пространствам, они могут потенцировать деятельность «физических» и «тонических» синапсов за счет действия заряженных частиц на мембрану, формирующую эти синапсы, и участки цитоплазматической мембраны, тем самым обеспечивая интенсификацию нейродинамических процессов [6].

Важно подчеркнуть, что такие изменения возникают только при действии постоянного тока малой величины. Если сильные токи приводят к угнетению функции мозговых структур или даже к их разрушению, то микротоки — к оптимизации функционального состояния нервной ткани.

Отмеченные физико-химические сдвиги являются своего рода триггерами запуска различных физиологических и биохимических реакций, лежащих в основе изменения высшей нервной деятельности, обеспечения адаптивных реакций и реализации лечебных эффектов, присущих транскраниальной микрополяризации мозга.

По данным Г. А. Вартамяна и соавт., первой структурной единицей, реагирующей на микрополяризацию, являются глиальные клетки, которые, как полагают, играют основную роль в деятельности медленно управляющей системы [5, 6]. Последняя характеризуется следующими признаками: 1) включается при длительных или систематически повторяющихся воздействиях; 2) осуществляет регулирование и после прекращения действия раздражающего фактора; 3) имеет скрытый период; 4) обладает длительным последействием; 5) обеспечивает формирование нового уровня функциональных взаимоотношений нервных образований [2].

Методом электронной микроскопии установлена неодинаковая чувствительность фронтальной, префронтальной, височной и затылочной коры животных к разным режимам ТКМП. При одинаковых режимах поляризации в них наблюдались сходные ультраструктурные изменения. В зоне ТКМП, проводимой при силе тока 0,5 мА в течение 5—7 мин, наблюдали выраженную реакцию нейроглии в виде: а) увеличения числа и набухания отростков астроцитов; б) снижения электронной плотности их матрикса; в) вакуолизации цитоплазмы астроцитов; г) фрагментации крист в митохондриях; д) апикального хроматолиза базофильного вещества. Изменения олигодендроцитов были менее выраженными и встречались реже. При увеличении длительности воздействия до 30 мин морфологические изменения наблюдались не только в глии, но и в перикарионе некоторых нейронов. При этом в цитоплазме некоторых нейронов отмечалось увеличение числа рибосом и полисом [1, 10]. Важно отметить, что реакция глии на микрополяризацию проявлялась увеличением саттелитов, прилегающих к пирамидным и промежуточным нейронам [10].

Выраженная реакция глии, характеризующаяся увеличением числа клеток, набуханием отростков астроцитов и снижением электронной плотности их матрикса, рассматривается специалистами как активация нейронно-глиального взаимодействия с ускорением переноса нуклеотидов в нейроны. Хроматолиз базофильно-

го вещества нейронов трактуется как результат повышенной функциональной активности нейронов.

Исследования механизмов, лежащих в основе влияния ТКМП на ЦНС, проведенные с помощью электрофизиологических, ультрамикроскопических и других методов, показали возможность управления функциональным состоянием коры головного мозга и многих глубоко расположенных структур мозга за счет кортикофугальных и транссинаптических связей [5, 6, 10, 28, 34, 38]. Последние, как известно, играют роль модуляторов целостной деятельности мозга (судорожная готовность, уровень эмоционального напряжения или внимания и т. п.).

По мнению Д. Ю. Пинчука, наиболее вероятным механизмом изменений, получаемых при использовании ТКМП, является направленная активизация неспецифических активирующих систем головного мозга (неспецифические ядра таламуса, мезенцефалическая ретикулярная формация), приводящая как к стимуляции существующего, но не эффективно функционирующего синаптического аппарата нейронов, так и к интенсификации процессов морфофункционального развития незрелых элементов коры вследствие нормализации нейродинамики [15].

Данные литературы свидетельствуют о повышении нейрональной активности как в зонах приложения постоянного тока, так и в областях, непосредственно не подвергавшихся воздействию [5, 6]. Однако выраженность функциональных сдвигов в отдельных структурах неодинакова (то есть в реакцию вовлекаются определенные структуры) и зависит это прежде всего от конкретной корковой зоны, на которую направлено воздействие, ее исходного и изменившегося в ходе микрополяризации функционального состояния, а также от силы электрического раздражения. Разумеется, повышение нейрональной активности сопровождается увеличением возбудимости в этих участках мозга и соответствующими изменениями их метаболической активности. Показано, что действие микрополяризации приводит к выраженным ультраструктурным изменениям как самих нейронов (ядерного аппарата, цитоплазмы и др.), так и синаптического аппарата (количества синаптических пузырьков, электронной плотности, пре- и постсинаптических мембран) и, как уже отмечалось, нейроглии (числа отростков астроцитов). В других исследованиях показано, что микрополяризация может существенно изменить обмен ионов кальция, генерацию и аккумуляцию цАМФ, активность протеолитических ферментов [5, 6]. Микрополяризация мозга способна модулировать регенеративные и компенсаторные процессы [33, 35].

Согласно имеющимся данным, поляризация отдельных областей височной коры приводит к возрастанию специфических для ТКМП паттернов ЭЭГ в латеральных ядрах амигдаларного комплекса, задних и срединных отделах таламуса, тогда как при поляризации других зон той же височной коры происходит снижение амплитуды электрограммы в задних отделах таламуса и мезенцефальной ретикулярной формации [6, 31, 32]. При формировании двигательной доминанты с помощью поляризации сенсомоторной коры были выявлены функционально коррелирующие кортикогипоталамические взаимоотношения, а также взаимоотношения

между сенсомоторной корой и внутренним коленчатым телом [18].

В исследованиях на животных (кошки, обезьяны) Г. А. Вартамян и соавт. установили системные нейрофизиологические эффекты ТКМП и тесно связанные с этими эффектами поведенческие эквиваленты [5, 6]. В частности, было обнаружено, что анодная ТКМП слуховой зоны височной коры вызывала системную активацию анализаторного (височная кора), активационного (мезенцефалические отделы ретикулярной формации, срединный центр таламуса) и эмоциогенного (гипоталамус) аппаратов мозга, что лежало в основе стабилизации внимания и обусловленного этим замедления угасания ориентировочного рефлекса. Следовательно, методом ТКМП можно управлять функциональным состоянием многих глубинных структур мозга, играющих важную регуляторную и модулирующую роль в организации его целостной деятельности. В число таких состояний входят уровень внимания, эмоциональное напряжение, процессы обучения и памяти.

В исследованиях на крысах установлено, что при исходно низком уровне общей физиологической активности анодная ТКМП лобной области стимулировала общую активацию. У животных с исходно высоким уровнем физиологической активности анодная ТКМП тех же областей оказывала модулирующее влияние [7]. Подтверждение системно-селективного воздействия анодной микрополяризации префронтальной коры на дофаминергическую и ГАМК-ергическую медиаторные системы получено в исследованиях А. Moriwaki и соавт., обнаруживших изменения генерации и аккумуляции основного посредника катехоламинов — цАМФ в этих условиях [36].

В нейрофизиологических исследованиях механизмов транскраниальной микрополяризации Г. В. Гальдинов установил однотипные сдвиги ЭЭГ-паттернов в зоне ТКМП независимо от области воздействия (лобные, центральные, височные, теменные, затылочные) [9]. Характер ЭЭГ-реакции определялся силой используемого тока и не зависел от его знака. Однако анодный ток вызывал более выраженные сдвиги, чем катодный.

Характер дистантных изменений ЭСКоГ подкорковых образований головного мозга при ТКМП коры различался в зависимости от области воздействия. Так, во время ТКМП слуховой височной коры амплитуда ЭЭГ возрастала в гипоталамусе, срединном центре и мезенцефальном отделе ретикулярной формации ствола. При этом не вовлекались в ЭЭГ-реакцию этого типа хвостатое ядро, гиппокампальные структуры и миндалевидное тело. Отмечен первичный ЭЭГ-ответ в тех же структурах мозга во время ТКМП лобных отделов. При этом повышением амплитуды ЭСКоГ реагировали гиппокамп и миндалина при ТКМП латеральных отделов лобной коры. В хвостатом ядре и теменной коре такого рода увеличение амплитуды ЭСКоГ возникало при ТКМП переднемедиальных отделов лобной коры при одновременном снижении амплитуды ЭСКоГ в срединном центре таламуса и мезенцефальном отделе ретикулярной формации ствола головного мозга.

Как следует из приведенных данных, при использовании ТКМП электрографические (ЭЭГ, вызванные потенциалы) и морфологические (плотность синапсов,

ультраструктурные изменения и др.) сдвиги регистрируются не только в подэлектродном пространстве, но и в таких глубоких структурах, как гиппокамп, ядра таламуса и др. При этом для разных кортикальных зон характерна определенная избирательность нисходящих влияний на подкорковые регуляторные системы. В общем можно констатировать, что воздействуя слабым постоянным током при ТКМП на нервную систему, возможно, варьируя полярность, силу раздражителя и область воздействия, перестроить исходный морфофункциональный статус нервной системы для достижения определенного физиологического и клинического результата, в чем можно убедиться из приводимых ниже сведений.

### Терапевтическая эффективность ТКМП мозга

Благодаря тому, что ТКМП не только изменяет активность нервных клеток в зоне воздействия, но и за счет инициации различных проводниковых систем мобилизует дополнительные нейронные группы и модулирует деятельность структур головного мозга, ТКМП находит все более широкое применение в клинической практике.

Экспериментальные данные, полученные при исследовании влияния постоянного тока на деятельность нервных клеток головного мозга, послужили основанием для использования микрополяризации в качестве лечебного фактора при различных заболеваниях центрального генеза.

Первые клинические исследования такого рода проводили по интрацеребральной методике у больных с тяжелыми формами фантомного болевого синдрома и эпилепсии [9, 10]. Был получен хороший эффект — значительно уменьшились фантомные боли и тяжесть эпилептического припадка. Однако сложность техники операции, наличие послеоперационных осложнений, трудности подбора токов для проведения микрополяризации ограничивали возможности широкого применения данного метода в клинике. Необходимо было разработать менее травматичные и в то же время достаточно эффективные подходы к использованию микрополяризации в лечении больных. Вполне адекватной альтернативой интрацеребральной поляризации явилась ТКМП, получившая широкое применение в клинической практике.

Методика проведения ТКМП достаточно проста, хотя параметры ее могут существенно варьировать при различных заболеваниях. При проведении процедуры токонесущие электроды размещают на выбранных проекциях мозга. Выбор зон воздействия определяется характером патологии, функциональными и нейроанатомическими особенностями корковых полей, их связями, а также характером функциональной асимметрии головного мозга [20].

Дозируют микрополяризацию по силе тока и продолжительности процедур. Сила действующего тока может варьировать при транскраниальной поляризации от 50 до 500 мкА. Площадь электродов обычно составляет 400—600 мм<sup>2</sup>. Продолжительность ежедневно или через день проводимых воздействий составляет 20—40 мин, на курс назначают 10—15 процедур. Для проведения ТКМП наряду с обычными аппаратами для

гальванизации используют аппараты «АМГЭ-01», «Полярис», «ЭЛФОР», «ЭЛФОР-проф» и др.

В последние годы в медицинской практике все активнее используют и трансвертебральную микрополяризацию, основанную на воздействии постоянным или импульсным током на различные отделы спинного мозга. Сила тока при трансвертебральной микрополяризации может варьировать от 100 мкА до 1—3 мА.

Наиболее часто ТКМП используют в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЦНС. При острых очаговых поражениях мозга (очаги разможнения головного мозга, травматические внутримозговые гематомы, геморрагические и ишемические инсульты) ТКМС проводили ежедневно или через день, начиная с 1—2-х суток после мозговой катастрофы. Сила тока — 200—400 мкА, длительность процедуры — 20—40 мин. Продолжительность курса определялась стабилизацией клинических и электрофизиологических показателей и не превышала 15 процедур. При проведении процедур анод и катод располагают на поверхности головы непосредственно в проекции очага повреждения с целью стимуляции репаративных процессов [10, 14]. Согласно нашим исследованиям, по этой методике можно проводить электрофорез некоторых лекарств.

По результатам клинического и нейрофизиологического обследования у всех больных наблюдали быстрое купирование отека головного мозга, стабилизацию переходной зоны, существенное и ускоренное уменьшение неврологического дефицита (после 5—7 процедур), раннюю психическую и двигательную активацию больного. Установлено, что использование ТКМП позволяет избежать развития кистозно-атрофического процесса [27, 28].

А. М. Шелякин [27, 29, 30] использовал ТКМП у больных с двигательными нарушениями при органическом поражении ЦНС в резидуальной стадии заболевания. При ТКМП у больных со спастической формой двигательных нарушений анод размещали в переднелобной и теменной проекциях головного мозга, катод — на сосцевидном отростке субдоминантного полушария. При ТКМП у больных с гиперкинетической формой двигательных нарушений анод размещали в переднелобной и моторной проекциях, катод — на сосцевидном отростке субдоминантного полушария. Лечебные эффекты анодной ТКМП у этих больных проявлялись снижением мышечного тонуса, увеличением объема движений, снижением выраженности гиперкинезов и нередуцированных позно-тонических рефлексов. Параллельно с восстановлением двигательных функций наблюдали улучшение психического состояния больных в виде уменьшения выраженности негативной окраски эмоционального фона, а также процессов вербальной и образной памяти, конструктивного мышления.

Ряд авторов отмечали положительные результаты использования ТКМП в лечении хронической сосудисто-мозговой недостаточности и последствий острого нарушения мозгового кровообращения [8, 10, 16, 23]. Установлено, что применение ТКМП сопровождается улучшением самочувствия, существенным уменьшением головных болей, исчезновением головокружений и неустойчивости походки, улучшением качества сна, восстановлением когнитивных функций. Эффективность

лечения значительно возрастала при комбинировании ТКМП с приемом аминалона или функциональным биоуправлением.

В исследованиях М. П. Ломарева приводятся доказательства того, что терапевтический эффект (снижение мышечной ригидности и выраженности депрессивных расстройств, синхронизация электрической активности и др.) ТКМП у больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма реализовался прежде всего за счет снижения общего уровня активации ЦНС, а также вследствие оптимизации состояния лимбико-ретикулярного комплекса и купирования нарушений супраспинальных механизмов регуляции мышечного тонуса [13].

В клинико-физиологических исследованиях Ю. А. Иришиной показано, что под влиянием ТКМП у больных паркинсонизмом происходит уменьшение акинетического синдрома, выраженности дискинезий, снижение мышечного тонуса, увеличение длительности действия антипаркинсантов [11]. Эффект курсового ТКМП сохраняется от нескольких месяцев до полугода. Есть основание полагать, что у больных, получивших курс ТКМП, замедляется прогрессирование заболевания.

Изучена возможность применения ТКМП при генерализованных судорожных припадках у детей [24, 28, 30, 39]. Воздействие проводилось с помощью электродов площадью 400—600 мм<sup>2</sup> при плотности тока 0,01—0,1 мА/см<sup>2</sup>. При этом анод располагался в проекции задневисочной области, катод — в теменной области. Уже после первых процедур ТКМП отмечалось прогрессирующее снижение количества судорожных приступов, положительная динамика электроэнцефалографических показателей. После курса ТКМС у всех детей происходило выраженное улучшение электроэнцефалографической картины: отсутствовала генерализованная и очаговая пароксизмальная активность при незначительной выраженности эпилептиформной активности. Кроме того, снизилась выраженность медленноволновой активности, повысился индекс и нормализовалась амплитуда регулярного  $\alpha$ -ритма. Число приступов у детей с частыми судорожными припадками уменьшилось в 7—10 раз по сравнению с исходным. Терапевтический эффект сохранялся в течение 3—6 мес после курса ТКМП. Полагают, что он обусловлен как нейрофизиологическими механизмами действия постоянного тока на нервную ткань, так и возможностью направленного изменения структурно-функционального состояния ряда подкорковых структур, ответственных за формирование и блокирование эпилептиформной активности.

Метод хорошо себя зарекомендовал при лечении тиков у детей и подростков [12]. Поляризацию проводили постоянным током силой 250—450 мкА в течение 20—40 мин. При проведении процедур анод находился в области фронтальной коры субдоминантного полушария, а катод — в области опсилатерального сосцевидного отростка. После курса ТКМП клиническое улучшение наступало почти у 90% детей. Более значимое улучшение наблюдалось при неврозоподобной форме заболевания. При этом на ЭЭГ отмечалась положительная динамика в виде уменьшения мощности низкочастотных колебаний в передних областях мозга. У детей уменьшались показате-

ли тревожности, улучшались память и внимание. Высказывается мнение, что в основе терапевтического эффекта лежат морфофункциональные изменения в структурах, участвующих в патогенезе тиков.

К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт эффективного применения ТКМП в клинической терапии детского церебрального паралича [4, 10, 25, 27, 29].

ТКМП проводили детям со спастической и гиперкинетической формами детского церебрального паралича (ДЦП). При проведении процедур анод располагали на проекции префронтальной коры субдоминантного полушария, а катод — на сосцевидный отросток того же полушария. Сила тока не превышала 0,8 мА, длительность процедур — от 20 до 40—45 мин. После завершения курса ТКМП у пациентов с ДЦП наблюдалось облегчение удержания вертикальной позы, снижение мышечного гипертонуса, увеличение объема активных движений в суставах, увеличение опорности и работоспособности мышц. Отмечалось уменьшение выраженности гиперкинезов в ходе выполнения движений, достоверное увеличение сухожильных и периостальных рефлексов, сниженных до лечения. Лечебный эффект сохранялся в течение 3—5 мес с последующим приростом после повторных курсов. При психологическом тестировании наблюдали улучшение когнитивных и речевых функций [23].

Д. Ю. Пинчук у детей со спастической формой ДЦП применял другое расположение электродов: анод — в области полюса лобных долей субдоминантного полушария, катод — на 2 см выше сосцевидного отростка, в области средних и задних отделов нижней височной извилины [15]. У всех пациентов, прошедших курс ТКМП, наблюдалось клиническое улучшение, заключавшееся в выраженном снижении патологически оживленных глубоких рефлексов, улучшении проприоцепции и уменьшении выраженности позно-тонических рефлексов, существенном улучшении показателей ЭМГ и ЭЭГ.

В последние годы у детей с ДЦП все чаще применяется комбинирование микрополяризации головного и спинного мозга [10, 28]. Оно обеспечивает повышение клинической эффективности при существенном сокращении сроков лечения.

С. П. Шклярчук и соавт. показали, что применение анодной ТКМП слабым постоянным током позволяло оптимизировать лечение больных неврозами (неврастения, фобии, логоневроз) [31]. При адекватном выборе зоны воздействия и параметров тока (от 0,5 до 1,5 мА) у обследованных больных наблюдали дестабилизацию устойчивого патологического состояния, что проявлялось колебаниями выраженности ведущих эмоциональных нарушений между процедурами ТКМП с дальнейшим купированием патологической симптоматики после курса лечения. Авторы полагают, что анодная ТКМП позволяет активно воздействовать на механизмы, поддерживающие устойчивое патологическое состояние у больных неврозом, за счет оптимизации общих и селективных внутри- и межполушарных функциональных связей неокортикальных структур.

Эффективность ТКМП в лечении неврозов и неврозоподобных состояний подтверждена и другими авторами [10, 28]. Л. С. Чутко и соавт. изучали эффектив-

ность ТКМП в лечении астенических расстройств у подростков [21, 22]. Курс лечения состоял из 10 процедур продолжительностью 30—40 мин, сила тока — 300—400 мкА. При проведении процедур анод располагали в проекции префронтальной коры, а катод — в области ипсилатерального сосцевидного отростка.

После курса лечения клиническое улучшение наблюдали у 79,4% пациентов (преимущественно у больных с гипостенической формой заболевания), в то время как в контрольной группе, больные которой получали ноотропную терапию, клиническое улучшение достигнуто у 55% пациентов. Как следует из этих данных, эффективность применения ТКМП превышает результаты использования традиционной ноотропной терапии при лечении астении.

Клиническое улучшение характеризовалось уменьшением утомляемости, повышением внимания и памяти. Значительное улучшение отмечалось по шкалам общей, физической и психической астении, пониженной активности. Психологические исследования выявили уменьшение показателей реактивной тревожности. При визуальной оценке ЭЭГ после курса ТКМП регистрировали следующие положительные изменения: уменьшение низкочастотных колебаний, особенно в передних областях, увеличение количества  $\alpha$ -волн в теменно-затылочных отведениях. Данные количественной оценки ЭЭГ свидетельствуют об увеличении мощности  $\alpha$ -ритма в затылочных областях после курса ТКМП.

Выраженная положительная динамика клинических и электрофизиологических данных после курса ТКМП наблюдалась и у больных с постинтоксикационным астеническим синдромом [17].

Терапевтический эффект транскраниальных анодных микрополяризаций наблюдали при комплексном лечении пациентов с болезнью Альцгеймера [10, 28]. При ТКМП использовали подпороговые значения слабых постоянных токов (30—60 мкА) в течение 30 мин, 5—6 процедур на курс лечения.

Как отмечают авторы, после курса лечения улучшалось общее состояние больных, становился более продуктивным контакт, больные выполняли более сложные задания и с большей скоростью, улучшалось состояние высших психических функций (внимание, восприятие, память), исчезала или уменьшалась выраженная в исходном состоянии эхолалия. Наряду с нормализацией психофизиологического состояния у больных, особенно тяжелых, беспомощных, к концу лечения отмечалось улучшение эмоционального состояния, показателей центральной гемодинамики.

Г. А. Вартанян и соавт. показали эффективность унилатеральной биполярной ТКМП (сила тока от 0,5 до 10 мА) лобной и височной областей мозга у больных шизофренией и синдромом вербального псевдогаллюциноза [6]. Исследования показали, что во время левосторонней ТКМП в передневисочной—задневисочной позиции у больных наблюдается отчетливое смягчение вербального псевдогаллюциноза. После 3—4 процедур левосторонних и правосторонних ТКМП, чередовавшихся с интервалами в 2—4 дня, псевдогаллюцинации переходили в истинные, которые всегда были локализованы на стороне поляризации. После следующих 3—4 процедур ТКМП лобных отделов галлюцинаторные яв-

ления исчезали практически полностью. ТКМП вызывали также отчетливые сдвиги в эмоциональном состоянии у больных с псевдогаллюцинозом. Направленность этих сдвигов была различной в зависимости от локализации поляризующих электродов и стороны их расположения. При правосторонней височной поляризации больные отмечали улучшение настроения, памяти и мышления. В то же время правосторонняя лобная поляризация могла вызывать состояние эйфории. Большинство описанных эффектов возникало при величине тока в пределах 2—4 мА. При этих значениях тока наблюдали изменения в ЭЭГ больных в виде некоторого замедления ритмики и большей пространственной синхронизации биопотенциалов, преимущественно в областях расположения электродов. Как подчеркивают авторы, использование унилатеральной ТКМП при психопатологии оказывает более щадящее воздействие на ЦНС по сравнению с электросудорожной терапией. При этом дифференцированность и устойчивость эффектов ТКМП у больных шизофренией в отношении галлюцинаторных расстройств, изменений эмоционального состояния и памяти определялись областью воздействия.

Положительные результаты применения ТКМП у больных шизофренией описаны и другими авторами [10, 28, 37].

Анодная ТКМП может быть использована для купирования алкогольной и наркотической зависимости у подростков [10]. Установлена возможность достижения стойкой ремиссии в купировании абстинентного синдрома. При этом наблюдали улучшение соматического состояния больных, нормализацию АД, уровня личностной и реактивной тревожности, снижение сенсорной возбудимости, значимое улучшение концентрации и переключения внимания, кратковременной памяти. Авторы полагают, что механизмы терапевтического действия ТКМП реализуются за счет оптимизации корково-подкорковых механизмов, регуляции эмоционального поведения с активацией мозговых систем обеспечения положительной окраски эмоционального фона [7].

Имеются также сообщения об успешном использовании ТКМП при лечении детей с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью [12, 15, 22]. Показано, что курсовое лечение ТКМП таких детей более эффективно по сравнению с традиционной фармакотерапией у того же детского контингента. Наряду с выраженным субъективным улучшением памяти и внимания, лечебный эффект ТКМП почти в 2 раза превышал эффективность фармакотерапии по показателям повышенного внимания, снижения гиперактивности и импульсивности, что подтверждено динамикой теста TOVA.

Д. Ю. Пинчук обследовал и протестировал методом ТКМП большую группу детей с задержкой психического развития [15]. По результатам психического динамического обследования после курса ТКМП у детей с задержкой психического развития улучшались функции внимания и вербальной памяти, а также клинические и нейрофизиологические показатели.

Резюмируя вышеприведенные данные, основными показаниями для ТКМП могут считаться различные формы детских церебральных параличей, задержки психического и речевого развития, органические поражения ЦНС, сосудистые заболевания головного моз-

га, черепно-мозговые травмы, последствия нейроинфекций, неврозы и неврозоподобные состояния.

### Заключение

Воздействие слабым постоянным током, близким по параметрам собственным сверхмедленным биопотенциалам мозга, по-видимому, вызывает каскад макромолекулярных конформационных изменений в синаптических мембранах и мембранах нервных клеток, в нейронно-глиальных и межклеточных взаимодействиях. Они и лежат в основе вызываемых ТКМП разнообразных сдвигов в организме, прежде всего в мозге: селективные изменения процессов саморегуляции ЦНС; ускорение и повышение обучаемости; оптимизация корково-подкорковых процессов внимания, эмоции, произвольных движений; ускоренное формирование следов памяти и извлечение их из памяти, играющих важную роль в организации приспособительных функций; улучшение питания тканей и снабжения их кислородом, в том числе и за счет усиления синтеза макроэргов в клетках; стимуляция обменно-трофических и местных нейрогуморальных процессов в тканях; улучшение локального кровообращения. Эти системно-селективные эффекты и определяют широкий спектр показаний для применения ТКМП в неврологии и психиатрии, что позволяет ее считать перспективным методом в лечении заболеваний ЦНС. Однако необходимы дальнейшая разработка данного метода с более глубоким изучением механизмов влияния постоянного тока малой силы на нервную ткань, оптимизация методик микрополяризации, расширение показаний к использованию трансвертебральной микрополяризации, обоснование комбинирования различных видов микрополяризации с другими методами лекарственной и физической терапии. Особенно эти исследования актуальны для Республики Беларусь, где зародилась интрацеребральная и транскраниальная микрополяризация, а сегодня она мало используется в наших клиниках. Данная статья, думается, может служить толчком к дальнейшему развитию и активному использованию этого эффективного и доступного метода в Беларуси.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акимова И. М., Новикова Г. А. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*— 1978.— № 12.— С. 737—739.
2. Аладжалова Н. А. *Психологические аспекты сверхмедленной ритмической активности головного мозга.*— М., 1979.
3. Бехтерева Н. П., Медведев С. В., Шандурин А. Н. и др. *Электрическая стимуляция мозга и нервов у человека.*— Л., 1990.
4. Богданов О. В., Пинчук Д. Ю., Писарькова У. И., Шелякин А. М. // *Журн. невропатологии и психиатрии.*— 1993.— Т. 93, № 5.— С. 43—45.
5. Вартамян Г. А. // *Физиология человека.*— 1980.— № 6.— С. 963—967.
6. Вартамян Г. А., Гальдинов Г. В., Акимова И. М. *Организация и модуляция процессов памяти.*— Л., 1981.
7. Воробьева Т. М., Шеворова В. М. // *Физиология человека.*— 1990.— Т. 16, № 3.— С. 42—49.
8. Вычегжанина Н. С., Нестерова С. Г. // *Невропатология практического врача.*— Пермь, 1991.— С. 24—25.
9. Гальдинов Г. В. // *Физиол. журн. СССР.*— 1971.— Т. 57, № 6.— С. 748—789.
10. Илюхина В. А., Матвеев Ю. К., Чернышова Е. М. *Транскраниальная микрополяризация в физиологии и клинике.*— СПб., 2006.



11. Иришина Ю. А. Транскраниальная электрическая поляризация в комплексной терапии болезни Паркинсона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2009.
12. Кропотов Ю. Д., Чутко Л. С., Гринь-Яценко В. А. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2001.— № 5.— С. 43—45.
13. Ломарев М. П. Структурно-функциональные перестройки в головном мозге человека при лечебных транскраниальных электрических воздействиях импульсным и постоянным током: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1995.
14. Нарышкин А. Г., Шелякин А. М., Тюлькин О. Н., Горелик А. Г. Способ лечения острых очаговых поражений головного мозга. Патент РФ № 2188674 от 22. 05. 01.
15. Пинчук Д. Ю. Клинико-физиологическое исследование направленных транскраниальных поляризаций у детей с дигеногенетической патологией ЦНС: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1997.
16. Писарькова Е. В. // *Лечебные эффекты центральных и периферических электровоздействий.*— СПб., 2001.— С. 45—47.
17. Пономаренко Г. Н., Шилов В. В., Александрова Т. В. и др. // *Физиотерапевт.*— 2008.— № 8.— С. 45—55.
18. Русинова Е. В. // *Журн. высш. нерв. деятельности.*— 1993.— Т. 43, № 4.— С. 652—659.
19. Улащик В. С. // *Здравоохранение.*— 2003.— № 12.— С. 38—42.
20. *Физиотерапия: национальное руководство / Под ред. Г. Н. Пономаренко.*— М., 2009.
21. Чутко Л. С., Кропотов Ю. Д., Сурушкина С. Ю. и др. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2005.— № 4.— С. 34—35.
22. Чутко Л. С., Кропотов Ю. Д., Яковенко Е. А., Сурушкина С. Ю. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2003.— № 6.— С. 23—25.
23. Шелякин А. М., Преображенская И. Г., Писарькова Е. В. и др. // *Рос. физиол. журн.*— 1997.— Т. 83, № 4.— С. 126—130.
24. Шелякин А. М., Преображенская И. Г., Кассиль М. В., Богданов О. В. // *Журн. неврологии и психиатрии.*— 2000.— № 17.— С. 28—32.
25. Шелякин А. М., Преображенская И. Г., Богданов О. В. // *Электростимуляция.*— М., 2002.— С. 354—359.
26. Шелякин А. М., Преображенская И. Г., Пономаренко Г. Н., Богданов О. В. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2002.— № 2.— С. 19—22.
27. Шелякин А. М. Микрополяризация мозга (эффективность, физиологический анализ): Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— СПб., 2003.
28. Шелякин А. М., Пономаренко Г. Н. Микрополяризация мозга.— СПб., 2006.
29. Шелякин А. М., Преображенская И. Г. // *Нейрохирургия и неврология детского возраста.*— 2007.— № 3.— С. 14—20.
30. Шелякин А. М., Преображенская И. Г., Богданов О. В. Микрополяризационная терапия в детской неврологии: практическое руководство.— М., 2008.
31. Шклярчук С. П. Регуляция функционального состояния головного мозга с помощью транскраниальной микрополяризации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1982.
32. Шклярчук С. П., Цикунов С. Г., Лохов М. И. // *Принципы и механизмы деятельности мозга человека.*— Л., 1985.— С. 188—189.
33. Fehlings M., Tator C. // *Brain Res.*— 1992.— Vol. 579, № 1.— P. 32—42.
34. Hounsgaard J., Kiehn O. // *J. Physiol. (London).*— 1993.— Vol. 468.— P. 245—259.
35. Islam N., Moriwaki A., Hattori Y., et al. // *Acta Med. Okayama.*— 1994.— Vol. 48, № 3.— P. 123—130.
36. Moriwaki A., Hattori Y., Hayashi Y., et al. // *Acta Med. Okayama.*— 1994.— Vol. 48, № 6.— P. 323—326.
37. Nias D., Shapiro M. // *Br. J. Psychiatr.*— 1974.— Vol. 125.— P. 414—416.
38. Richter F., Fechner R., Haschke W., et al. // *Int. J. Neurosci.*— 1994.— Vol. 75, № 3—4.— P. 145—151.
39. Richter F., Fechner R., Haschke W., et al. // *Int. J. Neurosci.*— 1996.— Vol. 86, № 1—2.— P. 111—118.

Поступила 07.09.09.

#### BRAIN MICROPOLARIZATION: EXPERIMENTAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION FOR APPLICATION

V. S. Ulashchik

The current knowledge of the brain transcranial micropolarization is summarized in the article. Basing on the biophysical and physiologic data analysis the expediency and perspectives for the method application under diseases and traumas of the central nervous system are substantiated. The brain transcranial micropolarization techniques are described and results of appliance in neurology and psychiatry are presented. Directions for the method study in future are proposed.

**Key words:** brain transcranial micropolarization, grounding and efficiency of appliance.

Е. Л. ТРИСВЕТОВА

## ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА

Белорусский государственный медицинский университет

К проявлениям наследственных нарушений соединительной ткани относятся малые аномалии сердца, классификация которых основана на распределении отклонений развития в камерах сердца. Наиболее частым вариантом является пролапс митрального клапана, генетически и патогенетически неоднородный, сопровождающийся многообразием клинических признаков. Лечение пролапса митрального клапана и других малых аномалий сердца включает немедикаментозные методы и медикаментозные средства, симптоматические и улучшающие свойства соединительной ткани препараты.

**Ключевые слова:** малые аномалии сердца, классификация, пролапс митрального клапана, диагностика, лечение.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) часто проявляются изменениями внутренней архитектоники сердца — малыми аномалиями сердца (МАС). В отличие от известных пороков сердца МАС не вызывают явных гемодинамических нарушений, вместе с тем нередко под влиянием внешних и внутренних факторов развиваются и прогрессируют функциональные и анатомические изменения сердечно-сосудистой системы, обуславливающие серьезные осложнения (внезапная смерть, аритмии сердца, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия сосудов большого круга кровообращения, сердечная недостаточность) [1—3]. Своевременная клиническая диагностика МАС позволяет распознавать патологические признаки, характерные для нарушений сердечной архитектоники.

МАС встречаются при ННСТ, характеризующихся определенным типом наследования, очерченной кли-

нической картиной и в ряде случаев установленным генным либо биохимическим дефектом (синдромы Марфана, Элерса—Данло, несовершенный остеогенез, гипертрофическая кардиомиопатия и др.), а также в случаях дисплазии соединительной ткани [3, 4]. К дисплазиям соединительной ткани относится генетически неоднородная группа состояний, имеющих наследственный и врожденный характер с неопределенными морфогенетическими дефектами, клинические признаки которых не соответствуют ни одному из наследственных моногенных заболеваний [5].

Существует рабочая классификация МАС (С. Ф. Гнусаев, Ю. М. Белозеров, 1997; Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина; 2007 г., Э. В. Земцовский и соавт., 2007), основанная на распределении аномалий в камерах сердца и разработанная по данным эхокардиографического исследования детей, подростков, лиц молодого возраста, а также аутопсии лиц разных возрастных групп [6—8].

### Рабочая классификация МАС

#### Предсердия

##### Правое:

- увеличенная заслонка нижней полой вены (евстахиева заслонка)  $\geq 1$  см;
- пролабирующие гребенчатые мышцы из области устья полых вен;
- аномально расположенные трабекулы, исходящие из устья полых вен, прикрепляющиеся к межпредсердной перегородке;
- аномально расположенные хорды.

##### Левое:

- аномально расположенные трабекулы.

#### Перегородки

##### Межпредсердная:

- открытое овальное окно;
- аневризма межпредсердной перегородки.

##### Межжелудочковая:

- небольшая аневризма;

#### Атриовентрикулярные клапаны

##### Трикуспидальный:

- смещение септальной створки в полость правого желудочка  $\leq 1$  см;
- дилатация отверстия;
- двойное устье клапана;
- фенестрации створки(-ок);
- пролабирование створки(-ок);
- изменение количества створок и их размеров;
- асимметрия смыкания створок, индекс эксцентриситеты в М-режиме  $> 1,3$ ;
- хаотичное распределение и частичное отсутствие деления на ряды створочных хорд.

##### Митральный:

- пролабирование створки(-ок);
- изменение количества и симметричности створок;
- двойное устье митрального клапана;
- фенестрации створки(-ок);
- хаотичное распределение и частичное отсутствие деления на ряды створочных хорд;
- удлинение, избыточная подвижность створочных хорд.

#### Желудочки

##### Правый:

- избыточная трабекулярность;
- смещение модераторного тяжа в среднюю либо базальную часть желудочка;
- аномалии (количества, формы, положения) папиллярных мышц;
- аномально расположенные хорды.

##### Левый:

- деформация выносящего тракта желудочка с систолическим валиком в верхней трети межжелудочковой перегородки;
- продольная, поперечная, диагональная трабекула;
- избыточная трабекулярность;
- аномалии (количества, формы, положения) папиллярных мышц;
- аномально расположенные хорды.

#### Крупные сосуды

##### Легочная артерия:

- дилатация ствола;
- пролабирование створок клапана.

##### Аорта:

- погранично узкий или широкий корень;
- дилатация синусов Вальсальвы;
- двустворчатый или четырехстворчатый клапан;
- асимметрия створок трехстворчатого клапана со значением эксцентриситета при исследовании в М-режиме  $\geq 1,2$ ;
- фенестрации створки(-ок);
- пролабирование створки(-ок).

МАС на первом этапе исследования диагностируют по фенотипу (дисморфии, характерные для ННСТ) и клиническим проявлениям: субъективным ощущениям, обусловленным преимущественно соматоформной вегетативной дисфункцией; аускультативной картине (клик, шум); электрокардиографическим изменениям (аритмии, нарушения реполяризации желудочков); ультразвуковым симптомам, позволяющим верифицировать вариант аномалии. На втором этапе уточняют характер поражения сердца, системных проявлений заболевания, ассоциированного с МАС, и осложнений, проводят клинко-генеалогическое исследование пациента и его семьи.

К наиболее распространенным МАС у взрослых людей относится пролапс митрального клапана (ПМК) [3, 9].

ПМК — это прогибание одной или обеих створок митрального клапана во время систолы желудочков выше уровня митрального кольца в левое предсердие. В популяции по результатам эхокардиографического исследования ПМК встречается с частотой 1—2,5%, по результатам исследования Framingham — 2,4%, при аутопсии — 8% [9, 10]. По мнению многих исследователей, ПМК обнаруживают в разных возрастных группах людей, причем у детей чаще, чем у взрослых людей, поскольку при увеличении возраста у пациентов с минимальным пролабиранием створок митрального клапана аномалия может исчезать [11].

Причины развития ПМК достаточно разнообразны: нарушения внутрисердечной архитектоники и неполное функциональное соответствие отдельных компонентов клапанного митрального комплекса друг другу; врожденный (или наследственный) дефект соединительной

ткани; миксоматозное перерождение тканей сердца; изменения конечнодиастолического объема левого желудочка; нарушения вегетативной иннервации сердца; внутритканевой дефицит магния и т. д.

Принято различать первичный и вторичный ПМК. Первичное пролабирование створок митрального клапана относится к генетическим синдромам, встречается как спорадический и семейный тип с аутосомно-доминантным типом наследования и вариабельностью пенетрантности 30—50%, а также X-сцепленное. Известны 3 локуса на хромосомах 16, 11 и 13, сцепленных с ПМК, но специфический ген не описан. Локус на X-хромосоме косегрегирует с редкой формой ПМК-X-связанной миксоматозной клапанной дистрофией [13—15].

Синдром ПМК внесен в каталог «Менделевское наследование у человека: каталог человеческих генов и генетических болезней» (Online Mendelian Inheritance in Man — OMIM), основанный V. A. McKusick:

**157700 Пролапс митрального клапана семейный (mitral valve prolapse, familial);** синонимы: пролабирование митрального клапана (*prolapsed mitral valve*); семейный флоппирующий митральный клапан (*familial floppy mitral valve*); синдром Барлоу (*Barlow syndrome*); миксоматозная клапанная болезнь (*myxomatous valvular disease*); семейный синдром клика-шума пролапса митрального клапана миксоматозный 1 (*familial click-murmur syndrome mitral valve prolapse, myxomatous 1*); локус на хромосоме 16p12.1-p11.2.

**607829 Пролапс митрального клапана миксоматозный 2 (mitral valve prolapse, myxomatous 2);** локус на хромосоме 11p15.4.

**610840 Пролапс митрального клапана миксоматозный 3 (mitral valve prolapse, myxomatous 3);** локус на хромосоме 13q31.3-q32.1.

**314400 Сердечная клапанная дисплазия, X-связанная (cardiac valvular dysplasia, X-linked);** синонимы: клапанная болезнь сердца, врожденная миксоматозная клапанная дистрофия, X-связанная (*valvular heart disease, congenital myxomatous valvular dystrophy, X-linked*); локус на хромосоме Xq28.

**604308 MASS-синдром (mass syndrome);** синонимы: **MASS-фенотип (mass phenotype);** локус на хромосоме 15q21.1.

Миксоматозное перерождение тканей сердца, генетически обусловленное разрушение нормальной архитектоники фибриллярных, коллагеновых и эластических структур соединительной ткани, часто является морфологической основой первичного ПМК. В измененных створках определяется избыточный коллаген III типа, снижение уровня молекулярной организации коллагеновых волокон. Существует мнение, что в патогенезе семейного ПМК обнаруживают нарушение соотношения и структуры не только COL3A1, но и COL1A1, COL1A2, COL5A2 [15, 16]. Поражение затрагивает в основном фиброзный слой, играющий роль «соединительнотканного скелета» митральной створки. Отмечается его истончение и прерывистость с одновременным утолщением рыхлого спонгиозного слоя.

В патологический процесс при ПМК вовлекаются обе створки с преимущественным поражением задней. В ряде случаев миксоматозная дегенерация протекает с одновременным поражением других соединительно-

тканых структур сердца. Выраженность миксоматозной дегенерации при ПМК может варьировать в очень широких пределах — от минимальных субклинических до тяжелых распространенных форм [9]. Первичный ПМК ассоциируется с разрывом папиллярной мышцы и/или сухожильной хорды сердца, разнообразными наследственными болезнями соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса—Данло и др.), однако в случае отсутствия явных причин пролабирование створок митрального клапана считают идиопатическим.

Пролабирование створок митрального клапана нередко обусловлено нарушениями строения других внутрисердечных структур. Отмечено достоверно частое при ПМК расширение фиброзного кольца, значительное увеличение размера передней створки митрального клапана, изменение числа створочных фестонов, неправильное распределение створочных хорд, их укорочение или удлинение, прикрепление аномально расположенной хорды к верхней трети межжелудочковой перегородки [9]. Нередко при сочетании ПМК с другими вариантами МАС пролабирует передняя створка митрального клапана.

Определенную роль в развитии ПМК играет внутритканевой дефицит ионов магния. У лиц с ПМК отмечают сниженное содержание ионов магния в эритроцитах, уровень которого коррелирует с тяжестью клинических симптомов. Известно, что в условиях дефицита магния фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген в створках митрального клапана, нарушение метаболизма которого сопровождается возникновением ПМК. Отмечено положительное влияние лечения ионами магния на клинико-функциональные и морфологические нарушения у больных с ПМК [17, 18].

Некоторые исследователи рассматривают как причину ПМК врожденную слабость нейроэндокринного регулирующего звена клапанного аппарата сердца. Известно, что вегетативная нервная система играет важную роль в регуляции деятельности митрального клапана. Мышечные волокна митрального клапана обладают автоматизмом и триггерной активностью в присутствии катехоламинов [2].

Вторичный ПМК встречается чаще, чем первичный, и может быть обусловлен разнообразными причинами. Механизмы развития вторичного ПМК условно делятся на клапанный, миокардиальный, нейрогуморальный, обусловленный дисбалансом электролитов и макроэлементов. Для вторичного ПМК характерным морфологическим признаком является местное фиброэластическое утолщение нижней поверхности пролабирующей створки при гистологической сохранности внутренних ее слоев [19].

Группа заболеваний и состояний, при которых возникает пролабирование створок митрального клапана, достаточно обширна. Она включает ишемическую болезнь сердца, врожденные пороки сердца, диффузные болезни соединительной ткани, дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, легочную гипертензию, *anorexia nervosa*, дегидратацию, воспалительные и дегенеративные заболевания эндо- и миокарда, эндокринные заболевания (гипертиреоз) и др.

Клинические признаки первичного ПМК могут проявляться минимальными изменениями, характерными

для синдрома дисплазии соединительной ткани, нередко проявления манифестируют патологическим синдромом, напоминающим тяжелое заболевание органа или системы в целом [2, 19].

Основными признаками ПМК являются кардиалгии. Болевые ощущения при ПМК больные переносят иногда крайне тяжело, на фоне выраженной тревоги, раздражительности, страха за свою жизнь, изредка — на фоне аритмий. Нарушения сердечного ритма при ПМК возникают у 79% больных, а если имеет место синдром преждевременного возбуждения желудочков, — то у 92,3%. Среди них в первую очередь следует назвать желудочковую и предсердную экстрасистолию, желудочковую и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий (постоянная и пароксизмальная формы), внутрисердечные, атриовентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла [1, 3].

Часто при ПМК появляется одышка — ощущение нехватки воздуха и затруднение его вдыхания, потребность в периодических глубоких вдохах, не только при физической нагрузке, но и в покое.

Отмечают нарушения функции желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, расстройства терморегуляции, потоотделения [5].

Для многих пациентов с ПМК характерны боли в суставах. Нередко отмечается избыточная подвижность, склонность к вывихам, подвывихам. Поражение позвоночника происходит на фоне повторных статико-кинетических нагрузок. Возникают ночные и утренние боли в шейном, поясничном отделе позвоночника, формируется ранний остеохондроз, грыжи Шморля, сколиоз, кифоз, болезнь Шейермана—Мау [5].

Изменения стоп сопровождаются болями в подошве, нередко в центре свода стопы, под внутренней и наружной лодыжками, между головками плюсневых костей. Усталость ног, боли при продолжительной ходьбе, длительном стоянии могут быть вызваны формирующимся *hallux valgus*, плоскостопием и варикозным расширением вен.

Сосудистые нарушения в конечностях при ПМК проявляются изменениями цвета кожных покровов (бледность, мраморный рисунок, синюшность), феноменом Рейно, болевыми ощущениями по дизэстетическому типу.

При первичном ПМК отмечают геморрагический синдром, проявляющийся повторными носовыми кровотечениями, петехиально-пятнистыми кровоизлияниями в кожу, длительными и/или обильными менструальными кровотечениями, повышенной кровоточивостью десен, длительными кровотечениями при порезах [2, 5].

На фоне врожденных отклонений развития, таких как искривление носовой перегородки, недоразвитие пазух носа, узкие фильтры, возникают воспалительные изменения: ринит, синуситы. Гиперреактивность бронхов проявляется синдромом бронхиальной обструкции с развитием бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких [3, 5].

Пролабирование створок митрального клапана часто сопровождается неврологической рассеянной симптоматикой, что проявляется головокружением, головными болями, общей слабостью, липотимией, обмороками и

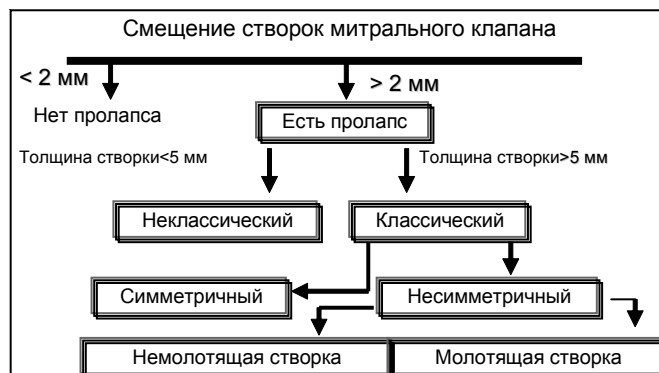
генерализованными судорогами. Типичным признаком синдрома ПМК считают вегетативные кризы, или «паннические атаки».

При первичном ПМК, как и при других МАС, определяют несколько десятков фенотипических признаков и микроаномалий, указывающих на системные отклонения развития в результате нарушения строения и метаболизма соединительной ткани.

По данным V. A. McKusick (1994), к часто встречающимся фенотипическим признакам ПМК относятся:

- слабо выраженная долихостеномелия;
- высокое «готическое небо»;
- «прямая» спина;
- легкая экскавация грудины;
- атрофические стрии на коже.

Основным методом диагностики ПМК является ультразвуковое исследование сердца, которое позволяет выявить классический и неклассический варианты пролабирования створок (рис.). В случае смещения створки(-ок) (толщина  $>5$  мм в диастолу) митрального клапана  $>2$  мм за линию митрального кольца при исследовании в парастернальной позиции по продольной оси и при смещении зоны коаптации створок за линию кольца пролабирование считают классическим. Неклассическим ПМК является смещение створки(-ок) (толщина  $<5$  мм в диастолу) митрального клапана  $>2$  мм [11, 12]. Классический ПМК встречается чаще (1,3%) по сравнению с неклассическим (1,1%), и именно в случае увеличения толщины створки более 5 мм, являющегося признаком миксоматоза, отмечают серьезные осложнения [1, 10].



Признаки классического и неклассического ПМК при ультразвуковом исследовании

Пролабирование створок митрального клапана нередко сопровождается митральной регургитацией. Клиническое значение, влияние на прогноз имеет регургитация II степени и более, поскольку I степень (приклапанная, функциональная) не вызывает изменений внутрисердечной гемодинамики. Считают, что регургитация II степени и более возникает, как правило, в случае миксоматоза створок митрального клапана [19, 20].

К принципам лечения первичного и вторичного ПМК относят воздействия на основные клинические проявления для их уменьшения или ликвидации; коррекцию гемодинамических нарушений; нормализацию ритма сердца; профилактические мероприятия, направленные

на сохранение функциональной компетентности органа [3, 5].

Используют комбинированные методы лечения: немедикаментозные (режим физических нагрузок, лечебная физкультура, физио- и психотерапия, диетолечение) и медикаментозные; терапевтические и хирургические. Лечение проводится длительно.

Воздействие на вегетативные нарушения осуществляют прежде всего немедикаментозными способами (лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, физиотерапия, диетотерапия и т. д.), при недостаточной эффективности — с помощью вегетотропных средств.

Поскольку частым субъективным проявлением ПМК является кардиалгия, сердцебиение, а также гипертензивные реакции, сопряженные с избыточной продукцией катехоламинов, назначают препараты из группы  $\beta$ -адреноблокаторов в индивидуально подобранной дозе. При брадикардии, постоянных или преходящих атриовентрикулярных и синоаурикулярных блокадах (встречаются у 20% больных с первичным ПМК), тенденции к развитию гипотонического состояния, ортостатическом коллапсе  $\beta$ -адреноблокаторы либо вообще противопоказаны, либо их назначают с осторожностью, причем в комплексе с другими медикаментами.

При кардиалгиях, не поддающихся терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, и при ангинозноподобных болях в области сердца применяют блокаторы медленных кальциевых каналов. При необходимости их сочетают с  $\beta$ -адреноблокаторами.

В комплексной терапии особое место занимает лечение, направленное на улучшение обменных процессов в соединительной ткани, включающие диетотерапию, витаминотерапию, медикаментозное лечение.

Для стимуляции процесса синтеза коллагена при первичном ПМК рекомендуется использовать аскорбиновую кислоту, препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат и их аналоги), стекловидное тело, кальцитрин, карнитин и др. в сочетании с витаминами группы В ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_6$ ) и микро-, макроэлементами (медь, цинк, магний, марганец).

Поскольку дефицит магния нередко определяют при первичном ПМК, препараты магния рекомендуют для длительного применения с целью воздействия на многие проявления дисплазии соединительной ткани [21, 22]. Препараты магния, особенно в сочетании с витамином  $B_6$  (Магне- $B_6$ ), включенные в комплексную терапию дисплазии соединительной ткани, улучшают цитоархитектонику коллагеновых волокон, стимулируют коллагенообразование и снижают степень выраженности функциональных расстройств соединительной ткани. Отмечают, что длительное (более 6 мес) применение Магне- $B_6$  приводит к улучшению микроциркуляции в тканях, снижению (или исчезновению) степени пролабирования створок митрального клапана, уменьшению клинических проявлений соматоформной вегетативной дисфункции [23, 24].

Хирургическая коррекция ПМК включает варианты оперативного вмешательства в зависимости от преобладания анатомических и морфологических отклоне-

ний: укорочение сухожильных хорд, ушивание комиссур, создание искусственных хорд и др. У больных, страдающих ПМК, осложненным застойной сердечной недостаточностью, в некоторых случаях прибегают к протезированию митрального клапана.

## ЛИТЕРАТУРА

1. James P. A., Aftimos S., Skinner J. R. // *Am. J. Med. Genet.*— 2003.— Vol. 119A.— P. 32—36.
2. Freed L. A., Levy D., Levine R. A., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341.— P. 1—7.
3. Трисветова Е. Л. *Малые аномалии сердца (клиника, диагностика, экспертное значение у мужчин молодого возраста)*.— Минск, 2005.
4. Maron B. J., Casey S. A., Poliac L. C., et al. // *JAMA.*— 1999.— Vol. 281.— P. 650—655.
5. Кадурина Т. И., Горбунова В. И. *Дисплазия соединительной ткани: Рук-во для врачей*.— СПб., 2009.
6. Белозеров Ю. М., Потылико Г. Н., Болбиков В. В., Гнусаев С. Ф. *Медицинские компьютерные системы*.— М., 2001.
7. Трисветова Е. Л., Юдина О. А. // *Мед. вестник Северного Кавказа*.— 2008.— № 2.— С. 34—38.
8. Земцовский Э. В., Красовская Ю. В., Парфенова Н. Н., Антонов Н. Н. // *Терапевт. арх.*— 2006.— № 12.— С. 50—55.
9. Трисветова Е. Л., Юдина О. А. *Анатомия малых аномалий сердца*.— Минск, 2006.
10. Devereux R. B., Jones E. C., Roman M. J., et al. // *Am. J. Med.*— 2001.— Vol. 111.— P. 679—685.
11. Bonow R. O., Carabello B. A., Chatterjee K., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2008.— Vol. 52.— P. 1—142.
12. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., et al. // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 230—268.
13. Neta F., Leyne M., Yosefy C., et al. // *Circulation*.— 2005.— Vol. 112.— P. 2022—2030.
14. Freed L. A., Acierio J. S., Dai D., et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 2003.— Vol. 72.— P. 1551—1559.
15. Levine R. A., Slaugenhaupt S. A. // *Curr. Opin. Cardiol.*— 2007.— Vol. 22, № 3.— P. 171—175.
16. Grau J. B., Pirelli L., Yu P.-J., et al. // *Clin. Genet.*— 2007.— Vol. 72.— P. 288—295.
17. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. // *Magnes. Res.*— 2003.— Vol. 16, № 1.— P. 70—74.
18. Coghlan H. C., Natello G. // *Magnes. Trace. Elem.*— 1991—1992.— Vol. 10, № 2—4.— P. 205—214.
19. Cheng T. O. // *J. Cardiol.*— 1989.— Vol. 21 (Suppl.).— P. 3—20.
20. Sutton M. St J., Weyman A. E. // *Circulation*.— 2002.— Vol. 106.— P. 1305—1307.
21. Yue H., Lee J. D., Shimizu H., et al. // *Atherosclerosis*.— 2003.— Vol. 166, № 2.— P. 271—277.
22. Пак Л. С. *Значение магния в патогенезе и лечении больных пролапсом митрального клапана: www.t-patient.ru*
23. Громова О. А. *Магний и пиридоксин: Основы знаний*.— М., 2006.
24. Громова О. А., Гоголева И. В. // *Фарматека*.— 2007.— № 12.— С. 3—6.

Поступила 19.11.09.

## MITRAL VALVE PROLAPSE AND MINOR ANOMALIES OF HEART

E. L. Trisvetova

*Minor anomalies of the heart which classification is based on the distribution of the heart chambers development concerns the manifestations of the hereditary disorders of the connective tissue. The mitral valve prolapse genetically and pathogenic non uniform and accompanied by a variety of clinical signs is the most frequent variant. The mitral valve prolapse and other minor anomalies treatment includes not medicamentous methods and medicamentous means, symptomatic drugs and preparations improving the connective tissue characteristics.*  
**Key words:** minor anomalies of heart, classification, mitral valve prolapse, diagnosis, treatment.

Т. Д. БОРИСЕНКО, И. В. ТАРАСЮК, Е. Р. САГАЛЬЧИК

## ДЕТЕКЦИЯ И ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ

Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Белорусская медицинская академия последипломного образования, РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии

*Рассмотрены вопросы лабораторной диагностики заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями. Особое внимание уделено эпидемиологии, патогенезу, клинической картине и микробиологической диагностике микобактериозов. Описаны как рутинные методы детекции и видовой идентификации микобактерий, так и молекулярно-генетические методы. Поднимаются проблемы фтизиобактериологической службы и рассматриваются возможные пути их решения.*

**Ключевые слова:** микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, туберкулез, ВИЧ-инфекция, лабораторная диагностика, видовая идентификация.

Проблема туберкулеза всегда была актуальной в нашей стране, но с 90-х годов прошлого столетия она стала носить угрожающий характер. Несмотря на то, что в последние годы в Республике Беларусь удалось стабилизировать эпидемическую ситуацию по данной инфекции, многие вопросы диагностики и лечения туберкулеза остаются далекими от совершенства. В настоящее время лабораторным методам исследования, направленным на идентификацию микобактерий (МБ) и определение их чувствительности к препаратам, отводится ключевая роль в диагностике и лечении туберкулеза и микобактериозов.

Кроме микобактерий туберкулезного комплекса, к которым относится *M. tuberculosis*, известна большая группа нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), являющихся возбудителями микобактериозов. Многочисленные виды НТМБ живут в окружающей среде, являются возбудителями заболеваний у птиц и животных. Их обнаруживают повсеместно: в естественных водоемах, водопроводной, бутилированной, дистиллированной воде, вплоть до «стерильных» растворов. Некоторые из этих НТМБ потенциально патогенны для человека и характеризуются широким спектром естественной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Человек и животные могут заразиться при контакте с водой (в частности, с аэрозолями, образующимися над почвой, естественными и искусственными водоемами), при употреблении воды и пищи, содержащих НТМБ [1, 2]. Человеческая деятельность воздействует на экологию МБ и приводит к увеличению распространения НТМБ в природе: широкое применение хлорирования воды способствует селекции более устойчивых штаммов, а также переходу менее патогенных видов НТМБ в более патогенные [3].

В начале 80-х годов XX столетия микобактериоз называли «болезнью будущего» и рассматривали его как новый вид патологии человека. В 90-е годы в связи с резким ростом заболеваемости туберкулезом интерес

к проблеме НТМБ уменьшился. Сохранились лишь некоторые очаги, в которых продолжались исследования в этой области, в первую очередь в Санкт-Петербурге [1]. За это время ситуация в мире резко изменилась, число больных микобактериозами во многих странах увеличилось в десятки раз [2].

Микобактериоз — инфекционное полиэтиологическое заболевание, по клинической картине и течению весьма сходное с туберкулезом. Повсеместное увеличение частоты заболевания микобактериозами связано прежде всего с резким увеличением числа иммунокомпromетированных лиц (ВИЧ-инфицированные, больные, получающие иммуносупрессивную терапию при опухолях, трансплантациях, аутоиммунных заболеваниях), а также пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Микобактериоз часто является следствием бесконтрольной антибиотико- и химиотерапии. Немаловажную роль в увеличении случаев микобактериозов играет общее старение популяции, изменение образа жизни людей — увеличение контактов с искусственными водоемами (частые приемы душа, посещение бассейнов и т. д.). Учащение случаев микобактериозов связано также с возросшим числом исследований на НТМБ и использованием новых, более совершенных методов выделения и идентификации возбудителей [1, 3].

НТМБ чаще всего вызывают заболевания легких и лимфоузлов, однако, как и при туберкулезе, могут поражаться все органы и ткани. Для микобактериозов характерны деструктивные изменения легочной ткани с образованием каверн, кровотечения и кровохарканья [4]. НТМБ обладают высокой естественной резистентностью к антибактериальным препаратам [5, 6]. Интенсивная противотуберкулезная терапия без учета лекарственной устойчивости возбудителей таким больным только вредит. Заболевание сопровождается частыми обострениями, постоянным бактериовыделением и высоким процентом летальных исходов [7].

По клинической картине микобактериозы можно разделить на 3 группы: 1) собственно микобактериоз, то есть заболевание, вызванное одним из видов потенциально патогенных микобактерий; 2) смешанные формы (туберкулез+микобактериоз), при которых в выделениях больного обнаруживаются 2 возбудителя; 3) последовательное развитие заболеваний, когда на фоне затаившего туберкулезного процесса возникает новое заболевание — микобактериоз или на фоне микобактериоза — туберкулез [8].

ВИЧ-инфицированные являются основной группой риска развития заболеваний, вызванных НТМБ [9, 10]. По данным литературы, это инфекционное осложнение возникает в течение года примерно у 8% больных и является индикатором развития СПИДа [11]. У больных СПИДом развивается диссеминированный микобактериоз [12]. Показано, что микобактериозы значительно снижают продолжительность жизни больных СПИДом, а их лечение приводит к улучшению состояния и увеличивает продолжительность жизни [13].

Можно считать, что проблема микобактериозов пока не стоит в Республике Беларусь так серьезно, как в Америке и странах Европы [8, 14, 15]. Вероятно, это связано с достаточно высоким уровнем заболеваемо-

сти туберкулезом в стране. Поскольку заболевание микобактериозом носит спорадический характер, у фтизиатров и врачей общей лечебной сети отсутствует опыт работы с этими больными. Фактически одним из основных источников информации о заболеваемости микобактериозами является бактериологическая служба. Сегодня даже не ясно, в каких учреждениях должны лечиться такие больные. Пациенты, страдающие микобактериозами, находятся в одних палатах с больными туберкулезом и заражаются от них. Вопрос о возможности передачи НТМБ от человека к человеку до сих пор не решен [1].

Цель работы — провести обзор методов детекции и видовой идентификации МБ, проанализировать состояние лабораторной диагностики микобактериозов в Республике Беларусь и наметить пути ее совершенствования.

В Республике Беларусь проблеме совершенствования видовой идентификации НТМБ долгое время не уделялось должного внимания, и бактериологическая диагностика микобактериозов в настоящее время находится в неудовлетворительном состоянии. Показатель выделения НТМБ в лабораториях за последние годы составил: в 2005 г. — 0,13%, в 2006 г. — 0,23%, в 2007 г. — 0,2%, в 2008 г. — 0,26% от всех выделенных МБ (в европейских странах НТМБ выделяются в 30—50% случаях). О недостатке диагностики говорит и вариабельность данного показателя по областям (данные за 2008 г.): Минск — 0,62%, Минская область — 0,14%, Могилевская область — 0,64%, Витебская область — 0,16%, Гродненская область — 0,02%, Брестская область — 0,22%, Гомельская область — 0,01%. В Гомельской области, в которой проживает более половины всех ВИЧ-инфицированных пациентов Республики Беларусь, не зарегистрировано ни одного случая микобактериоза среди больных данной категории [17].

Существует достаточно широкий набор лабораторных методов диагностики заболеваний, вызываемых МБ. С этой целью применяются бактериологические (посев), бактериоскопические, биохимические, хроматографические и молекулярно-генетические методы. Основными методами лабораторной диагностики туберкулеза и микобактериозов в республике, как и во всем мире, являются бактериоскопический и культуральный — культивирование на плотных (в первую очередь Левенштейна—Йенсена, Финна II) и жидких (Миддлбрук 7Н9 и др.) питательных средах с последующей культуральной и биохимической идентификацией возбудителя.

В настоящее время существует ряд автоматизированных систем детекции МБ, таких как «ВАСТЕС MGIT 960» («Becton Dickinson»), «MB/BacT» («Organon Teknica»), «BacT/Alert 3D» («BioMerieux»). Все они основаны на использовании метода культивирования микроорганизмов на жидких питательных средах. Использование автоматизированных систем детекции МБ позволяет значительно сократить время, необходимое для выявления и идентификации МБ, — до 14—16 дней с момента посева. В настоящее время автоматизированные системы детекции МБ работают в противотуберкулезных диспансерах областных центров республики, в бактериологической лаборатории Республикан-

ской больницы ИК-12 ДИН МВД и в Республиканской референс-лаборатории РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии. Применение автоматизированных систем позволило в 2 раза ускорить диагностику туберкулеза и повысить высеваемость МБ из диагностического материала. Так, в бактериологической лаборатории Гомельской областной туберкулезной клинической больницы при работе на установке «ВАСТЕС MGIT 960» время детекции МБ составило от 10 до 15 сут, при культивировании того же диагностического материала на плотных питательных средах сроки выявления роста МБ составили в среднем 30 дней. На жидких питательных средах было выделено на 15% больше культур МБ по сравнению с плотными питательными средами Левенштейна—Йенсена и Финна II.

В лабораторной практике определение видовой принадлежности *M. tuberculosis*, выделенной из патологического материала, не вызывает особых сложностей. Другая ситуация на сегодняшний день с идентификацией НТМБ. Полный спектр биохимических тестов и культуральных методов диагностики, применяемых в микобактериологических лабораториях республики, составляет более 20 исследований и является явно избыточным, требующим большого количества реактивов и времени. Средний срок идентификации рутинными методами составляет 21—28 сут, идентификация проводится параллельно с определением лекарственной чувствительности МБ к лекарственным препаратам. Реальное же время, которое проходит с момента посева материала до получения результата идентификации НТМБ, достигает 2—3 мес [16]. Кроме того, «жесткая» предпосевная обработка (10% натрий фосфорнокислый трехзамещенный, 3% серная кислота, 4% раствор едкого натра) не позволяет в большинстве случаев выделить НТМБ, так как они являются более чувствительными к воздействию деконтаминирующих растворов и в отличие от МБТ гибнут при стандартном режиме экспозиции. По международным методическим рекомендациям, необходимо использовать щадящие методы предпосевной обработки материала, например с использованием N-ацетил-L-цистеина и гидроксида натрия. Данную методику уже начали внедрять в лабораториях республики, проводящих бактериологические исследования на туберкулез.

Одним из решений сложившихся проблем может стать использование современных лабораторных методов, позволяющих с высокой чувствительностью и специфичностью проводить выделение и типирование МБ в различном диагностическом материале в кратчайшие сроки. Все большее место в лабораторной диагностике занимают различные молекулярно-генетические и хроматографические методы.

В настоящее время в лабораторной диагностике туберкулеза и микобактериозов нашли широкое применение молекулярно-генетические методы, в основе которых лежит принцип полимеразной цепной реакции (ПЦР) [17]. Чаще всего с этой целью используют ПЦР в сочетании с гибридационным или рестрикционным анализом. С помощью этих методов можно получать микрограммы ДНК-копий сегментов ДНК или РНК МБ, даже если они присутствуют в препарате в виде единственной молекулы.

Молекулярные методики идентификации в виде единственного этапа ПЦР используют только для идентификации представителей туберкулезного комплекса из-за большого сродства геномов различных представителей рода *Mycobacterium* и трудности поиска видоспецифической мишени [18]. В целях повышения чувствительности и специфичности метода ПЦР для видовой идентификации используют сочетание этого метода с гибридизацией. Гибридизация — это процесс, в ходе которого одноцепочечная нуклеиновая кислота-мишень при отжиге с комплементарной молекулой (зондом) образует дуплекс. Зонды метят радиоактивными изотопами или нерадиоактивным биотином в сочетании с флюорохромными красителями. Гибридизацию можно проводить на фильтрах (блот-гибридизация) или *in situ* [19].

Для видовой идентификации методом блот-гибридизации используют коммерческие тест-системы гибридизационного анализа, такие как «Accu-Probe» («Gen-Probe», США), «INNO-LiPA *Mycobacteria*» («Innogenetics», Бельгия), «Geno Type *Mycobacterium*» («Hain Life-Science GmbH», Германия). Они позволяют идентифицировать до 54 видов МБ и характеризуются 100% чувствительностью и специфичностью.

Гибридизация *in situ* — это метод прямого выявления нуклеиновых кислот в клеточных структурах. В отличие от блот-гибридизации она дает возможность определить МБ непосредственно в диагностическом материале без предшествующей ПЦР. Это снижает чувствительность метода, но уменьшает риск контаминации и ложноположительных результатов [20].

Еще один метод видовой идентификации МБ — метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Фермент эндонуклеаза расщепляет ДНК с образованием фрагментов — профилей рестрикции, которые затем распределяются по размерам с помощью электрофореза. Такое распределение является своего рода «отпечатками пальцев», характерным для данной ДНК, вследствие чего этот метод называют геномным фингерпринтингом. ПДРФ — простой, экономичный и, главное, быстрый метод, который с успехом может применяться в ПЦР-лаборатории для рутинной идентификации МБ [21]. Чувствительность и специфичность достигают 100%. Недостатком метода ПДРФ можно считать преимущественное использование культур МБ (а не исходного материала) для определения их вида. Большая коллекция нуклеотидных последовательностей фрагментов генов, полученных для разных видов МБ, доступна на сайте GenBank в Интернете, что может позволить в перспективе создавать отечественные высокоспецифичные тест-системы для типирования МБ.

Для определения первичной структуры фрагментов ДНК (нуклеотидной последовательности) используется метод секвенирования. Главное преимущество секвенирования — его точность. Так, при сравнении фрагментов одного гена с его помощью можно установить отличие даже в одну пару нуклеотидов, поэтому его можно использовать как контрольный метод определения вида МБ. С помощью этого метода можно не только идентифицировать МБ, но и устанавливать новые виды, входящие в род *Mycobacterium*. Секвени-

рование — дорогой и сложный метод, поэтому основным направлением его использования являются научные исследования [16, 17, 22].

В научно-исследовательских лабораториях для идентификации и эффективной классификации новых видов МБ используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Применение ВЭЖХ основано на анализе состава высокомолекулярных миколовых кислот клеточной стенки МБ с последующей идентификацией результатов при помощи специального программного обеспечения и базы данных хроматографических профилей. Метод жидкостной хроматографии под высоким давлением обладает высокой чувствительностью, быстрой, информативностью. Для хроматографического анализа достаточно небольшого количества микробной массы, возможно использование культуры в любом возрасте, можно идентифицировать до 75 видов МБ [23].

Все перечисленные методы выделения и идентификации МБ могут быть внедрены в лабораторную сеть республики, учитывая статус и функциональные обязанности лаборатории согласно Постановлению МЗ РБ № 57 от 25.05.2009 г. «Об утверждении Инструкции о порядке организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику туберкулеза в государственных организациях здравоохранения».

Только своевременная и адекватная видовая идентификация МБ позволит поставить правильный диагноз, назначить соответствующую возбудителю антибактериальную терапию и предотвратить дальнейшее распространение инфекции. Поэтому совершенствование бактериологической диагностики микобактериозов в виде выбора оптимального комплекса лабораторных исследований, переход на международные унифицированные методики обработки патологического материала, использование высокочувствительных и специфичных методов детекции и видовой идентификации МБ, централизация исследований, создание отечественных диагностических тест-систем — актуальные задачи современной клинической лабораторной диагностики и микробиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оттен Т. Ф. *Микобактериоз*.— СПб., 2005.
2. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. *Нетуберкулезные микобактерии*.— М., 2008.
3. Primm T., Lucero C., Falkinhan J. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2004.— Vol. 17.— P. 98—106.
4. Оттен Т. Ф., Войтова Д. И., Зайцев А. В., Соловьева Н. С. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*.— 2003.— № 11.— С. 16—19.
5. Tomioka H., Sato K., Kajitani E., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2000.— Vol. 44, № 2.— P. 283—286.
6. Падейская Е. Н. // *Антибиотики и химиотерапия*.— 1997.— № 6.— С. 15—25.
7. Kawahara S., Taba A., Nagara H. // *Kekakku*.— 2001.— Vol. 76, № 4.— P. 357—362.
8. Оттен Т. Ф. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*.— 2005.— № 6.— С. 58—61.
9. Marras T. K., Daley C. L. // *Clin. Chest. Med.*— 2002.— Vol. 23.— P. 553—567.
10. Hawkins C. C., Gold Y. W., Whimbey E., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1986.— Vol. 105.— P. 184—188.
11. Richter E., Wessling J. // *Emerg. Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 8.— P. 729—731.



12. Winter S. M., Bernard E. M., Gold J. M., et al. // *J. Infect. Dis.*— 1985.— Vol. 151.— P. 523—527.
13. Caugant D. A., Sandven P. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 1999.— Vol. 3, № 9 (Suppl.).— P. 187—188.
14. Sato A. // *Kansenshogaku Zasshi.*— 2000.— Vol. 74, № 1.— P. 64—72.
15. Telles M. A., Yates M. D., Curcio M., et al. // *Epidemiol. Infect.*— 1999.— Vol. 122, № 3.— P. 435—440.
16. Оттен Т. Ф., Мокроусов И. В., Нарвская О. В., Вишневецкий Б. И. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.*— 2004.— № 5.— С. 32—35.
17. Краснова М. А. и др. // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.*— 2007.— № 11.— С. 29—32.
18. Bartos M., Hlozek P., Svastova P., et al. // *J. Microbiol. Methods.*— 2006.— Vol. 64.— P. 333—345.
19. Патрушев Л. И. *Экспрессия генов.*— М., 2000.
20. Drobniowski F., More P. // *J. Clin. Microbiol.*— 2000.— Vol. 38.— P. 444—447.
21. Wong D., Yip P., Cheung D., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 2001.— Vol. 39.— P. 3768—3771.

22. Soini H., Bottger E. C., Viljanen M. K. // *J. Clin. Microbiol.*— 1994.— Vol. 32, № 12.— P. 2944—2947.
23. Butler W., Guthertz L. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2001.— Vol. 14.— P. 704—726.

Поступила 20.11.09.

#### NOT TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA DETECTION AND SPECIES IDENTIFICATION

T. D. Borisenko, I. V. Tarasyuk, Ye. R. Sagalchik

*Certain aspects of laboratory diagnosis of diseases caused by not tuberculosis mycobacteria are discussed. A special attention is paid to mycobacteriosis epidemiology, clinical course and microbiological diagnosis. The routine methods for mycobacteria detection and species identification as well as the molecular-and-genetic methods are described. Problems the phthysio-bacteriological service encounters are raised and possibilities for their solving are considered.*

**Key words:** mycobacteriosis, not tuberculosis mycobacteria, tuberculosis, HIV infection, laboratory diagnosis, species identification.

### Медицинская литература России

- Садчиков И. А., Балашов А. И., Редькин В. А. **Экономика фармацевтической отрасли: Монография.**— СПб., 2009.
- Сапронов Н. С., Хныченко Л. К., Шелемеха С. Е. **Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция.**— СПб., 2009.
- Семенов А. С., Скальный А. В. **Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга (детский церебральный паралич, алкогольный синдром плода).**— СПб., 2009.
- Сидоров П. И., Парняков А. В. **Клиническая психология: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Судебная психиатрия: Учеб. пособие для вузов /** Под ред. З. О. Георгадзе.— М., 2010.
- Судебно-медицинская экспертиза вреда здоровью /** Под ред. В. А. Клевно.— М., 2009.
- Сулимов В. А. **Профилактика венозных тромбозов.**— М., 2009.
- Суслина З. А., Варакин Ю. Я., Верещагин Н. В. **Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика.**— М., 2009.
- Терновой С. К., Абдураимов А. Б., Федотенков И. С. **Компьютерная томография: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.
- Ткаченко В. С. **Медико-социальные основы независимой жизни инвалидов: Учеб. пособие.**— М., 2009.
- Уварова Е. В. **Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей.**— М., 2009.
- Февралева А. Ю., Давидян А. Л. **Атлас пластической хирургии мягких тканей вокруг имплантатов.**— М., 2008.
- Франк У. **Антибактериальная терапия в клинической практике.**— М., 2010.
- Хан Й.-М. **Большой справочник практикующего терапевта.**— М., 2009.
- Хорошилкина Ф. Я., Персин Л. С. **Отечественная ортодонтия. Прошлое, настоящее, будущее.**— М., 2009.
- Човдырова Г. С., Клименко Т. С. **Клиническая психология: Общая часть: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Шимановский Н. Л. **Контрастные средства: Руководство по рациональному применению.**— М., 2009.
- Штульман Д. Р., Левин О. С. **Неврология: Справочник практического врача.**— М., 2008.
- Экономика здравоохранения: Учеб. пособие для вузов /** Под ред. М. Г. Колосицыной, И. М. Шеймана, С. В. Шишкина.— М., 2009.
- Эмфизема легких /** Под ред. А. В. Аверьянова.— М., 2009.
- Эндокринные заболевания: Справочник для практикующих врачей /** Под общ. ред. Г. А. Мельниченко.— М., 2009.
- Ярема В. И., Янушевич О. О. **Хирургия новообразований головы и шеи: Руководство для врачей.**— М., 2009.



С. А. РУМЯНЦЕВА, А. А. КРАВЧУК, Д. Д. РЫЖОВА

## ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Российский государственный медицинский университет,  
Городская клиническая больница № 15  
им. О. М. Филатова, Москва

**Цель исследования.** Определить эффективность капсулированной формы холиномиметика центрального действия «Церепро» в терапии хронической ишемии головного мозга.

**Материал и методы.** В исследование было включено 30 больных с хронической ишемией головного мозга различной степени выраженности в возрасте от 54 до 74 лет. Больные принимали по 1 капсуле «Церепро» (400 мг) 3 раза в день в течение 60 дней.

**Результаты.** Применение капсул «Церепро» в программе длительной терапии больных с хронической ишемией головного мозга приводит к достоверному уменьшению выраженности астенического, цефалгического, вестибуломожжечкового и кохлео-вестибулярного синдромов, а также к достоверному уменьшению выраженности жалоб общемозгового характера.

**Заключение.** Препарат «Церепро» может использоваться для коррекции клинических проявлений хронической ишемии мозга, так как способствует значимому улучшению качества жизни пациентов за счет уменьшения выраженности отдельных клинических симптомов сосудисто-мозговой недостаточности.

**Ключевые слова:** церепро, хроническая ишемия головного мозга, когнитивная функция, качество жизни.

Эпидемиологическую и демографическую ситуацию в мире по цереброваскулярной патологии в настоящее время характеризует повсеместная распространенность этого вида патологии, «постарение» населения, ведущее к увеличению частоты прогрессирующих цереброваскулярных заболеваний с одновременным омоложением контингента больных инсультом в связи с ростом числа экстремальных факторов (А. А. Михайленко и соавт., 1996; А. А. Скоромец, 1999).

Ишемические сосудистые поражения головного мозга возникают вследствие атеросклероза, гипертонической болезни и их сочетания, инфекционных, инфекционно-аллергических васкулитов, пороков развития сосудистой системы, болезни сердца, печени, почек, крови, желез внутренней секреции и др. У большого числа людей в возрасте старше 50 лет процессы так называемого нормального старения быстро сменяются патологическими изменениями, связанными с недостаточностью церебрального кровотока вследствие поражения сосудов, кровоснабжающих головной мозг, и изменений реологических свойств крови, что в комплексе приводит к дисрегуляциям и снижению нейротрансмиттерной церебральной активности. Клинически эти нейромедиаторные и морфологические дисрегуляции проявляются симптомокомплексами хронической ишемии головного мозга, нуждающимися в постоянной и эффективной коррекции.

Стоимость расходов на социальную реабилитацию и длительное лечение одного больного с прогрессирующей хронической ишемией сопоставима с расходами на реабилитацию больных с инсультами и составляет, по данным развитых стран, от 50 до 60 тыс. долларов в год.

Инструментальные методы исследования у пациентов с хронической ишемией головного мозга призваны объективизировать степень морфологических и функциональных расстройств. Так, электроэнцефалографические изменения заключаются в прогрессирующем снижении представленности  $\alpha$ -ритма, нарастании доли медленной  $\theta$ - $\delta$ -активности, акцентуации межполушарной асимметрии, снижении реакции ЭЭГ на внешнюю стимуляцию, уплотнении спектров ЭЭГ в результате снижения функциональной нейромедиаторной активности и электрогенеза мозга. Морфологическая картина, диагностируемая при КТ- и МРТ-исследованиях, может быть очень разнообразной: от минимальной до грубо выраженной диффузной атрофии и гидроцефалии; от единичных лакунарных до множественных гиподенсивных очагов корково-подкорковой локализации. Необходимо отметить, что МРТ-картина при хронической ишемии мозга не всегда соответствует выраженности клинических проявлений, так как основную роль в патогенезе данного заболевания могут играть и очаговые, и функциональные, нейротрансмиттерные дисрегуляторные расстройства.

Хроническая ишемия головного мозга — это ступеннеобразно прогрессирующее заболевание, приводящее к нарастанию гипоксии мозга, в котором ведущую роль играет снижение в клеточном субстрате макроэргов — АТФ и креатинфосфата. Нарушения функционирования дыхательной цепи, характеризующиеся усилением активности НАДН-зависимого пути на первом этапе с резким снижением его активности в последующем. Недостаток АТФ приводит к изменению работы ионных переносчиков, вызывая ионный дисбаланс, нарушает функционирование нейротрансмиттерных систем, вырабатывающих нейромедиаторы, одним из наиболее значимых среди которых является ацетилхолин. Недостаток ацетилхолина находит свое клиническое проявление в виде нейрональных дисрегуляций с очаговыми и диффузными неврологическими симптомами.

Патогенетические подходы к терапии хронической ишемии мозга, по современным представлениям, базируются на своевременной и длительной коррекции гипоксии и оксидантного стресса с одновременным использованием нейротрофических препаратов, способных стимулировать нейросинаптическую передачу. Жизнеспособность клеток, функциональная и морфологическая целостность мембранных структур, попавших в зону ишемии, определяется рядом факторов. Ведущими из них являются степень нарушения энергосинтеза и спровоцированная ею нейромедиаторная недостаточность.

На сегодняшний день существует много схем терапии и препаратов для коррекции отдельных звеньев патогенеза и клинических симптомов хронической ишемии головного мозга. Одним из эффективных нейротрофических препаратов является лекарственное средство «Церепро», в капсулах (холина альфосцерата

400 мг), хорошо зарекомендовавшего себя на нейрофармакологическом рынке. Церепро — холиномиметик центрального действия, в составе которого содержится 40,5% метаболитически защищенного холина. Препарат обладает холиномиметическим действием, а при попадании в организм расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат: холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нейронной мембраны. Препарат обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в ЦНС, активирует ретикулярную формацию; оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции, улучшает функции мозга, воздействуя на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, что является, несомненно, актуальным для больных с хронической ишемией головного мозга.

### Материал и методы

На базе неврологических отделений ГКБ № 15 г. Москвы в 2006 г. было проведено открытое клиническое исследование эффективности применения капсулированной формы церепро в качестве нейропротектора в терапии больных с хронической ишемией головного мозга. В исследование было включено 30 больных с хронической ишемией головного мозга различной степени выраженности в возрасте от 54 до 74 лет. В ходе исследования анализировали: анамнез заболевания, медицинскую документацию догоспитального этапа, данные объективного исследования при поступлении, динамику данных соматического и неврологического статуса, результаты клинического биохимического лабораторного и параклинического обследования (анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, данные рентгенологического исследования).

Капсулы «Церепро» больные принимали в период с 1 по 60-й день 3 раза в сутки в дозе 400 мг. Базисную терапию проводили всем больным в следующем объеме: препарат «Тромбо АСС» перорально по 100 мг 1 раз в сутки утром через 30 мин после еды; гипотензивная и сосудистая терапия; прием ноотропных препаратов был запрещен в течение всего курса.

В исследовании были выделены 3 базовых точки: 1, 30 и 60-е сутки, когда исследовали клиническое состояние больного и проводили оценку жалоб, когнитивных расстройств, изучали качество жизни по шкале SF-36. Клиническую эффективность терапии оценивали у больных на основании результатов неврологического осмотра с оценкой параметров неврологического статуса; субъективного анализа динамики клинических симптомов и жалоб самими пациентами по данным дневников самооценки, заполняемых пациентами все дни приема препарата. Объективизацию динамики жалоб для оценки эффективности действия препарата проводили с использованием стандартизированной рейтинговой 3-балльной шкалы. Неврологический статус оценивали в баллах по шкале клинических симптомов.

Эффективность действия препарата пациенты оценивали как значительную, умеренную или слабую. Указанное ранжирование позволяло объективизировать наличие, степень выраженности и динамику клинических симптомов, статуса и жалоб больных, реальность фармакологического эффекта. Оценка уровня интеллектуальных функций проводили по шкале MMSE (Mini Mental Scale Examination) на 1, 30 и 60-е сутки. Минитест оценки психического состояния представляет структурированную шкалу оценки когнитивных функций, позволяющую выявить синдром клинически выраженной деменции (при оценке ниже 16 баллов) или легкого снижения когнитивных функций (от 24 до 16 баллов) при максимальном показателе 30 баллов. Для оценки нарушений мышления использовали тесты концептуализации интеллекта и «пятый лишний» как вариант теста исключения понятий. Нарушения внимания оценивали с помощью пробы Мюнстерберга, качество сна — с помощью шкалы Sleep Quality Scale.

### Результаты и обсуждение

Побочное действие препарата было выявлено у 4 из 30 пациентов, во всех случаях они носили кратковременный характер и заключались в незначительной гиперемии лица или кожном зуде, который приходил через несколько часов при приеме антигистаминных препаратов. У 2 больных помимо местных реакций в виде гиперемии лица наблюдалась головная боль в течение первых 2—6 сут приема препарата. Указанные побочные действия не потребовали отмены приема препарата и прекращения курса лечения.

В табл. 1 приведена общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Как видно из табл. 2, ведущими жалобами пациентов являлись головная боль, головокружение, шум в голове, снижение работоспособности, нарушение сна. У 10 больных проводили верификацию диагноза с помощью магнитно-резонансной томографии, результаты которой приведены в табл. 3.

В ходе исследования были получены убедительные данные о положительном действии капсулированной формы центрального холиномиметика «Церепро» у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Положительное действие препарата обнаруживалось при анализе жалоб пациентов, проведенном по дневникам самоанализа, беседам с больными, при заполнении пациентами специальных регистрационных карт.

Таблица 1

#### Характеристика пациентов в исследовании

Характеристика пациентов	Число	%
Количество пациентов	30	100
Мужчины/женщины	20/10	66,67/33,3
С заболеваниями сердечно-сосудистой системы	20	66,67
С заболеваниями дыхательной системы	15	50,00
С заболеваниями ЖКТ	12	40,00
С аллергией в анамнезе	5	16,67
С неврологическими заболеваниями	30	100,00
Курение	18	60,00
Наличие артериальной гипертензии	28	93,33
Прием антигипертензивных препаратов	25	83,33

Таблица 2

**Основные клинические симптомы у пациентов с хронической ишемией**

Ведущий клинический синдром	Число пациентов	%
Головная боль	30	100,00
Головокружение	29	96,67
Шум в голове, в ушах	25	83,33
Снижение памяти	5	16,67
Потеря сознания	0	0,00
Нарушение речи	0	0,00
Нарушение сна	24	80,00
Нарушение слуха	2	6,67
Эмоциональная лабильность	22	73,33
Снижение работоспособности	26	86,67
Неустойчивость при ходьбе	15	50,00

В табл. 4 приведены данные анализа эффективности приема препарата.

Из табл. 4 видно, что у пациентов на фоне применения препарата уменьшалась выраженность головной боли, шум в голове, регрессировали нарушения памяти.

Эффективность лечения на 30-е сутки была оценена врачами-исследователями как слабая у 8 (24%) пациентов, как умеренная — у 12 (46%), как значительная — у 10 (30%) пациентов.

В табл. 5 представлены результаты оценки концептуализации интеллекта, показывающие, что в начале терапии у больных оценка соответствовала достаточно низкому концептуально-интеллектуальному уровню. На 30-е и 60-е сутки лечения отмечалось повышение данных показателей, которые начинали соответствовать среднему уровню, однако сохранялось нарушенным непосредственное запоминание и долговременная память. На 30-е и 60-е сутки тест «10 слов», беглость речи; тест «5-й лишний» пациенты выполняли досто-

Таблица 3

**Результаты магнитно-резонансной томографии**

Признаки морфологических изменений	Число пациентов
Лакунарные ишемические очаги	5
Заместительная гидроцефалия	1
Признаки незначительного повышения внутричерепного давления	2
Начальные признаки атрофии головного мозга	2

Таблица 4

**Динамика неврологических симптомов на фоне терапии церебро**

Параметр	Выраженность симптома, баллы		
	1-е сутки	30-е сутки	60-е сутки
Головная боль	2,4±0,2	1,5±0,1	1,70±0,1*
Головокружение	1,5±0,2	0,1±0,2	1,00±0,1*
Шум в голове	2,3±0,2	1,0±0,1	1,00±0,1*
Нарушение памяти	2,4±0,2	1,5±0,1	1,90±0,2
Потеря сознания	2,0±0,2	1,4±0,1	1,80±0,1
Снижение работоспособности	2,6±0,2	1,5±0,1	1,50±0,1*
Нарушение речи	2,7±0,2	1,5±0,1	1,50±0,1*
Нарушение сна	2,5±0,2	1,8±0,1	1,70±0,2
Утомляемость	2,7±0,2	1,0±0,1	1,50±0,1
Шаткость походки	1,4±0,2	1,7±0,2	1,30±0,1
Средний балл	22,5±0,2	13±1,2	14,9±0,5

\*Различия в группе достоверны по сравнению с исходными, P&lt;0,05.

Таблица 5

**Оценка концептуализации интеллекта**

Нейropsychологический тест	До лечения	На 30-е сутки	На 60-е сутки
Концептуализация интеллекта	2,2±0,4	2,8±0,3	2,6±0,3
Беглость речи	9,6±0,2	9,8±0,4	10,5±0,4
Тест «10 слов»	4,1±0,3	5,0±0,2	6,5±0,4
Тест «5-й лишний»	4,8±0,2	5,6±0,2	5,5±0,3
Качество сна	13,4±0,3	12,2±0,2	10,9±0,4
Проба Мюнстерберга	1,6±0,3	2,5±0,5	2,4±0,2

верно лучше, чем в начале исследования. При оценке динамики выполнения пробы Мюнстерберга на 30-е и 60-е сутки отмечалась четкая положительная динамика в виде уменьшения времени, необходимого для выполнения данной пробы, что объективно свидетельствует о положительном действии препарата на функциональную активность мозга и интегративные нейродинамические процессы.

Как видно из таблицы, уже на 30-е сутки терапии начинает возрастать концептуализация интеллекта, беглость речи, улучшается быстрая и долговременная память, сон, пациенты становятся более внимательными, чем на первом приеме. На 60-е сутки эта тенденция сохраняется. Проведенное исследование показывает положительное влияние препарата «Церебро» на когнитивную сферу пациентов с хронической ишемией головного мозга за счет повышения процессов запоминания и мышления, связанных с вниманием.

Качество жизни пациентов оценивали с помощью обстоятельного тестового опросника SF-36, согласно которому определяют такие важные параметры, как физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, физическая боль, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальная активность, психическое здоровье. Оценка качества жизни является результирующей большого числа составляющих и базируется на достаточно точных математических критериях, характеризующих различные стороны жизнедеятельности человека как существа не только биологического, но и социального.

Положительная динамика качества жизни пациентов с хронической ишемией мозга на фоне приема церебро зафиксирована в нижеприведенных таблицах.

В табл. 6 представлен уровень качества жизни пациентов в динамике на 1, 30 и 60-е сутки терапии. Четко прослеживается положительная динамика, в том числе с нарастанием физической активности, общего восприятия здоровья, улучшением жизнеспособности, уменьшением боли.

Наглядно, по наиболее значимым показателям, информация представлена в виде рис. 1—3.

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало положительное влияние церебро на качество жизни больных с хронической ишемией головного мозга, заключавшееся в достоверном повышении физической активности, улучшении общего восприятия состояния своего здоровья и жизнеспособности, а также в достоверном увеличении социальной

Таблица 6

## Показатели качества жизни (баллы) у пациентов при приеме церебро

Шкала SF-36	До лечения	20-е сутки	60-е сутки
PF — физическая активность	24,3±2,27	26,5±2,58	24,5±3,01
RP — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	24,2±2,15	44,2±1,96	55,9±2,45
BP — физическая боль	46,3±3,24	47,4±2,53	59,3±4,08
GH — общее восприятие здоровья	31,19±2,61	41,35±3,17	54,79±2,67
VT — жизнеспособность	32,7±2,67	49,4±2,72	56,2±2,51
SF — социальная активность	35,2±2,12	42,8±3,07	43,9±2,27
RE — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	34,42±2,73	55,12±2,25	53,12±3,45
MH — психическое здоровье	28,9±2,32	40,2±2,65	45,7±3,12



Рис. 1. Показатели физической боли у пациентов в процессе приема церебро



Рис. 2. Физические проблемы у пациентов в процессе приема церебро

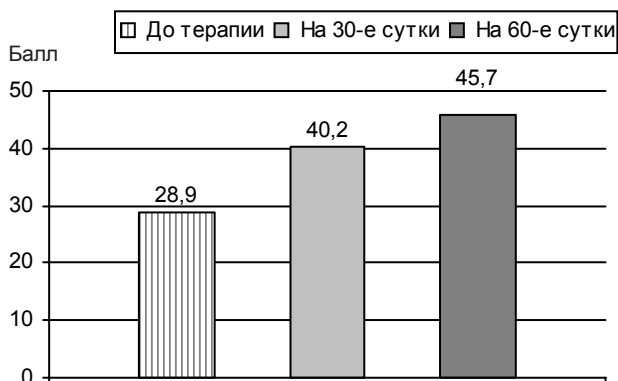


Рис. 3. Психическое здоровье у пациентов на фоне приема церебро

активности, что имеет очень большое значение именно для больных с прогрессирующей сосудисто-мозговой недостаточностью.

По субъективной оценке больных улучшение заключалось в уменьшении выраженности и частоты головных болей, ощущения тяжести в голове, заложенности в ушах, головокружения, шума в голове, утомляемости, общей слабости, нарушений сна. Пациенты отмечали появление ощущения легкости, желание двигаться, уменьшение тревоги, взвинченности.

Препарат «Церебро» с успехом может быть использован в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, а также в амбулаторно-поликлинической практике для коррекции клинических проявлений хронической ишемии головного мозга, так как способствует значимому улучшению качества жизни пациентов за счет уменьшения выраженности отдельных клинических симптомов сосудисто-мозговой недостаточности.

## Выводы

1. Капсульная форма «Церебро» хорошо переносится больными с хронической ишемией головного мозга. Побочные явления при использовании церебро, связанные с индивидуальной непереносимостью препарата, отмечены в 3,2% случаев, проявляются кратковременной гиперемией лица и чувством жара, кратковременной головной болью и не требуют отмены препарата.

2. Курсовое применение препарата в процессе лечения положительно сказывается на показателях качества жизни пациентов, приводя к улучшению психического здоровья, эмоционально-волевой сферы.

3. Результаты нейропсихологических тестов подтверждают положительное влияние курса препарата на когнитивно-мнестические функции пациентов, повышение процессов запоминания, мышления, внимания.

Поступила 18.01.10.

## THERAPY OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CEREBRAL ISCHEMIA

S. A. Rumyantseva, A. A. Kravchuk, D. D. Ryzhova

**Objective.** To determine efficiency of capsules of cholinomimetic with central action Cerepro in therapy of chronic cerebral ischemia.

**Material and methods.** Thirty patients with chronic cerebral ischemia various degrees aged 54 to 74 were included into the trial. The patients had taken one Cerepro capsule (400 mg) 3 times a day for 60 days.

**Results.** Cerepro capsules administration by patients with chronic cerebral ischemia within the prolonged therapeutic program resulted in a reliable reduction of asthenic, cephalgic, vestibule-cerebral, and cochlea-vestibular syndromes. The preparation was well tolerated by the patients, side effects (short time hyperemia of face and heat sensation, short time headache) were registered in 3.2% of cases requiring no withdrawal.

**Conclusion.** Cerepro capsules may be applied for correcting the chronic cerebral ischemia manifestations as they favor a significant improvement of the quality of life thanks to some clinical symptoms of the cerebral insufficiency reduction.

**Key words:** Cerepro, chronic cerebral ischemia, cognitive function, quality of life.



О. Г. СУКОНКО, А. И. РОЛЕВИЧ, С. А. КРАСНЫЙ,  
П. Д. ДЕМЕШКО

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОЧКИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова

*Дифференциальная диагностика объемных образований почки, призванная помочь клиницисту определиться с тактикой ведения пациента, традиционно основывается на данных методов визуализации. В данном обзоре приведены современные рекомендации по проведению дифференциальной диагностики объемных образований почки с применением ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной, магнитно-резонансной томографии, а также биопсии почки, представлен алгоритм обследования этой категории пациентов.*

**Ключевые слова:** опухоли почки, почечно-клеточный рак, диагностика, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, биопсия.

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в Республике Беларусь достигает 17 случаев на 100 000 населения, что составляет 4,1% в структуре онкологической заболеваемости [1]. Ежегодно в республике заболевает более 1600 человек и почти 600 человек умирает от этой патологии. За последние 10 лет заболеваемость возросла в 1,4 раза.

Большинство диагностических ошибок, по мнению специалистов, связано с участвующимся использованием УЗИ по различным показаниям, которое выявляет мелкие бессимптомные опухоли почки [2]. В большинстве случаев после обнаружения опухоли при УЗИ требуется уточнение диагноза с применением КТ и/или МРТ с или без болюсного контрастного усиления. В ряде случаев, несмотря на использование всего арсенала диагностических методов, дифференциальная диагностика этих образований достаточно сложна, что диктует необходимость грамотного применения методов визуализации и аккуратной интерпретации их результатов.

Настоящий обзор литературы посвящен дифференциальной диагностике объемных образований почки, а также обоснованному алгоритму обследования пациентов с подозрением на ПКР.

### Объемные образования почки

Спектр встречающихся в почке различных объемных образований невероятно широк, наиболее полная

классификация опухолей почки включает 14 категорий и более 70 их разновидностей [3]. Однако абсолютное большинство таких опухолей встречается крайне редко и не имеет типичных признаков, что не позволяет проводить дифференциальную диагностику.

В реальной клинической практике встречается небольшое количество различных нозологий (табл. 1) и с практических позиций важно различать злокачественные (ПКР), доброкачественные образования (ангиомиолипома (АМЛ), кисты) и образования, которые невозможно дифференцировать от злокачественных существующими методами (аденома почки, онкоцитомы, кистозные образования III категории по Босняку).

Принципиальные варианты лечебного подхода включают радикальное оперативное лечение (нефрэктомия либо резекция почки), хирургическую ревизию и резекцию образования для гистологического исследования, динамическое наблюдение и отсутствие каких-либо медицинских рекомендаций (игнорирование). Оперативному лечению подлежат злокачественные (ПКР) либо доброкачественные опухоли, при которых отмечается риск осложнений (АМЛ). Хирургическую ревизию используют при образованиях, которые крайне подозрительны на злокачественные (кистозные образования категории III по Босняку). Наблюдение применяют при доброкачественных опухолях, которые могут расти и приводить к осложнениям (АМЛ), либо при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований (сложные кисты категории IIF). Если изменения в почке не приводят к каким-либо последствиям для организма (простые или минимально осложненные кисты), их игнорируют.

### Ультразвуковое исследование

УЗИ является важным методом начальной оценки опухолевых образований почки [4]. Несмотря на то, что наиболее точным методом диагностики ПКР является КТ, роль УЗИ в ранней диагностике и характеристике опухолей почки также достаточно велика. Широкое использование УЗИ по различным показаниям привело к более частому выявлению маленьких бессимптомных опухолей. Так, в Республике Беларусь за последние 10 лет число локализованных форм ПКР выросло почти в 2 раза и составило половину от всех выявленных случаев ПКР в 2007 г. [1].

Наиболее важной способностью УЗИ является обеспечение хорошей дифференциальной диагностики простых кист и солидных образований. Поскольку подтверждение диагноза простой кисты полностью исклю-

Таблица 1

### Упрощенная классификация объемных образований почки

Кистозные образования	Солидные образования	Опухолоподобные образования
Простая киста почки Сложная киста почки Парапельвикальная киста Кистозный рак почки (папиллярная цистаденокарцинома)	Аденома почки Онкоцитомы Почечно-клеточный рак Рак чашечно-лоханочной системы почки Нефробластома (опухоль Вильмса) Ангиомиолипома Лимфома Мезенхимальные опухоли Метастатические опухоли	Псевдоопухоль Абсцесс почки Ксантогранулематозный пиелонефрит Артериовенозная мальформация

чает злокачественную природу образования и не требует дальнейшего обследования или наблюдения, необходимо ответственно подходить к оценке этих образований и придерживаться четких критериев диагностики [5]. Так, простая киста должна быть полностью анэхогенна, ее стенки должны быть тонкими, должно отмечаться дистальное акустическое усиление, форма кисты должна быть круглая или овальная и внутри образования не должно содержаться сосудов, видимых при цветном доплеровском картировании. В ряде случаев из-за кровотечения или инфицирования структура доброкачественной кисты может усложняться и она может стать похожей на кистозный рак. В таких ситуациях дифференциальная диагностика с использованием только УЗИ крайне сложна. Поэтому при отсутствии всех критериев простой кисты необходимо провести дообследование с применением КТ либо МРТ с контрастным усилением. Признаками, выявляемыми при УЗИ, которые могут говорить о злокачественности образования, являются: утолщение стенки кистозного образования, обилие внутренних перегородок и их утолщение, наличие крупных либо расположенных в толще образования кальцинатов, присутствие кровотока в образовании при доплеровском исследовании.

Типичной картиной злокачественной опухоли почки при УЗИ является наличие объемного образования солидной структуры [6]. В сравнении с нормальной паренхимой почки опухоли могут быть гипо-, изо-, гиперэхогенными либо смешанной эхогенности. Эхоструктура и эхогенность опухоли зависят от размера образования, его васкуляризации, наличия кистозных полостей или некроза. Чаще всего эхогенность опухоли, особенно мелкой, выше, чем окружающей паренхимы почки (рис. 1), что связывают с гипervasкулярностью ПКР и очагами некроза [7]. Сниженная эхогенность опухоли наблюдается при наличии некротических или геморрагических зон, что обычно характерно для образования большого размера. Анэхогенные опухоли наблюдаются при кистозном ПКР, что бывает достаточно редко. Изоэхогенные опухоли представляют некоторую сложность для ультразвуковой диагностики, поскольку могут диагностироваться только при выходе за контур почки и нарушении ее формы. При больших размерах образования опухоль, как правило, смешанной эхогенности с участками сниженной и повышенной акустической плотности (рис. 2). Внутриопухолевые

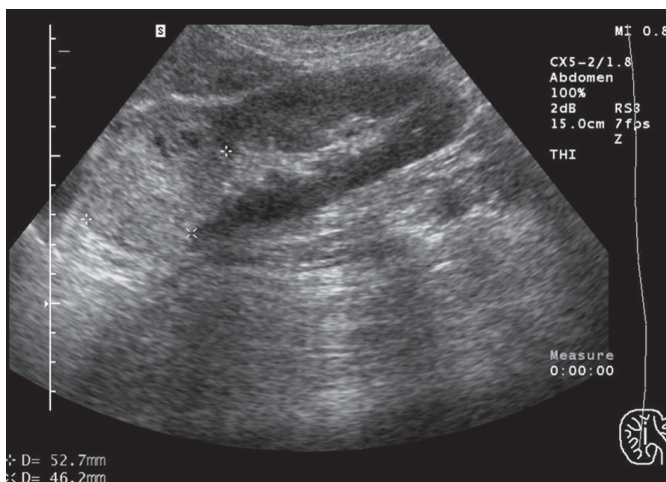


Рис. 1. УЗИ-картина гиперэхогенной солидной опухоли почки

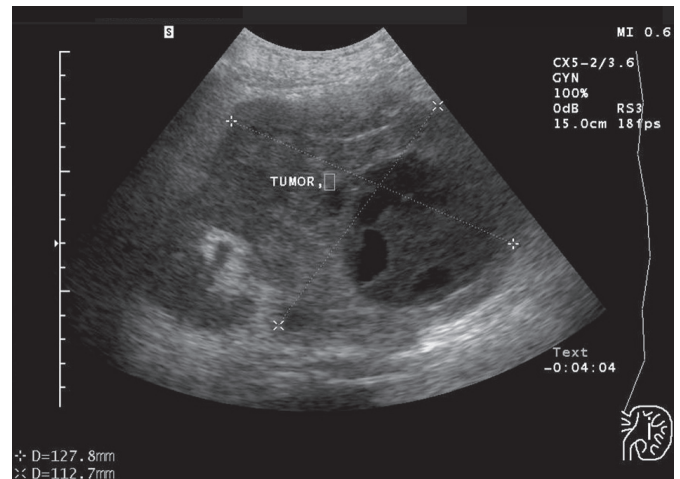


Рис. 2. Опухоль больших размеров смешанной эхогенности

кальцинаты при УЗИ визуализируются как зоны с высокой эхогенностью и акустической тенью позади и говорят в пользу злокачественности образования. Чувствительность УЗИ в выявлении опухолей почки зависит от размера образования. Если при размерах образования более 3 см в диаметре КТ и УЗИ одинаково хорошо выявляют такие опухоли, то при меньших размерах отмечается значительное преимущество КТ [8].

УЗИ дает возможность дифференциальной диагностики ПКР с доброкачественными опухолями, а также с нормальными вариантами анатомии почки, симулирующими иногда опухоль.

АМЛ — наиболее частая доброкачественная опухоль почки, имеющая характерную ультразвуковую картину [9]. Образование гиперэхогенно, что связано с обилием жировой ткани в опухоли, четко отграничено от нормальной паренхимы и не имеет гипоехогенного ободка по краю (рис. 3). В 40% случаев при АМЛ имеется дистальная акустическая тень, которая не наблюдается при гиперэхогенных ПКР [10]. Таким образом, обнаружение гиперэхогенной опухоли в почке должно настораживать в отношении наличия АМЛ. Однако при ПКР у 30% больших опухолей также могут быть гиперэхогенными при УЗИ [7], что затрудняет диф-

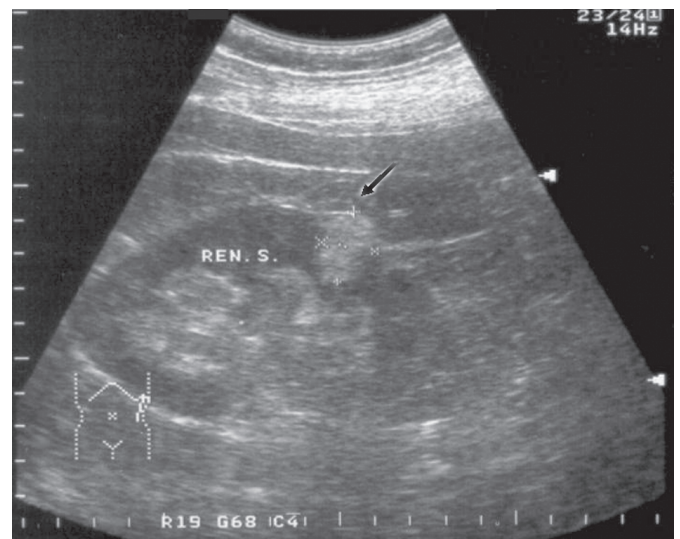


Рис. 3. УЗИ-картина АМЛ почки

ференциальную диагностику и приводит к необходимости обязательного выполнения КТ либо МРТ.

Онкоцитомы при УЗИ имеют четкие ровные контуры, округлую форму, однородную эхогенность либо звездчатый рубец в центре. Однако, поскольку все эти признаки могут встречаться и при ПКР, надежная дифференциальная диагностика данных образований также невозможна [11].

При УЗИ возможно достаточно четко отличить нормальные варианты строения почки (так называемые псевдоопухоли) от новообразований [4]. Эти варианты включают «горбатую» почку («горб верблюда»), дольчатость почки и гипертрофию колонок Бертини. «Горбатая» почка — часто встречающийся вариант строения левой почки, когда по ее латеральному краю имеется выпячивание, которое образуется в результате вдавления от расположенной выше селезенки. Дольчатость почки — волнистость поверхности органа вследствие сохранения анатомии, характерной для детского возраста. Гипертрофия колонок Бертини — это выступание коркового слоя почки между пирамидами в почечный синус, которое отмечается обычно по центру почки. Как правило, УЗИ позволяет достаточно четко отграничивать эти изменения от истинных новообразований почки.

### Компьютерная томография

В настоящее время КТ является золотым стандартом диагностики и дооперационного стадирования ПКР. Этот метод обеспечивает хорошую визуализацию опухолей почки и позволяет проводить наиболее точную дифференциальную диагностику различных объемных образований в почке. Кроме того, КТ предоставляет хирургу информацию о распространенности опухоли, ее локализации и взаимоотношении с сосудами и чашечно-лоханочной системой, что очень важно при планировании хирургического лечения, особенно органосохраняющего.

Совершенствование технологий КТ привело к появлению мультidetекторных многорядных спиральных компьютерных томографов, позволяющих в течение нескольких секунд выполнять серию очень тонких срезов. Высокая скорость осуществления исследования позволила снизить число артефактов, связанных с движением органов в результате дыхания, сердцебиения и пульсации сосудов. Все это позволило добиться существенного улучшения качества изображения, четкой визуализации сосудистых структур почки и чашечно-лоханочной системы при проведении контрастных исследований, а также дало возможность выполнять объемную реконструкцию почки для более точного представления анатомических взаимоотношений при подготовке к оперативному лечению.

Наиболее полный протокол исследования, используемый при диагностике ПКР, включает нативное (или доконтрастное) исследование, артериальную, кортико-медуллярную, нефрографическую и отсроченную (экскреторную или урографическую) фазы исследования [12] (рис. 4).

Нативная КТ позволяет выявить относительно большие опухоли почки и образования, выходящие за ее контуры (рис. 4А). При нативной КТ хорошо видны кальцинаты внутри объемных образований, характерные для ПКР. Бесконтрастная КТ хорошо диагностирует простые кисты при плотности их содержимого, соот-

ветствующей плотности воды (от -10 до 20 НУ), а также АМЛ почки при выявлении характерной рентгенологической картины (участки жировой плотности в опухоли). Кроме того, при этом исследовании наиболее четко видны кальцинаты внутри опухоли (что характерно для ПКР) либо по краю стенки кистозного образования. Наибольшее значение нативного исследования при диагностически сложных случаях заключается в том, что оно является основой для дальнейшего сравнения с постконтрастными сериями сканов и количественной оценки усиления изображения после введения контрастного вещества.

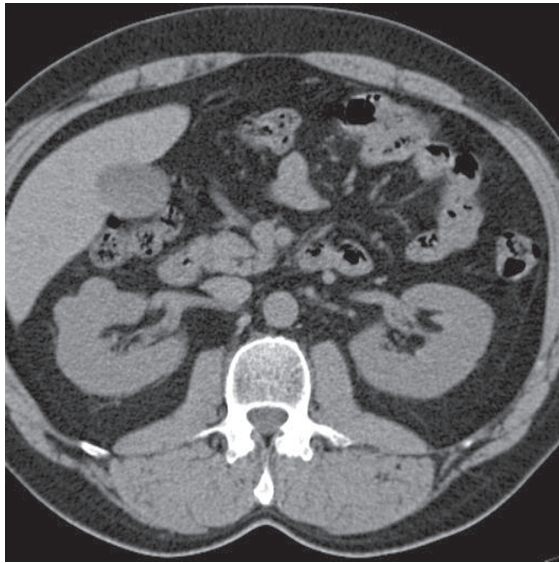
Обычно при нативном исследовании небольшая опухоль может быть четко не различима, поскольку ее рентгеновская плотность примерно равна плотности нормальной почечной паренхимы. Признаком ПКР в этом случае является выход образования за контур почки. Плотность образования обычно составляет около 20 НУ и может быть гетерогенной за счет участков некроза внутри опухоли. Иногда опухоли почки имеют повышенную плотность по сравнению с нормальной почкой, что чаще всего обусловлено кровоизлиянием (рис. 5).

Дальнейший протокол исследования подразумевает болюсное внутривенное введение 100—150 мл йодистого контрастного вещества, содержащего 300—350 мг йода/мл, со скоростью 3—4 мл/с при помощи автоматического инжектора. Повторные серии томограмм через определенные промежутки времени регистрируют движение контрастного вещества через артериальную систему в капилляры коркового слоя почки, канальцы и собирательные трубочки мозгового слоя и далее в чашечно-лоханочную систему почки. Повторные исследования существенно увеличивают дозу рентгеновского облучения, поэтому в простых случаях допустимо использовать регистрацию не всех фаз исследования, а только тех, которые имеют наибольшую диагностическую значимость. Так, могут быть пропущены артериальная и кортико-медуллярная фазы. В большинстве случаев достаточно регистрировать 3 фазы: доконтрастную, кортико-медуллярную (через 70—85 с после введения контраста) и позднюю нефрографическую/раннюю экскреторную (через 3 мин) [13].

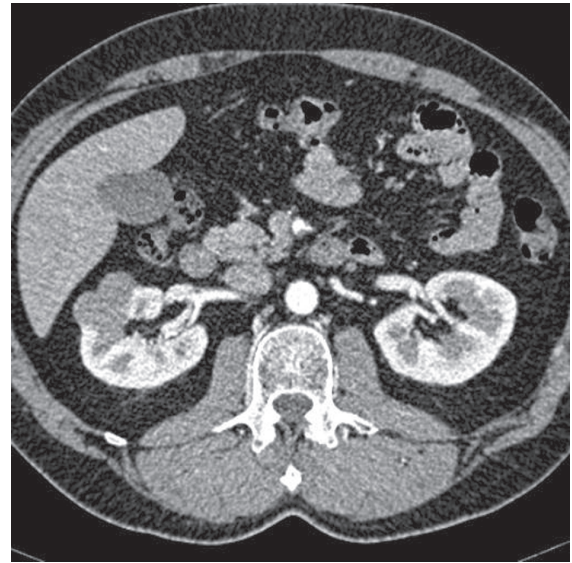
Артериальную фазу регистрируют через 15—25 с после ввода контрастного вещества, она характеризуется четкой визуализацией крупных и мелких сосудов почки как при ангиографии. Это позволяет оценить сосудистую анатомию почки и отношение артерий к опухоли, что очень важно при планировании органосохраняющих операций (резекция почки).

В кортико-медуллярную фазу (25—80 с после инфузии контрастного вещества) контрастное вещество попадает в клубочки и капилляры канальцев коркового вещества почки, что обеспечивает выраженное усиление изображения коркового слоя почки (рис. 4Б). Изображение мозгового вещества почки, содержащее канальцы и собирательные трубочки, до которых контрастное вещество пока не дошло, усиливается значительно слабее и выглядит гиподенсивным по сравнению с корой [14]. В эту фазу опухоли почки усиливают изображение также значительно слабее, чем корковый слой, и при малых размерах могут быть плохо различимы, особенно при локализации в мозговом слое. Максимальное контрастирование почечных вен позволяет выявлять опухолевые тромбы в крупных венах систе-

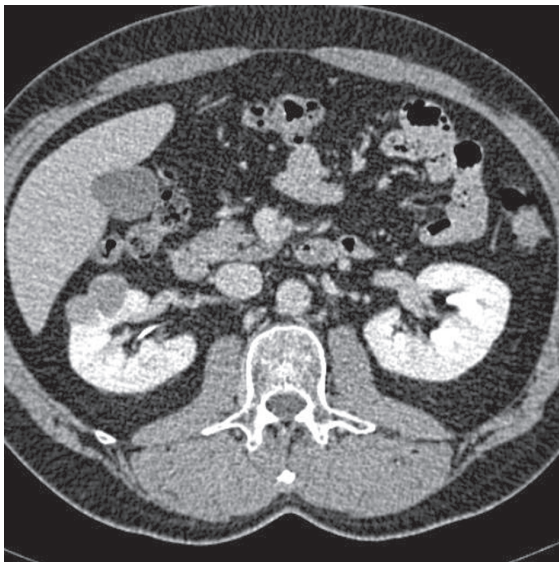




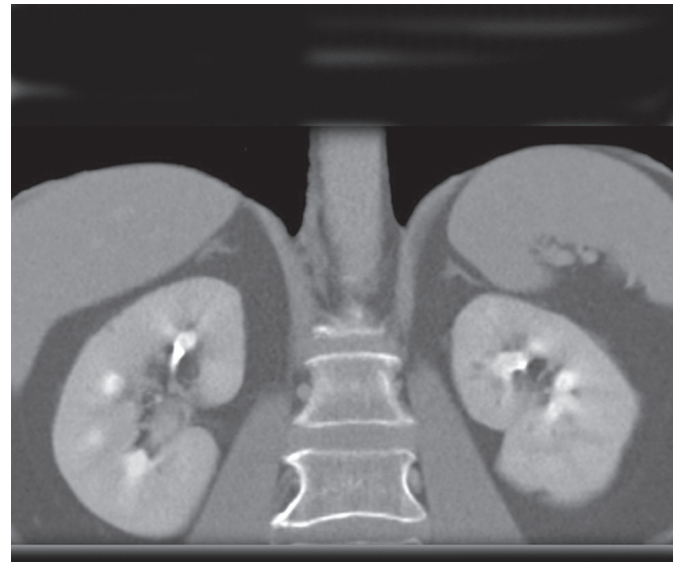
А



Б



В



Г

Рис. 4. Фазы КТ с болюсным контрастным усилением: А — нативная КТ; Б — артериальная и ранняя кортико-медуллярная фаза; В — нефрографическая фаза; Г — экскреторная фаза

мы, которые на последующих сериях могут быть плохо различимы.

Наиболее важной для диагностики и характеристики опухоли почки фазой исследования является нефрографическая (80—180 с после введения контрастного вещества). В эту фазу контрастное вещество поступает в канальцы и интерстиций почки, что приводит к гомогенному усилению изображения как коркового, так и мозгового слоев почки. Изображение опухоли почки также усиливается, однако в меньшей степени, чем нормальная паренхима, что приводит к четкой визуализации опухоли на фоне нормальной почки (рис. 4В). Усиление изображения объемного образования в эту фазу на более чем 20 HU свидетельствует о наличии кровотока внутри него и считается критерием диагностики ПКР. Если усиление рентгеновской плотности образования находится в пределах 10—20 HU, то вероятность наличия ПКР снижается, поскольку такое усиление может наблюдаться при сложных кистах [15] либо представлять собой «псевдоусиле-

ние» — рентгенологический артефакт, наблюдающийся при мелких кистах почки.

В отсроченную или экскреторную фазу (3—5 мин после введения контраста) начинает наполняться чашечно-лоханочная система почки, а плотность нефрограммы снижается. Эта фаза позволяет получить так называемую КТ-урограмму (рис. 4Г). На сканах хорошо визуализируется собирательная система почки, что позволяет оценить взаимоотношение опухоли с чашечками и лоханкой и очень важно при планировании органосохраняющей операции. В этой фазе качество изображения опухоли ухудшается по сравнению с более ранними фазами и мелкие опухоли могут становиться плохо различимыми. Это обуславливает более низкую чувствительность выявления опухолей экскреторной фазы исследования по сравнению с нефрографической.

Основными критериями диагностики ПКР при КТ являются:

— наличие солидного (тканевой плотности > 20 HU) образования, выходящего за контур почки;

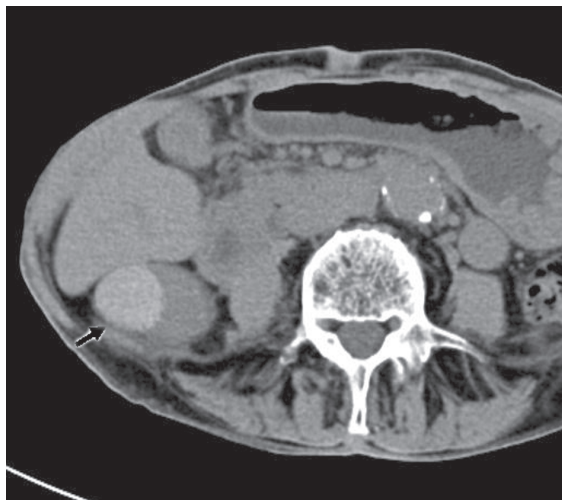


Рис. 5. Опухоль почки повышенной рентгеновской плотности

— кальцификация внутри опухоли (линейные кальцинаты в тонких стенках или перегородках кистозных образований могут встречаться при доброкачественных кистах);

— наличие сосудов внутри образования, о чем говорит изменение рентгеновской плотности после введения контрастного вещества более чем на 20 HU по сравнению с исходным;

— при наличии полостей распада внутри опухоли и дифференциальной диагностике с кистами — толстые, неровные стенки и перегородки;

— отсутствие крупных участков жировой плотности в толще опухоли.

При тщательном соблюдении протокола выполнения КТ с болюсным контрастным усилением это исследование характеризуется высокой точностью в диагностике опухолей почки (чувствительность 100%, специфичность 95%) [14].

Одним из недавних достижений КТ-диагностики стало обнаружение связи между гистологическим типом ПКР и рентгенологической картиной. J. Zhang и соавт. проанализировали 193 томограммы пациентов с опухолями почки, подвергнутых хирургическому лечению в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США) [16]. Авторы обнаружили, что для обычного светлоклеточного ПКР характерна наибольшая степень усиления изображения после введения контрастного вещества по сравнению с другими типами ПКР, что, по-видимому, обусловлено повышенной васкуляризацией опухоли. Также этот тип ПКР характеризовался неоднородностью структуры за счет чередования гипervasкулярных участков солидной опухоли и неусиливающихся участков жидкостной плотности, обусловленных некрозом или кистозными полостями. Томографическая картина папиллярного варианта ПКР характеризовалась наименьшей степенью усиления изображения по сравнению с другими типами, гомогенностью либо наличием периферического усиления. Низкое соотношение степени усиления опухоли к усилению аорты или нормальной паренхимы почки с высокой степенью вероятности предсказывало наличие папиллярного варианта ПКР. Хромобобный ПКР являлся наиболее гетерогенным по степени усиления и занимал промежуточное положение между светлоклеточным и папиллярным ПКР [16].

Отличительными морфологическими и рентгенологическими признаками онкоцитомы являются наличие звездчатого рубца в центре опухоли, встречающегося в 33% случаев, и ход питающих артерий в виде колеса со спицами, что выявляется при ангиографии [17, 18]. К сожалению, эти признаки не являются достаточно надежными, чтобы позволить точную дооперационную диагностику онкоцитомы (рис. 6). Так, в вышеупомянутом исследовании J. Zhang и соавт. по рентгенологической картине и степени усиления онкоцитомы были очень похожи на светлоклеточный ПКР [16].

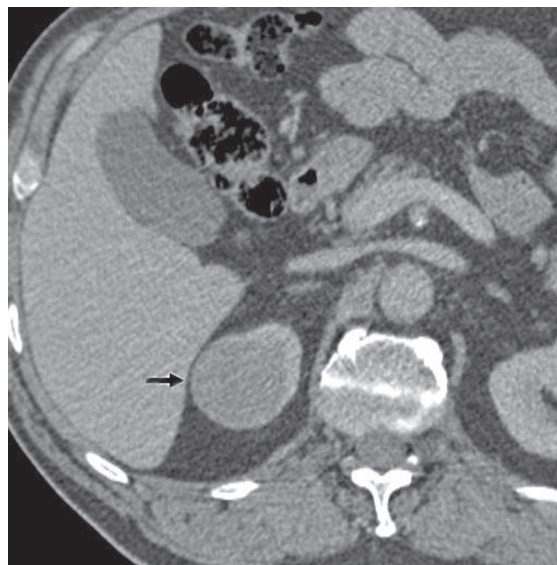
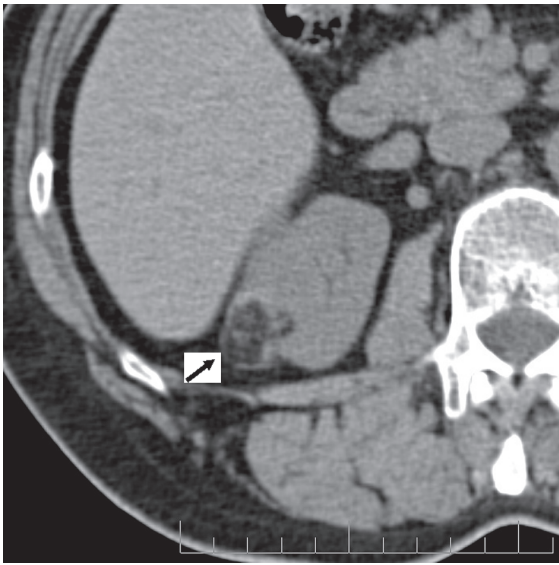


Рис. 6. Онкоцинома при КТ неотличима от ПКР

Существование доброкачественных эпителиальных опухолей почки (так называемые аденомы почки) длительное время было крайне дискуссионным вопросом. Накопленные в этой области данные позволили выделить группу опухолей, которую можно отнести к аденоме почки при соблюдении трех критериев: папиллярная, тубулярная или тубулопапиллярная структура, размер 5 мм и менее, четкое морфологическое отличие от светлоклеточного, хромобобного ПКР и рака собирающих канальцев почки [19]. Возможности выявлять такие мелкие опухоли появились сравнительно недавно. Тем не менее чувствительность КТ в выявлении папиллярных аденом не превышает 50% [8].

АМЛ является наиболее частой мезенхимальной опухолью почки. АМЛ состоит из сосудов, гладкомышечной и жировой ткани в различном соотношении [19]. Благодаря типичной рентгенологической картине КТ позволяет уверенно установить диагноз при классической АМЛ без необходимости морфологической верификации [20]. Диагностика АМЛ основывается на обнаружении участков жировой плотности в опухоли (рис. 7). Рентгеновская плотность ткани менее -10 HU при нативной КТ свидетельствует о ее жировой природе. При уменьшении порогового значения плотности до -15 или -30 HU специфичность КТ еще больше увеличивается [21]. Однако некоторые АМЛ содержат мало жировой ткани, что не позволяет дифференцировать эти опухоли от ПКР. Для таких образований может быть характерно наличие гомогенно высокой плотности на нативной КТ и гомогенное усиление изображения после контрастирования [22], но и эти признаки могут встре-



А



Б

Рис. 7. АМЛ почки (А и Б, стрелки). Хорошо различимы участки жировой плотности в опухолях

чатся при папиллярном или хромофобном вариантах ПКР [16].

Кроме того, описаны случаи обнаружения жировой ткани при ПКР [23], опухоли Вильмса [24] и липосаркоме [25]. К счастью, эти наблюдения являются редкими исключениями из общего правила о том, что образования, содержащие жировую ткань, являются АМЛ и в большинстве из них имеются подозрения на другую патологию. Например, при ПКР в жировой ткани могут встречаться кальцинаты, что бывает редко при АМЛ [21].

Простые кисты почки имеют четкие признаки при КТ, позволяющие легко установить диагноз. Киста почки представляет собой округлое с четкими гладкими контурами тонкостенное образование, заполненное гомогенным содержимым жидкостной плотности (от -10 до 20 НУ) без существенного усиления изображения содержимого после введения контрастного вещества (рис. 8).

### Кистозные опухоли почки и классификация Босняка

Простая киста почки и типичные солидные опухоли хорошо дифференцируются при УЗИ и КТ с или без контрастного усиления. Разграничение сложных кист, кист с кровоизлиянием либо инфицированием содержимого и кистозных опухолей почки может представлять достаточно серьезную диагностическую проблему. Для более четкого разграничения этих образований и определения лечебной тактики используют классификацию, впервые предложенную в 1986 г. и впоследствии модифицированную в 1993 г. американским рентгенологом М. Босняком [5, 26, 27].

В своей первоначальной работе М. Босняк [5] описал ультразвуковые признаки простых кист почки: акустическое усиление сигнала за образованием, отсутствие отражения сигнала от содержимого кисты (ан-

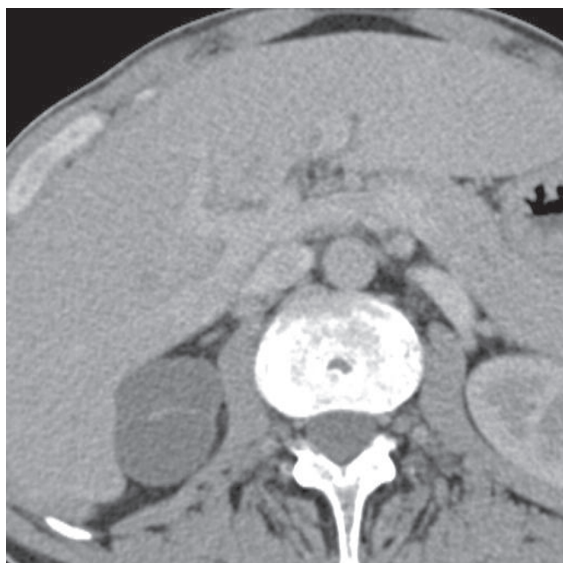


А



Б

Рис. 8. Простая киста почки (категория I по Босняку) до (А) и после (Б) контрастного усиления. Киста имеет тонкую ровную стенку, содержимое низкой плотности (5 НУ), существенно не изменяющееся после контрастного усиления изображения (7 НУ)



А



Б

Рис. 9. Кисты почки (категория II по Босняку): минимально осложненная киста с тонкой перегородкой (А) и кисты повышенной плотности (гиперденсивные) (Б)

эхогенность) и четкие гладкие стенки. Он отметил затруднения, возникающие при использовании УЗИ в диагностике кистозных образований, например в случае множественных кист, сосудистых мальформаций, парапельвикальных и кальцинированных кист. В этих случаях он рекомендовал выполнять КТ. Далее М. Босняк описал КТ-признаки образований, подозрительных на злокачественность: кальцификация, перегородки, высокая рентгеновская плотность содержимого кисты (более 20 HU), множественные кисты, неровные края и солидные элементы в кистозном образовании. Группировка этих признаков дала возможность автору распределить все кистозные образования на 4 категории (табл. 2). В категорию I вошли простые кисты (рис. 8), в категорию II — минимально осложненные кисты (рис. 9). Эти категории не требуют хирургического лечения либо

инвазивной пункции кисты. Категория III содержала более сложные кисты, похожие на опухоль, требующие хирургической ревизии (рис. 10). К категории IV отнесены явно злокачественные кистозные опухоли (рис. 11).

В ряде ретроспективных исследований проанализирована диагностическая точность этой классификации. Анализ результатов этих работ показал, что точность определения доброкачественности образования при диагностике опухоли I категории по Босняку и злокачественности образования при диагностике IV категории составляет 98,3% и 92,5% соответственно (табл. 3). В то же время точность распределения больных в пределах II и III категорий сильно различалась в отдельных исследованиях. В общем 18,5% образований, причисленных к II категории, и 33,0% опухолей III категории оказались

Таблица 2

#### Кистозные образования почки по классификации М. Босняка (адаптировано из [27])

Категория	Описание
I	Доброкачественная простая киста с тонкой стенкой, не содержит перегородок, кальцификаций или солидных компонентов. Плотность соответствует плотности воды и не усиливается после контрастирования
II	Доброкачественная киста, которая может содержать несколько тонких перегородок, где может отмечаться усиление*. В стенках или перегородках кисты могут присутствовать тонкие кальцификации или короткие сегменты несколько утолщенных кальцификаций. К этой группе также относятся однородные образования высокой плотности менее 3 см (так называемые плотные кисты), которые четко ограничены и не усиливаются. Кисты этой категории не требуют дальнейшего наблюдения
III	Кисты, которые могут содержать множество тонких перегородок или минимальные ровные утолщения стенки или перегородок. Может отмечаться некоторое усиление* в зоне перегородок или стенки кисты. Перегородки или стенка кисты могут содержать кальцификации, которые могут быть толстыми или узловыми, но без измеряемого контрастного усиления. Эти образования обычно хорошо ограничены. К этой категории также принадлежат полностью интратанальные неусиливающиеся плотные образования более 3 см. Эти образования подлежат наблюдению для доказательства их доброкачественности
IV	«Неопределенные» кистозные образования с утолщенными гладкими или неровными стенками или перегородками, в которых отмечается измеряемое усиление. Эти образования подлежат хирургической ревизии, хотя некоторые из них оказываются доброкачественными (геморрагические кисты, хронически инфицированные кисты и многокамерная кистозная нефрома), а некоторые — злокачественными (кистозный почечно-клеточный рак и многокамерный кистозный почечно-клеточный рак)
IV	Определенно злокачественные кистозные массы, которые могут иметь все критерии категории III, но также содержать усиливающиеся мягкотканые компоненты вблизи от стенки или перегородок, но отдельно от них. Эти образования включают кистозные раки, которые требуют хирургического удаления

\* Не является «измеряемым» усилением. Субъективно отмечаемое усиление изображения стенок и перегородок до и после контрастирования. Предположительно происходит вследствие накопления контрастного вещества в мелких сосудах стенки и перегородок кисты.

злокачественными. Таким образом, было показано, что эта система достаточно точно распределяет образования в крайние категории, но точное распределение образований между II и III категориями оставалось достаточно сложным. Для устранения этих недостатков в последующем система была улучшена при помощи двух важных дополнений. Так, в 1993 г. была введена категория IIF (follow-up, табл. 1) [26], предназначенная для кист, несколько более сложных, чем в категории II, но не настолько сложных, как в категории III, требующих операции. Для категории IIF было предложено проводить наблюдение с использованием повторного КТ через 6 и 12 мес. При росте образования либо обнаружения других признаков злокачественности пациент подлежал оперативному лечению.

Другим дополнением было уточнение роли кальцификаций в образовании [26, 27]. Ранее считалось, что наличие толстых, неровных кальцинатов в образовании характерно для ПКР и это позволяет отнести образование к категории III (хирургической). Впоследствии было установлено, что в стенках или перегородках доброкачественных кист могут встречаться совершенно различные кальцинаты, поэтому характеристика кальцинатов не играет такой ключевой роли, как усиление плотности образования после ввода контрастного вещества. В результате образования с толстыми, неровными кальцинатами внутри стали принадлежать к категории IIF.

Таким образом, во II категорию вошли минимально осложненные кистозные образования, содержащие тонкие перегородки и/или тонкие/утолщенные кальцинаты в стенке или перегородках (рис. 9А), и гиперденсивные кисты менее 3 см в диаметре (рис. 9Б). Все эти образования не должны усиливаться после введения контрастного вещества.

К категории IIF отнесены кистозные образования, перегородки и/или кальцинаты в стенках которых выглядят «более осложненными», чем в категории II, но не настолько, чтобы подлежать хирургическому лечению. Кроме того, в эту категорию вошли гиперденсивные интратенальные кисты более 3 см в диаметре. Все

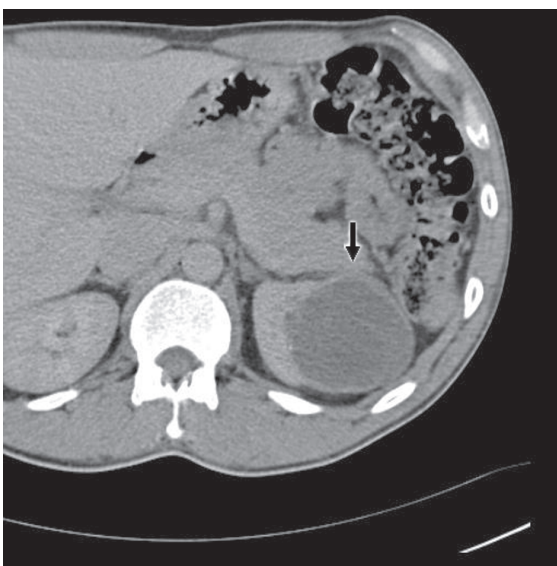


Рис. 10. Неопределенное кистозное образование (категория III по Босняку). В толстых стенках отмечается измеряемое усиление изображения

эти образования также не должны усиливаться после введения контрастного вещества.

При наличии объективно измеряемого усиления стенок или перегородок образования такие опухоли относятся к категории III (рис. 10). Категория IV — явные ПКР с жидкостным компонентом (рис. 11).

Несмотря на все вышеуказанные недостатки, обилие субъективизма и не вполне четкие критерии разграничения кист II и III категории, классификация Босняка широко используется среди рентгенологов во всем мире. При тщательном соблюдении стандартной техники выполнения КТ, соответствующем опыте рентгенолога и постоянной обратной связи с хирургами количество ошибок в дифференциации кист и опухолей может быть снижено. Важен также учет другой информации. По словам Босняка, у молодых пациентов вопрос о проведении вмешательства должен решаться в пользу операции (III категория), в то время как у пожилых с сопутствующей патологией — в сторону наблюдения [27].

### Магнитно-резонансная томография

MPT начали активно применять при диагностике и оценке распространенности опухолей почек относительно недавно. Несмотря на такие недостатки, как продолжительность исследования, высокая стоимость и ограниченная доступность из-за небольшого числа магнитно-резонансных томографов, MPT имеет ряд важных преимуществ перед КТ в диагностике опухолей почек из-за присущей ей высокой контрастности мягких тканей и визуализации в разных плоскостях [38]. Кроме того, такой частый артефакт КТ, как псевдоусиление мелких объемных образований в паренхиме почки, практически не встречается при MPT [39].

В прошлом основным показанием к MPT было наличие почечной недостаточности и риск развития осложнений болюсного введения йодистого контрастного вещества. Контрастные вещества на основе гадолиния не считались нефротоксичными, однако в последнее время появились данные о связи гадолиния с развитием у пациентов с почечной недостаточностью нефрогенного системного фиброза — редкого, но потенциально фа-

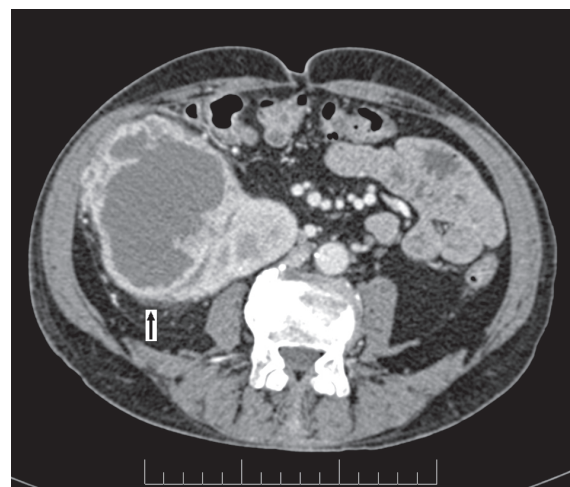


Рис. 11. Кистозный рак почки (категория IV по Босняку). Заметны толстые неровные стенки, представленные опухолевыми массами, усиливающимися после введения контрастного вещества

**Результаты исследований частоты выявления ПКР в зависимости от категории по классификации Босняка (адаптировано с разрешения из [28])**

Автор	Год	Категория по классификации Босняка			
		I	II	III	IV
Aronson S. et al. [29]	1991	Не определяли	0/4	4/7	5/5
Cloix P. et al. [30]	1996	1/2	1/7	4/13	7/10
Wilson T. E. et al. [31]	1996	0/7	4/5	4/4	6/6
Siegel C. L. et al. [32]	1997	0/22	1/8	5/11	26/29
Curry N. S. et al. [33]	2000	0/15*	Не определяли	29/49	18/18
Koga S. et al. [34]	2000	0/11	1/2	10/10	12/12
Limb J. et al. [35]	2002	Не определяли	3/28	8/29	Не определяли
Lang E. K. et al. [36]	2002	Не определяли	Не определяли	28/179**	Не определяли
Harisinghani M. G. et al. [37]	2003	Не определяли	Не определяли	17/28	Не определяли
Всего частота ПКР (%)		1/57 (1,7)	10/54 (18,5)	109/330 (33,0)	74/80 (92,5)

\* I и II категории вместе; \*\* категория IIF и III.

тального осложнения гадолиния [40, 41]. Заболевание характеризуется возникновением диффузного фиброза кожи и соединительной ткани, распространенный фиброз может развиваться во внутренних органах и приводить к нарушению их функции и смерти. Поэтому больным с почечной недостаточностью умеренной и выраженной степени тяжести рекомендуется назначать МРТ с гадолинием с осторожностью и рассматривать возможность выполнения других исследований.

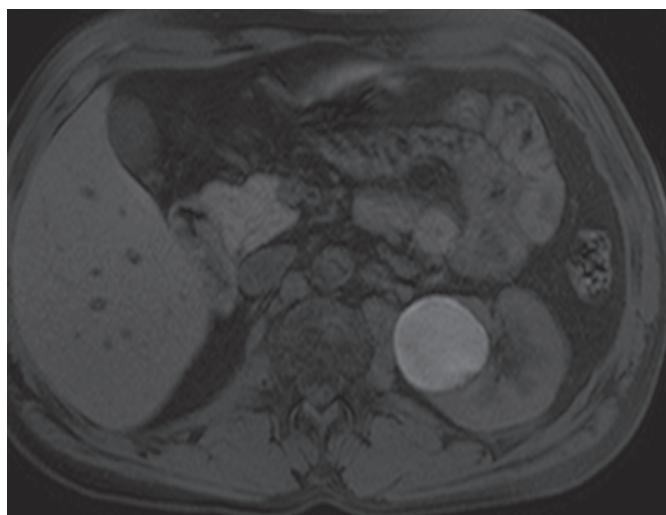
Современный протокол МРТ почек включает T1-взвешенные изображения (чувствительные к наличию жира или крови), T2-взвешенные изображения (чувствительные к отеку и инфильтрации) в двух-трех плоскостях, динамическую МРТ с контрастным усилением.

МРТ хорошо себя зарекомендовала в диагностике и дифференциальной диагностике кистозных и солидных образований почки [42]. Точность МРТ оказалась сравнима и даже выше таковой при КТ. Показано, что в ряде случаев при МРТ сложных кистозных образований видны не визуализируемые при КТ дополнительные перегородки, утолщение стенок или постконтрастное усиление изображения, что приводит к перемещению образования в более высокую категорию по классификации Босняка и соответственно влияет на тактику лечения [43].

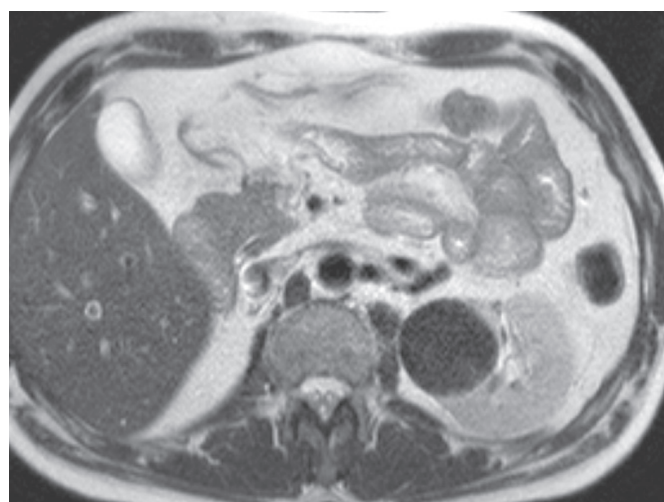
Простые кисты имеют гипоинтенсивный сигнал на T1- и гиперинтенсивный на T2-взвешенных изображениях. Сложные кисты дают более интенсивный сигнал на T1- и менее интенсивный на T2-взвешенных изображениях, что обусловлено кровоизлияниями или инфицированием кисты. Установлено, что при дифференциальной диагностике кистозных образований для демонстрации доброкачественной природы образования усиление изображения через 2—4 мин после введения гадолиния не должно превышать 15% от исходного [44].

Солидная опухоль почки, как правило, изо- или слегка гипоинтенсивна на T1-взвешенных изображениях [42, 45] (рис. 12А). В ряде случаев при наличии очагов кровоизлияний либо при повышенном содержании липидов в опухоли может отмечаться повышенная интенсивность образования на T1-взвешенных изображениях. На T2-взвешенных изображениях обычно отмечается повышенная интенсивность опухоли [45] (рис. 12Б). При динамической МРТ с контрастным усилением отмечают 3 различных типа усиления изображения: преимущественно периферический, гетерогенный и гомогенный [42].

Рядом авторов показано, что анализ изображений МРТ может предсказать гистологический тип и степень дифференцировки опухоли. Классификационные сис-



А



Б

Рис. 12. Картина ПКР при МРТ: T1-взвешенное изображение (А) и T2-взвешенное изображение (Б)

темы построены на основе анализа таких характеристик, как размер, локализация опухоли, интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях и степень усиления изображения. В целом диагностическая точность МРТ в диагностике ПКР сравнима с золотым стандартом — КТ.

### Биопсия опухоли

Роль биопсии в диагностике объемных образований в настоящее время претерпевает ряд изменений [46]. В прежних исследованиях было показано, что диагностические характеристики биопсии почки не позволяют ее использовать в рутинной практике с целью дифференциальной диагностики ПКР и доброкачественных солидных образований (аденома, онкоцитомы). Основной проблемой биопсии считалась ее низкая отрицательная предсказательная значимость: при отсутствии рака в биоптате после операции его обнаруживали до 18% случаев [47]. Причиной этого считались технические погрешности в получении адекватного образца опухолевой ткани, гетерогенность опухоли и проблемы при точной морфологической оценке биоптата, представляющего собой очень маленький участок ткани и не отражающий строения опухоли в целом. Кроме того, вызывали опасения инвазивность процедуры и опасность осложнений. В целом, в связи с этим по современным диагностическим схемам в большинстве случаев тактика лечения должна быть выработана на основании данных визуализации без необходимости предоперационной биопсии (см. рис. 12). Показания к биопсии ограничены только теми случаями, в которых предполагается проводить лечение без открытой операции (подозрение на лимфому, абсцесс либо метастаз экстракренальной опухоли).

Последнее показание было оспорено в работе R. Sanchez-Ortiz и соавт. [48], проведших обследова-

ние 100 больных с объемным образованием в почке при наличии другого синхронного или метакронного злокачественного новообразования. Если у пациента отмечалось прогрессирование первичного процесса, определяемое как выход опухоли за пределы первичного органа, или наличие отдаленных метастазов, то вероятность выявления метастаза в почке зависела от степени постконтрастного усиления изображения. При слабом усилении метастазы выявляли в 86% случаев по сравнению с 32% при выраженном усилении изображения. При отсутствии прогрессирования опухоли образование в почке не являлось метастазом ни у одного больного вне зависимости от данных визуализации, что свидетельствовало об отсутствии необходимости биопсии и возможности определения тактики лечения только по клинической информации.

В последнее время развитие неоперативных методов лечения мелких усиливающихся при КТ солидных опухолей почки привело к необходимости морфологической верификации этих образований. Улучшение методов получения биопсии привело к существенному улучшению диагностических параметров биопсии в дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей. Так, в обзоре, объединившем результаты 10 серий биопсий опухолей почки, опубликованных после 2001 г., частота ложноположительных результатов была 0,9%, ложноотрицательных — 0,7%, в 3,5% было невозможно получить адекватную ткань биопсии и в 11% морфологическое исследование не смогло дифференцировать доброкачественную патологию от злокачественной [46]. Таким образом, точность диагностики природы опухоли после биопсии составила 88%, что оказалось существенно выше, чем после стандартной КТ, при которой точность диагностики составляет около 70%. Эти данные служат основанием для переоценки роли биопсии в диагностике опухолей поч-

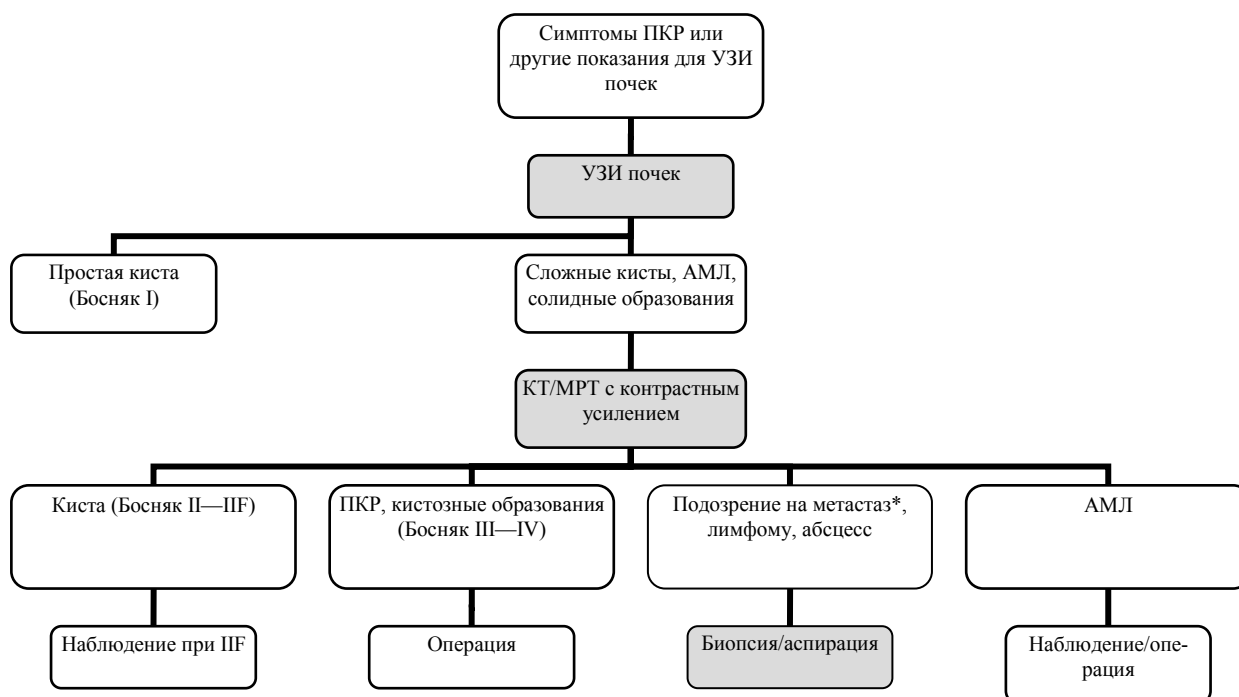


Рис. 13. Алгоритм диагностики объемных образований почки.

\*При подозрении на метастатическую опухоль тактика лечения может быть основана только на клинических данных

ки, тем не менее в настоящий момент нет достаточных данных для изменения существующего алгоритма диагностики ПКР.

### Алгоритм диагностики объемных образований почки

Исходя из возможностей методов визуализации в диагностике опухолей почки в современной клинической практике используют следующий диагностический алгоритм (рис. 13). Диагностику опухолей почки обычно начинают с УЗИ, при котором происходит первичное выявление большинства объемных образований этой локализации и исключение наиболее простой доброкачественной патологии, не требующей дальнейшего дообследования (простые кисты, псевдоопухоли). В большинстве случаев после обнаружения опухоли при УЗИ требуется подтверждение диагноза с определением распространенности образования, что обычно проводят с использованием КТ с или без болюсного контрастного усиления. МРТ применяют реже, главным образом в связи с меньшей доступностью метода. На этом этапе могут быть диагностированы АМП и кисты, не требующие оперативного лечения (категории I-II F). Остальные образования, соответствующие критериям ПКР (в том числе редкие аденомы и онкоцитомы), подлежат хирургическому лечению. В связи с высокой точностью рентгенологической либо МРТ-диагностики гистологическое подтверждение диагноза перед оперативным лечением обычно не требуется.

### ЛИТЕРАТУРА

- Поляков С. М., Левин Л. Ф., Шебеко Н. Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1998—2007 / Под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого.— Минск, 2008.
- Ficarra V., Prayer-Galetti T., Novella G., et al. // *Eur. Urol.*— 2003.— Vol. 43.— P. 663—669.
- Deming C. L., Harvard B. M. *Urology* / Ed. M. F. Campbell, J. H. Harrison. — Vol. 2.— Philadelphia, 1970.
- Paspulati R. M., Bhatt S. // *Ultrasound. Clin. N. Am.*— 2006.— Vol. 1.— P. 25—41.
- Bosniak M. A. // *Radiology.*— 1986.— Vol. 158.— P. 1—10.
- Helenon O., Correas J. M., Balleyguier C., et al. // *Eur. Radiol.*— 2001.— Vol. 11.— P. 1890—1901.
- Forman H. P., Middleton W. D., Melson G. L., et al. // *Radiology.*— 1993.— Vol. 188.— P. 431—434.
- Jamis-Dow C. A., Choyke P. L., Jennings S. B., et al. // *Radiology.*— 1996.— Vol. 198.— P. 785—788.
- Nelson C. P., Sanda M. G. // *J. Urol.*— 2002.— Vol. 168.— P. 1315—1325.
- Siegel C. L., Middleton W. D., Teefey S. A., McClennan B. L. // *Radiology.*— 1996.— Vol. 198.— P. 789—791.
- De Carli P., Vidiri A., Lamanna L., et al. // *J. Exp. Cancer Res.*— 2000.— Vol. 19.— P. 287—290.
- Yuh B. I., Cohan R. H. // *Am. J. Roentgenol.*— 1999.— Vol. 173.— P. 747—755.
- Schreyer H. H., Uggowitz M. M., Ruppert-Kohlmayr A. // *Eur. Radiol.*— 2002.— Vol. 12, № 3.— P. 575—591.
- Kopka L., Fischer U., Zoeller G., et al. // *Am. J. Roentgenol.*— 1997.— Vol. 169.— P. 1573—1578.
- Ruppert-Kohlmayr A. J., Uggowitz M., Meissnitzer T., Ruppert G. // *Am. J. Roentgenol.*— 2004.— Vol. 183.— P. 1387—1391.
- Zhang J., Lefkowitz R., Ishill N., et al. // *Radiology.*— 2007.— Vol. 244.— P. 494—504.
- Levine E., Huntragoon M. // *Am. J. Roentgenol.*— 1983.— Vol. 141.— P. 741—746.
- Quinn M. J., Hartman D. S., Friedman A. C., et al. // *Radiology.*— 1984.— Vol. 153.— P. 49—53.
- World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs / Ed. J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn.—Lyon, 2004.
- Davidson A. J., Davis C. J. // *Radiology.*— 1993.— Vol. 188.— P. 316—400.
- Lemaitre L., Claudon M., Dubrulle F., Mazeman E. // *Semin. Ultrasound CT MR.*— 1997.— Vol. 18.— P. 100—109.
- Jinzaki M., Tanimoto A., Narimatsu, Y., et al. // *Radiology.*— 1997.— Vol. 205.— P. 497—501.
- Helenon O., Merran S., Paraf F., et al. // *Radiographics.*— 1997.— Vol. 17.— P. 129—134.
- Williams M. A., Schropp K. P., Norman N. H. // *J. Urol.*— 1994.— Vol. 151.— P. 1662—1667.
- Cano J. Y., D'Altorja R. A. // *J. Urol.*— 1976.— Vol. 115.— P. 747—750.
- Bosniak M. A. // *Urol. Clin. N. Am.*— 1993.— Vol. 20.— P. 217—230.
- Israel G. M., Bosniak M. A. // *Urol.*— 2005.— Vol. 66.— P. 484—488.
- Warren K. S., McFarlane J. // *BJU Int.*— 2005.— Vol. 95.— P. 939—942.
- Aronson S., Frazier H., Baluch J. D., et al. // *Urol. Radiol.*— 1991.— Vol. 13.— P. 83—90.
- Cloix P., Martin X., Pangaud C., et al. // *J. Urol.*— 1996.— Vol. 156.— P. 28—30.
- Wilson T. E., Doelle E. A., Cohan R., et al. // *Acad. Radiol.*— 1996.— Vol. 3.— P. 564—570.
- Siegel C. L., McFarland E. G., Brink J. A., et al. // *Am. J. Roentgenol.*— 1997.— Vol. 169.— P. 813—818.
- Curry N. S., Cochran S. T., Bissada N. K. // *Am. J. Roentgenol.*— 2000.— Vol. 175.— P. 339—342.
- Koga S., Nishikido M., Inuzuka S., et al. // *BJU Int.*— 2000.— Vol. 86.— P. 607—609.
- Limb J., Santiago L., Kaswick J., Bellman G. C. // *J. Endourol.*— 2002.— Vol. 16.— P. 79—82.
- Lang E. K., Macchia R. J., Gayle B., et al. // *Eur. Radiol.*— 2002.— Vol. 12.— P. 2518—2524.
- Harisinghani M. G., Maher M. M., Gervais D. A., et al. // *Am. J. Roentgenol.*— 2003.— Vol. 180.— P. 755—758.
- Pretorius E. S., Wickstrom M. L., Siegelman E. S. // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*— 2000.— Vol. 8.— P. 813—836.
- Hecht E. M., Israel G. M., Krinsky G. A., et al. // *Radiology.*— 2004.— Vol. 232.— P. 373—378.
- Sadowski E. A., Bennett L. K., Chan M. R., et al. // *Radiology.*— 2007.— Vol. 243.— P. 148—157.
- Broome D. R., Girguis M. S., Baron P. W., et al. // *Am. J. Roentgenol.*— 2007.— Vol. 188.— P. 586—592.
- Eilenberg S. S., Lee J. K., Brown J., et al. // *Radiology.*— 1990.— Vol. 176.— P. 333—338.
- Israel G. M., Hindman N., Bosniak M. A. // *Radiology.*— 2004.— Vol. 231.— P. 365—371.
- Ho V. B., Allen S. F., Hood M. N., et al. // *Radiology.*— 2002.— Vol. 224.— P. 695—700.
- Fein A. B., Lee J. K., Balfe D. M., et al. // *Am. J. Roentgenol.*— 1987.— Vol. 148.— P. 749—753.
- Lane B. R., Samplaski M. K., Herts B. R., et al. // *J. Urol.*— 2008.— Vol. 179.— P. 20—27.
- Dechet C. B., Zincke H., Sebo T. J., et al. // *J. Urol.*— 2003.— Vol. 169.— P. 71—74.
- Sanchez-Ortiz R. F., Madsen L. T., Bermejo C. E., et al. // *Cancer.*— 2004.— Vol. 101.— P. 2195—2200.

Поступила 14.05.09.

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RENAL MASSES

O. G. Sukonko, A. I. Rolevich, S. A. Krasny, P. D. Demeshko

Differential diagnosis of renal masses allowing the clinician choose the tactics for the patient management is traditionally based on the visualization data. Current recommendations on the renal masses differential diagnosis performance applying sonography, roentgenologic computer and magnet resonance tomography as well as the kidney biopsy are presented, an algorithm for examination of this category of patients. **Key words:** renal tumors, renal cell carcinoma, diagnosis, computer tomography, sonography, magnet resonance tomography, biopsy.



## НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОТЕЧНО-БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Отечный синдром является одним из ведущих патогенетических звеньев различных заболеваний, многие из которых могут приводить к развитию критических состояний. Особое место занимают травматические и нетравматические повреждения головного и спинного мозга, составляющие существенную часть в структуре инвалидизации и смертности. По данным ВОЗ, за последние 10—15 лет количество черепно-мозговых травм (ЧМТ) увеличилось на 2%. В Республике Беларусь частота внутричерепных повреждений составляет 270 на 100 тыс. населения. Более 4 000 больных в Республики Беларусь ежегодно оперируются по поводу тяжелой ЧМТ. Летальность составляет от 20 до 70%.

Поэтому купирование отека является важной задачей и должно включаться в комплекс интенсивной терапии соответствующих критических состояний.

С целью купирования отеков наиболее часто и не всегда по показаниям используют глюкокортикоиды и диуретические препараты. Однако убедительно не доказан их эффект при ЧМТ и их применение зависит от взглядов клиницистов. В связи с этим поиск и разработка новых методов и подходов лечения отека головного мозга представляет собой крайне важную задачу.

Одним из наиболее перспективных направлений в данной области является включение в комплексную терапию отечно-болевого синдрома, в том числе отека головного мозга нового класса лекарственных препаратов — капилляро-стабилизирующих средств. Первым представителем данного класса является оригинальный препарат "L-лизина эсцинат" (корпорация "Артериум", Украина).

Уникальные фармакологические характеристики и высокая клиническая эффективность L-лизина эсцината, а также хороший профиль безопасности и доступная цена позволяют рассматривать его как препарат выбора в профилактике и лечении отечно-болевого синдрома. Это принципиально новый подход к лечению и профилактике отечно-болевого синдрома любого генеза. Поэтому терапевтическая и генерическая замена его не возможны.

**Форма выпуска:** L-лизина эсцинат, раствор для инъекций 0,1% — 5 мл № 10, только для внутривенного введения.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Капилляро-стабилизирующие средства. Код АТХ С05СХ 03.

**Показания к применению:**

Посттравматическая, интра- и послеоперационная отечность любой локализации.

• Отеки головного и спинного мозга, в том числе с субарахноидальными и внутричерепными гематомами и смещением срединных структур головного мозга и синдромом отека-набухания.

• Отечно-болевые синдромы позвоночника, туловища, конечностей.

• Повышение внутричерепного давления.

• Тяжелые нарушения венозного кровообращения нижних конечностей при остром тромбозе, сопровождающиеся отечно-воспалительным синдромом.

• Остеохондроз позвоночника.

**Механизм действия:**

Уменьшает проницаемость сосудистой стенки — повышает резистентность сосудов.

Повышает тонус вен — улучшает венозный кровоток.

Улучшает реологию крови — улучшает динамику жидкостей в организме.

В результате оказывает: **антигксудативное, противоотечное, противовоспалительное, обезболивающее действие.**

Клиническими исследованиями были отмечены следующие положительные эффекты применения L-лизина эсцината при ЧМТ, ОНМК, нейрохирургических операциях, в спинальной нейрохирургии и вертебрологии:

— снижение общей летальности у больных с ЧМТ на 7,5%;

— отказ/уменьшение введения диуретиков, глюкокортикоидов;

— уменьшение продолжительности госпитализации, инвалидизации и летальности пациентов более чем на 25%;

— снижение/исчезновение болевого синдрома;

— снижение выраженности внутричерепной гипертензии и ликворного давления;

— уменьшение среднего объема клеток до нормальных значений к 3-м суткам;

— уменьшение интенсивности отека, сдавления и смещения желудочковой системы и срединных структур мозга;

— уменьшение использования наркотических и ненаркотических анальгетиков;

— более быстрое улучшение общего состояния, неврологического статуса;

— уменьшение размеров очагов ушиба, как с геморрагическим компонентом, так и без него;

— уменьшение перифокальной зоны отека вокруг геморрагических очагов;

— снижение общей летальности на 2,4%, послеоперационной летальности — на 3,9% при опухолях мозга (хирургическое вмешательство).

Разовая доза L-лизина эсцината для взрослых составляет 5—10 мл. Кратность введения — 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых — 25 мл. 5—10 мл препарата разводят в 15—50 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят только внутривенно (внутриартериальное введение не допускается).

У детей разовая доза вводится из расчета:

1—5 лет — 0,22 мг L-лизина эсцината на кг массы тела;

5—10 лет — 0,18 мг L-лизина эсцината на кг массы тела;

10 лет и старше — 0,15 мг L-лизина эсцината на кг массы тела;

старше 10 лет — 0,12 мг L-лизина эсцината на кг массы тела.

Длительность применения препарата составляет 2—8 сут в зависимости от патологии.

Н. Ф. СОРОКА

## МИЛДРОНАТ СЕГОДНЯ: РЕНЕССАНС ПРЕПАРАТА ИЛИ УКРЕПЛЕНИЕ ПОЗИЦИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет

*В статье представлены сведения о механизме действия милдроната как лекарственного средства для коррекции метаболизма, показана высокая эффективность препарата при многих заболеваниях, особенно при сердечно-сосудистых.*

**Ключевые слова:** милдронат, сердечно-сосудистые заболевания.

Недавно завершилось рандомизированное, международное, мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование милдроната, которое проводилось в 37 исследовательских центрах в Латвии, Литве, России и Украине. Клиническое исследование было посвящено изучению влияния милдроната на толерантность к физической нагрузке у больных стенокардией. Исследование выполнено в строгом соответствии со стандартами «Хорошей клинической практики» (GCP). До сих пор именно этого — международного многоцентрового исследования — не хватало препарату «Милдронат» в спорах с оппонентами.

Известный латышский ученый академик И. Калвиньш по поводу завершившегося исследования отметил следующее: «Как изобретатель этого медикамента, я всегда был убежден в терапевтической эффективности милдроната, что в течение многих лет подтвердила и клиническая практика, и проведенные исследования. Результаты только что завершившегося международного клинического исследования еще раз подтверждают эффективность и высокую надежность милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией». Результаты данного исследования в ближайшие месяцы будут опубликованы в печати, и мы получим новые сведения об эффективности применения милдроната у пациентов со стенокардией напряжения. Цель настоящей статьи — представить данные о механизме действия и клинической эффективности милдроната при различных заболеваниях.

### Проблемы в лечении стенокардии

Проблема повышения эффективности лечения хронических болезней сердечно-сосудистой системы, и прежде всего ИБС, остается весьма актуальной. Традиционные методы лечения стабильной стенокардии включают назначение аспирина (уровень доказательности IA), бета-адреноблокаторов (IB), антагонистов кальция (IB), нитратов пролонгированного действия (IB) и гиполипидемических препаратов (статины, фибраты) (IA). Однако использование общепризнанных при данной патологии лекарственных средств проблему стенокардии не решает. В исследовании ATP Survey, где изучались результаты фармакологического лечения стенокардии, было показано, что назначение больному со стенокардией современной комбинированной терапии не приводит к полной ликвида-

ции приступов стенокардии [1]. Несмотря на использование каждым пациентом в среднем  $4,9 \pm 1,6$  кардиологических препаратов, было зафиксировано в среднем по 5 приступов стенокардии и прием 5 таблеток нитроглицерина в неделю.

Проблема заключается в том, что при достижении полного гемодинамического эффекта дополнительное назначение препаратов с подобным механизмом действия не приводит к улучшению результата [2]. Специально проведенное международное исследование TIBET показало, что если пациент получает один лекарственный препарат, либо комбинацию двух лекарственных средств гемодинамического действия, результаты лечения достоверной разницы не имеют [3].

«Алфавит» современной концепции медикаментозного лечения больных ИБС в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов включает следующие позиции:

**A (Aspirin and Antianginal therapy)** — аспирин и антиангинальная терапия;

**B (Beta-blockers and Blood pressure)** —  $\beta$ -адреноблокаторы и нормализация артериального давления;

**C (Cigarette smoking and Cholesterol)** — отказ от курения и снижение концентрации холестерина (вне зависимости от его исходного уровня);

**D (Diet and Diabetes)** — диета и лечение диабета (если таковой присутствует);

**E (Education and Exercise)** — образовательная программа и физические упражнения.

После этого в представленном «алфавите» рекомендаций обозначена буква «F» с вопросительным знаком. Кто или что может претендовать на позицию «F», и нуждается ли данный «алфавит» в продолжении? Очевидно, да, поскольку в настоящее время результаты лечения стенокардии не удовлетворяют ни клиницистов, ни больных.

Возможно, на позицию «F» могут претендовать корректоры метаболизма? Ведь в последние годы в кардиологической практике все чаще высказывается мнение о необходимости проведения коррекции метаболизма. Современная стратегия лечения заболеваний сердца предусматривает улучшение кровотока в коронарных сосудах, уменьшение потребления кислорода миокардом и более рациональное использование резервов (коррекция метаболизма).

Рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности, которые включают блокаду ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы, усиление компенсаторных механизмов при острой сердечной недостаточности, лечение сопутствующих проблем, использование устройств и механической поддержки, хирургическую реконструкцию сердца, фармакогеномику, также обычно дополняются коррекцией метаболизма.

### Энергообеспечение миокарда

Прежде чем понять роль милдроната в терапии заболеваний сердца, необходимо рассмотреть проблему энергообеспечения миокарда. Сердце является «всеядным существом», поскольку использует для производства энергии много различных субстратов: жирные кислоты, глюкозу, лактат, кетоны, аминокислоты.

В здоровом организме, когда нет недостатка кислорода, АТФ в миокарде образуется из жирных кислот и глюкозы. По сигналу нервной системы в соответствии с потребностями происходит мобилизация жирных кислот, с помощью карнитина активируется их транспорт через митохондриальные мембраны, сюда же поступает в достаточном количестве и кислород. В митохондриях в результате бета-окисления жирных кислот образуется ацетилкоэнзим А, который включается в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ. Другим источником образования энергии является путь аэробного или анаэробного окисления глюкозы.

Когда же клетки испытывают дефицит кислорода, что бывает в условиях гипоксии, метаболизм миокарда меняется. Короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты поступают в митохондрии, но для их окисления кислорода в клетке не хватает. В результате недоокисления в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные активные формы жирных кислот в виде ацилкарнитина и ацилкоэнзима А (ацил-КоА). Именно эти метаболиты способны разрушать клеточные мембраны и блокировать доставку АТФ органеллам клетки. В результате может наступить гибель клеток.

Недоокисленные продукты длинноцепочечных жирных кислот ацилкарнитин и ацил-КоА блокируют  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу саркоплазматического ретикула (кальциевый насос),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), адениннуклеотидтранслоказу (АТФ-насос). Накопление недоокисленных жирных кислот в условиях недостатка кислорода блокирует окисление глюкозы в случае реперфузии ишемизированного миокарда. Длинноцепочечный ацилкарнитин способен вызвать контрактуру ишемизированного миокарда. Интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в пост-ишемический период снижает функциональные возможности сердца [4].

При остром стрессе, в том числе болевом, при ишемии миокарда наблюдаются существенные изменения в содержании биомолекул в крови. Так, в крови на 36—72 ч повышается уровень норадреналина и адреналина, свободных жирных кислот, на 3 ч и более — стероидных гормонов и глюкозы. Одновременно увеличивается захват клетками и интенсивность окисления свободных жирных кислот, что влечет за собой увеличение потребления кислорода. В то же время захват кардиомиоцитами глюкозы, лактата и пирувата уменьшается. Снижается скорость конверсии пирувата в ацетилкоэнзим А и его последующего окисления в цикле Кребса. Все это приводит к уменьшению выработки макроэргов.

При ишемии следует всеми доступными методами ограничить выброс жирных кислот в кровь и их проникновение в митохондрии, тем самым снизить скорость окисления свободных жирных кислот. Но для выживания кардиомиоцитов необходимо одновременно обеспечить поставку внутрь клетки повышенных количеств глюкозы, активировать ее окисление и обеспечить вовлечение пирувата в цикл Кребса.

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, имеется еще одна проблема в энергообеспечении миокарда. В условиях достаточного поступления кислорода кардиомиоциты получают энергию на 60—80% из жир-

ных кислот и на 20—40% — из глюкозы. В связи с нарушением процессов усвоения глюкозы тканями у пациентов с сахарным диабетом энергообеспечение миокарда происходит в основном путем окисления свободных жирных кислот. Этот механизм получения энергии достигает подчас 90% [5], а страдающих сахарным диабетом среди больных ИБС достаточно много.

Итак, при ишемии миокарда из-за недостатка кислорода, с одной стороны, накапливаются недоокисленные продукты жирных кислот (ацилкарнитин и ацил-КоА), блокируется транспорт АТФ из митохондрий, происходит детергенция клеточных мембран, изменяется ионный состав, развивается контрактура ишемизированного миокарда. С другой стороны, в условиях гипоксии окисление глюкозы происходит лишь до лактата, развивается ацидоз, электрическая нестабильность миокарда, возникают нарушения ритма.

В подобных условиях терапию ИБС важно дополнить кислородсберегающими цитопротекторами, какими являются парциальные (частичные) ингибиторы окисления жирных кислот и активаторы транспорта и окисления глюкозы.

### Современная метаболическая терапия

Все препараты для метаболической терапии в кардиологии можно условно разделить на две группы: препараты для метаболической терапии и препараты для коррекции метаболизма. Под метаболической терапией понимают введение в организм субстратов метаболизма (витамины, ферменты, аминокислоты, глюкоза, калий, инсулин, АТФ и т. п.), необходимых для обеспечения жизнедеятельности клеток.

Коррекция метаболизма — это введение в организм химических веществ, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы (статины, парциальные ингибиторы бета-окисления жирных кислот, тиотриазолин и др.). По современным представлениям, «идеальный» метаболический препарат должен препятствовать образованию в клетках большого количества недоокисленных жирных кислот (предотвращение повреждения клеточных мембран), усиливать поступление пирувата в клетки либо его образование из лактата (активация гликолиза), быть способным инактивировать активные формы кислорода (предотвращение оксидативного стресса). В наибольшей степени к «идеальному» метаболическому препарату можно отнести хорошо известный милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат), поскольку он в той или иной степени влияет на все три составляющие вышеназванных метаболических процессов [6].

### Механизм действия милдроната

Милдронат принадлежит к группе так называемых цитопротекторов/антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Препарат является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [6, 7]. Милдронат не является препаратом карнитина, он лишь ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина.

Карнитин, являясь своеобразным транспортером, способствует проникновению жирных кислот в клетку, где происходит процесс их  $\beta$ -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из жирных кислот, находящихся в митохондриях, образуются макроэргические соединения в виде АТФ. Под влиянием милдроната ограничивается транспорт через мембраны митохондрий длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там.

Образуется много гамма-бутиробетаина и мало карнитина, в результате меньше длинноцепочечных жирных кислот поступает в митохондрии. Это никак не сказывается на метаболизме короткоцепочечных жирных кислот. Действие милдроната не зависит от концентрации свободных жирных кислот в крови. Другие парциальные ингибиторы окисления жирных кислот не способны предотвратить накопления в митохондриях активированных форм длинноцепочечных жирных кислот — ацил-КоА и ацилкарнитина, а также вредного влияния этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [6].

Процессы окисления жирных кислот и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости, если подавляется окисление жирных кислот, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода, что наблюдается у пациентов с ИБС, клетке выгоднее использовать окисление глюкозы, чем жирных кислот, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода [8].

Таким образом, милдронат, частично замедляя транспорт жирных кислот, уменьшает их окисление, в результате чего снижается потребность клетки в кислороде. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитин и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток.

Уменьшение скорости окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие милдроната на ишемизированные клетки. В результате повышается устойчивость кардиомиоцитов к недостатку кислорода, рациональнее используются энергетические ресурсы, модифицируются пути производства энергии в условиях кислородного голодания, что помогает сердцу выживать в экстремальных условиях [6].

Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое окисление глюкозы. Препарат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки. Полученные результаты позволяют считать милдронат в определенной степени средством фармакологического прекодиционирования, способным оптимизировать окисление глюкозы [9].

В условиях гипоксии процессы ишемического повреждения миокарда усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов при физическом и эмоциональном напряжении, которые активизируют свободнорадикальное окисление жирных кислот с накоплением промежуточных продуктов, опасных для

организма (ацил-КоА, ацилкарнитин). В результате чего усиливается апоптоз клеток, даже если запасов АТФ достаточно для их функционирования в течение некоторого времени. Для предотвращения этого процесса необходимо либо улучшение их кровоснабжения, либо ограничение синтеза карнитина как основного фактора, определяющего интенсивность использования длинноцепочечных жирных кислот [9, 10].

Основным отличием милдроната от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие у милдроната дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для его применения.

Сложные эфиры милдроната и гамма-бутиробетаина являются структурными аналогами ацетилхолина. Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO). Молекула NO по гуанилатциклазному механизму снижает содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, улучшению микроциркуляции и эндотелиальной функции. Все эти процессы имеют большое значение при патологии сердечно-сосудистой системы, особенно на ранних стадиях заболевания.

Ацетилхолин является одним из важнейших нейротрансмиттеров не только в нейромускулярных и вегетативных синапсах, но и в межнейронных связях центральной нервной системы. Со снижением его концентрации связан патогенез дегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и др.). Развитие многих других когнитивных и моторных нарушений (парезы, атаки, гиперкинезы и др.) также связано с недостаточностью ацетилхолина в нейротрансмиссионных синапсах. Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, милдронат улучшает нейропластические свойства мозга, которые способны послужить основой для многих церебральных клинических эффектов [6]. Препарат также улучшает мозговой кровоток.

Милдронат способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса [11]. Активация же «антистрессорных» генов, способность произвести дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают работоспособность, позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками. Благодаря подобному механизму действия милдронат незаменим при повышенном умственном напряжении, работе в экстремальных ситуациях. Для увеличения работоспособности милдронат принимают спортсмены высокого класса, студенты в период подготовки к экзаменам. За счет улучшения мозгового кровотока милдронат устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмом, уменьшает проявления синдрома абстиненции и интоксикации.

Таким образом, механизм терапевтического и защитного действия милдроната заключается в его воздействии на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более полноценное функционирование клетки в условиях нехватки кислорода [12]. Эти эффекты достигаются путем снижения интенсивности окисления жирных кислот в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства

энергии, фармакологической тренировки (*precondition*, включение компенсаторных механизмов — тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза оксида азота, вазоактивных эффектов посредством снижения сопротивления периферических сосудов (рис.).

### Клиническая эффективность милдроната

Наиболее изучена клиническая эффективность милдроната при ИБС и хронической сердечной недостаточности. Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов. При этом отмечается положительная динамика со стороны структурно-функциональных показателей работы сердца [13—18].

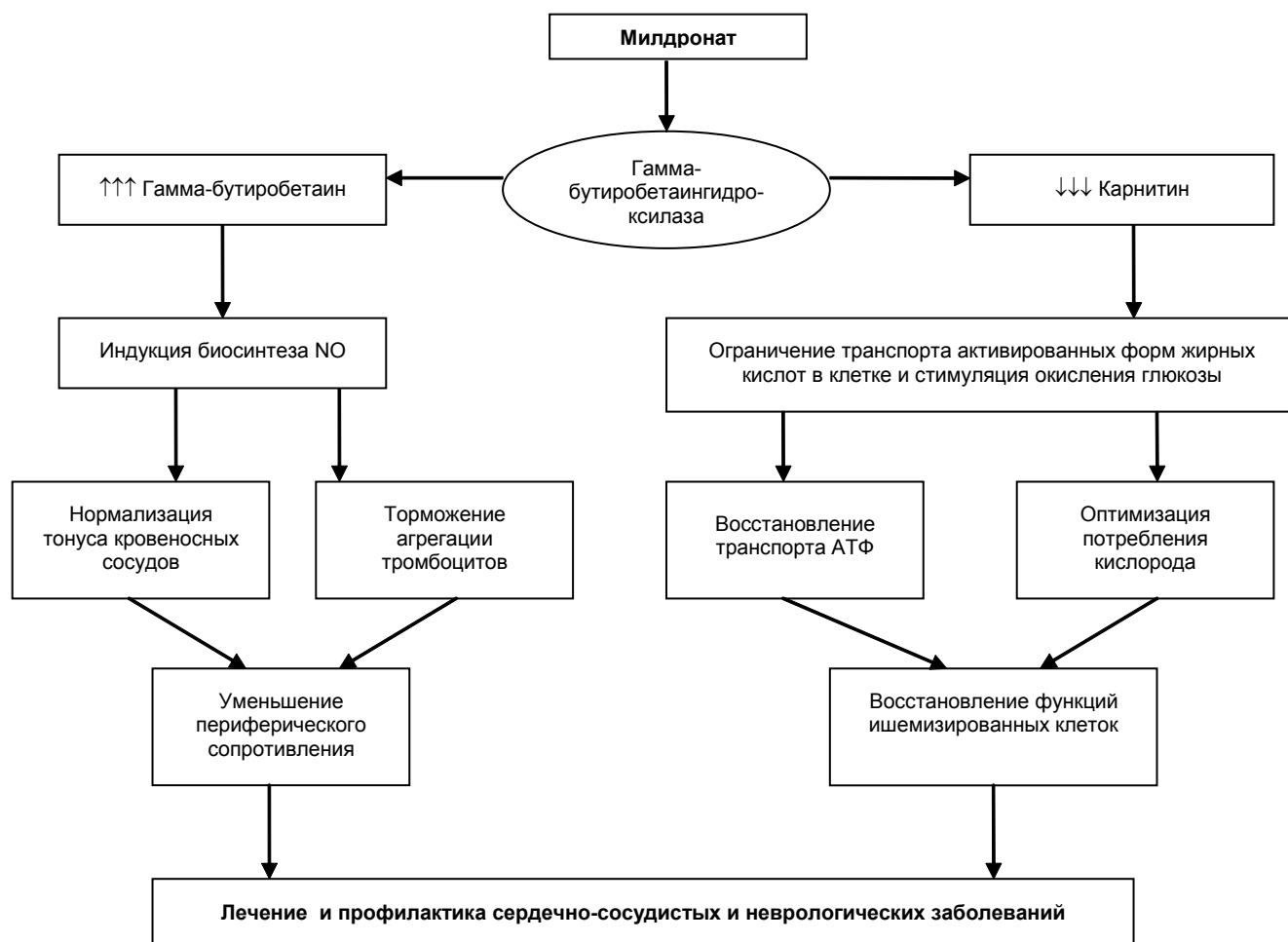
Применение милдроната в предоперационный период коронарного шунтирования и чрескожной коронарной ангиопластики способствует ограничению развития послеоперационной дисфункции миокарда, вызванной феноменом реперфузии и «оглушения» миокарда. При этом на фоне лечения улучшается общая и локальная сократимость миокарда еще до проведения операции с последующим достоверным улучшением после проведения реваскуляризации [19].

Сочетанное применение в терапии больных артериальной гипертензией милдроната и эналаприла способствует более быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления, коррекции эндотелиальной

дисфункции и суточного профиля артериального давления, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка [20]. Использование триметазидина в сочетании с эналаприлом не приводит к повышению эффективности гипотензивной терапии. Возможно, это объясняется тем, что триметазидин не обладает антиоксидантными свойствами [20]. Влияние сочетанной терапии милдронатом и эналаприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2 мес после отмены цитопротектора.

Милдронат в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора) внутривенно капельно в течение 20 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом в острый период его развития. В данном случае биохимической основой терапевтического действия милдроната является его антиоксидантная активность. Милдронат существенно уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы.

В ранний восстановительный период ишемического инсульта парентеральный прием милдроната способствует повышению общей активности и внимания. У больных увеличивается темп выполнения заданий, переключаемость, улучшается память [21]. Результаты данной работы открывают перспективы применения



Механизм действия и биологические эффекты милдроната

милдроната в качестве нейропротектора при нарушениях мозгового кровообращения.

Проведенные нейропсихологические исследования дают основание предполагать, что терапия милдронатом оказывает определенное положительное влияние на психические процессы у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Отличные, хорошие и удовлетворительные результаты такого лечения наблюдались у 69,7% больных дисциркуляторной энцефалопатией. Наибольший эффект отмечен у пациентов с неустойчивостью настроения, нарушением эмоционально-волевой сферы, памяти и способности к концентрации внимания.

У большинства больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне лечения милдронатом происходит улучшение как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпевают кохлео-вестибулярный, астеноневротический и цефалгический синдромы заболевания. Подтверждаются экспериментальные данные об антиоксидантном действии милдроната, которое реализуется путем повышения эндогенного антиоксидантного статуса организма [22].

Клинический эффект милдроната проявляется к 4—5-му дню терапии, становится наиболее выраженным к 10-му дню и продолжает нарастать до 6-й недели лечения. После отмены препарата наблюдается эффект последействия, который сохраняется в течение нескольких недель. Милдронат усиливает действие ингибиторов АПФ, нитроглицерина, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов и других антигипертензивных средств, потенцирует действие сердечных гликозидов.

С учетом механизма действия и биологических эффектов препарата показаниями к применению милдроната являются ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный период, хроническая сердечная недостаточность), пониженная работоспособность, физическое перенапряжение, в том числе у спортсменов, кардиалгии на фоне климактерических расстройств, синдром абстиненции и интоксикация при хроническом алкоголизме, острые нарушения кровообращения в сетчатке, острые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и хроническая недостаточность мозгового кровообращения), нарушения кровообращения в нижних конечностях.

Таким образом, если вернуться к названию данной статьи, то можно утверждать, что использование милдроната в клинической практике никогда не теряло своей актуальности, его эффективность подтверждена клиническими исследованиями, миллионными продажами упаковок препарата на протяжении многих лет. Пациент может обмануться один раз, второй раз с тем же препаратом его обмануть нельзя. Популярность милдроната у пациентов и у врачей свидетельствует о вы-

сокой эффективности препарата при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и не только. Положительные результаты завершившегося международного исследования, с нашей точки зрения, лишь укрепили позиции милдроната как лекарственного средства для коррекции метаболизма и, в первую очередь, как препарата, показанного при гипоксии миокарда. Сегодня мы являемся свидетелями не ренессанса милдроната, а наблюдаем укрепление его позиций на фармацевтическом рынке и в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eastaugh J. L., Calvert M. J., Freemantle N. // *Fam. Pract.*— 2005.— Vol. 22, № 1.— P. 43—50.
2. Klein W. // *Eur. Heart J.*— 2001.— Vol. 3 (Suppl. O).— P. O8—O11.
3. Fox K. M., Mulcany D., Findlay I., et al. // *Eur. Heart J.*— 1996.— Vol. 17.— P. 96—103.
4. Lopaschuk G. D. // *Am. J. Cardiol.*— 1997.— Vol. 80.— P. 11A—16A.
5. Lopaschuk G. D., Stanley W. A., Lopaschuk C. C., et al. // *Heart Metab.*— 2005.— Vol. 27.— P. 5—10.
6. Калвиньш И. Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения.— Рига, 2002.
7. Morin D., Hauet T., Spedding M., Tillement J. // *Adv. Drug Deliv. Rev.*— 2001.— Vol. 49.— P. 151—174.
8. Napoli C., Pinto A., Cirino G. // *Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 88.— P. 311—331.
9. Дамброва М., Дайя Д., Лиупиньш Э. и др. // *Врачеб. дело.*— 2004.— № 2.— С. 68—74.
10. Ярохно Н. Н. // *Бюллетень СО РАМН.*— 2006.— № 3 (121).— С. 107—111.
11. Liepinsh E., Vilskersts R., Skapare E., et al. // *Life Sci.*— 2008.— Vol. 83.— P. 613—619.
12. Kalvins I. // *Jums. Kolegi.*— 2001.— Vol. 5.— P. 34—37.
13. Сорока Н. Ф., Ласкина О. В., Борис А. М., Головач И. В. // *Рецепт.*— 2000.— № 5.— С. 131—134.
14. Маколкин В. И., Осадчий К. К. // *Consilium Medicum.*— 2004.— № 5.— С. 304—307.
15. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е., Шилина Н. Н. // *Биомедицина.*— 2006.— № 3.— С. 67—69.
16. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. и др. // *Кардиология.*— 2000.— № 6.— С. 69—74.
17. Недошивин А. О., Петрова Н. Н., Кутузова А. Э., Перепеч Н. Б. // *Терапевт. арх.*— 1999.— № 8.— С. 10—12.
18. Yoshue K., Yamamoto Y., Yoshida K et al. // *Drug Metab. Dispos.*— 2000.— Vol. 28.— P. 687—694.
19. Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Люсов В. А // *Рос. кардиол. журн.*— 2009.— № 2 (76).— С. 56—60.
20. Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П. // *Рос. кардиол. журн.*— 2009.— № 5.— С. 1—5.
21. Максимова М. Ю., Кистенев Б. А., Домашенко М. А. и др. // *Рос. кардиол. журн.*— 2009.— № 4.— С. 54—62.
22. Суслина З., Максимова М., Федорова Т. // *Врач.*— 2007.— № 4.— С. 44—48.

Поступила 24.02.10.

### MILDRONATE NOWADAYS: DRUG RENAISSANCE OR POSITIONS STRENGTHENING IN CLINICAL PRACTICE

N. F. Soroka

Some data concerning the mildronate effect mechanism as a medicinal preparation for correcting metabolism is presented, the drug high efficiency for numerous diseases especially for the cardiovascular ones is shown. **Key words:** mildronate, cardiovascular diseases.



Т. Д. ТЯБУТ, А. Е. БУГЛОВА

## РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗВИТИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*В статье представлен обзор литературы по биологическим эффектам интерлейкина-6 (ИЛ-6). Показано многогранное влияние данного интерлейкина на разные системы и органы человека. Поскольку установлено, что многие симптомы ревматоидного артрита (РА), заболевания, встречающегося примерно у 1% населения земного шара, связаны с уровнем ИЛ-6, основное место в статье отведено анализу результатов международных исследований по оценке эффективности и безопасности ингибитора ИЛ-6 — тоцилизумаба. Препарат способен быстро нейтрализовать симптомы и признаки заболевания, обеспечить достижение высокой частоты ремиссии независимо от предшествующего лечения при хорошем профиле безопасности и переносимости. В результате значительно уменьшается воспаление в суставах и в организме в целом, что позволяет улучшить качество жизни пациентов и сохранить или восстановить трудоспособность.*

**Ключевые слова:** интерлейкин-6, ревматоидный артрит, тоцилизумаб.

**Интерлейкин-6 в патогенезе ревматоидного артрита.** Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным эрозивным артритом (синовит) и широким спектром внесуставных (системные) проявлений. РА — чрезвычайно распространенное заболевание, поражающее примерно 1% населения земного шара.

РА относится к заболеваниям, при которых каскад воспалительной реакции может быть запущен множеством факторов. Среди них большая группа биологических агентов — бактерии, вирусы, паразиты, грибы, химические агенты, стрессогенные факторы, физические (излучение) и комбинированные воздействия.

Многие клинические симптомы РА обусловлены влиянием интерлейкина-6 (ИЛ-6), играющего важную роль в развитии воспалительного процесса [5, 15]. Кроме того, выраженность генерализованного или около-суставного остеопороза, часто наблюдаемого при тяжелом течении заболевания, тесно коррелирует с концентрацией ИЛ-6 в костном мозге [15, 29]. Тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия, увеличение скорости оседания эритроцитов и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), свойственные для тяжелых форм заболевания, также коррелируют с концентрацией ИЛ-6 в крови и синовиальной жидкости. Одновременное стойкое и значительное повышение уровня СРБ относят к маркерам неблагоприятного прогноза [29].

Установлено, что связь между уровнем ИЛ-6 и развитием РА зависит от возраста, в котором возникло заболевание, и уровня стероидных половых гормонов. РА чаще встречается у женщин. Пик заболеваемости

приходится на периоды, характеризующиеся снижением уровней половых гормонов (пери-, постменопауза или послеродовой период). Имеются данные, указывающие на наличие обратной зависимости между продукцией ИЛ-6 и уровнем стероидных половых гормонов, а также об усилении выработки ИЛ-6 с возрастом. С возрастом распространенность РА у мужчин заметно возрастает и приближается к показателю заболеваемости у женщин. Учитывая ассоциированное с возрастом снижение уровня андрогенов, можно полагать, что они принимают участие в регуляции уровня ИЛ-6 и патогенезе РА [2, 24, 32, 33].

При РА установлена также взаимосвязь между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и ИЛ-6. Наряду с повышенной продукцией ИЛ-6 отмечены ее суточные колебания с максимальными уровнями в крови между 4 и 6 часами утра. В то же время у данной категории пациентов отмечаются изменения выработки кортизола с сохраняющимся суточным ритмом, что позволило авторам ряда работ предположить нарушение взаимодействия между ИЛ-6 и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой при РА [3, 18].

Учитывая важную роль ИЛ-6 в развитии, течении и прогнозе РА особый интерес представляет структурно-функциональная характеристика этого цитокина.

ИЛ-6, открытый в 1986 г., относят к плеiotропным цитокинам, оказывающим влияние на антигенспецифический иммунный ответ и воспалительные реакции [9]. ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммуноцитами [11]. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора в процессах дифференцировки В-лимфоцитов, их созревания и преобразования в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммуноцитах, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. Этот цитокин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопоэза [14].

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Рецепторы ИЛ-6 с низкой и высокой аффинностью найдены в различных тканях и органах. На воздействие ИЛ-6 отвечают В-клетки, Т-клетки, гемопоэтические предшественники, гепатоциты [34]. ИЛ-6 действует также на трансформированные В-клеточные линии [10], обладает слабой противовирусной активностью [21], индуцирует В-клеточную дифференцировку и стимулирует секрецию иммуноглобулина G (IgG), усиливает ИЛ-3-зависимую пролиферацию стволовой кроветворной клетки, пролиферацию коммитированных предшественников гранулоцитарной или макрофагальной линии.

ИЛ-6 на поверхности клетки связывается с гетеродимерным рецепторным комплексом, называемым ре-

цептором цитокинов I типа, который состоит из двух трансмембранных белков: рецептора ИЛ-6 и gp130 (или CD130). Данный рецептор связывает также несколько других ИЛ, относящихся по этому признаку к надсемейству ИЛ-6. На рис. 1 представлена структурная схема ИЛ-6 (воспроизведено с сайта <http://www.mediasphera.ru/mjmp/99/4/r4-99-14.htm>).

Широкий спектр действия ИЛ-6 определяется его трансмембранными рецепторами, не принимающими прямого участия в передаче сигнала, но при активации гомодимеризации рецептора gp130, запускаящего каскад передачи сигнала [12]. Рецептор ИЛ-6 существует также в растворимой форме, представляющей собой внеклеточный домен мембранного рецептора. Благодаря участию растворимой формы происходит активация рецептора gp130 в клетках, которые не имеют мембранного рецептора ИЛ-6 [13, 28]. ИЛ-6 через воздействие на рецептор gp 130 может способствовать развитию гипертрофии миокарда при отсутствии в кардиомиоцитах рецепторов ИЛ-6. Рецептор gp130 обеспечивает также передачу сигнала многих цитокинов и ростовых факторов — ИЛ-11, онкостатина-М, фактора подавления лейкоза, цилиарного нейротрофического фактора, кардиотропина-1 и лептина [12]. В таблице представлены данные о влиянии ИЛ-6 на различные органы и системы организма [1].

Воспалительная реакция характеризуется последовательной секрецией ряда цитокинов: альфа-фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), ИЛ-1 и ИЛ-6 [8, 30]. Затем ИЛ-6 начинает подавлять секрецию  $\alpha$ -ФНО и ИЛ-1 [25], активировать продукцию белков острой фазы воспаления печенью [6] и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [17]. Таким образом, данный цитокин обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными эффектами.

**Антицитокиновая терапия.** Антицитокиновая терапия — наиболее перспективное направление терапии РА. Данный вид лечения относится к биологической терапии, в ее основе лежит использование в лечебных целях принципов функционирования основных биологических систем организма. Биологическая терапия может быть отнесена к наиболее значимым достижениям фармакотерапии иммуноопосредованных заболеваний.

Представители принципиально новой группы лекарственных средств, механизм действия которых связан с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, получили название генноинженерных биологических препаратов или биологических модификаторов иммунного ответа («biologics»). Их отличительная особенность — селективное влияние на наиболее важные звенья иммунопатогенеза воспалительных болезней при минимальной интерференции с нормальными механизмами иммунного ответа. Особенности генноинженерных биологических препаратов, используемых для монотерапии или комбинированной терапии РА в сочетании с болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами позволили при раннем назначении и контроле по стандартизованным методикам изменить ход течения болезни от инвалидизации к стабилизации и минимальному нарушению функциональных возможностей [16].

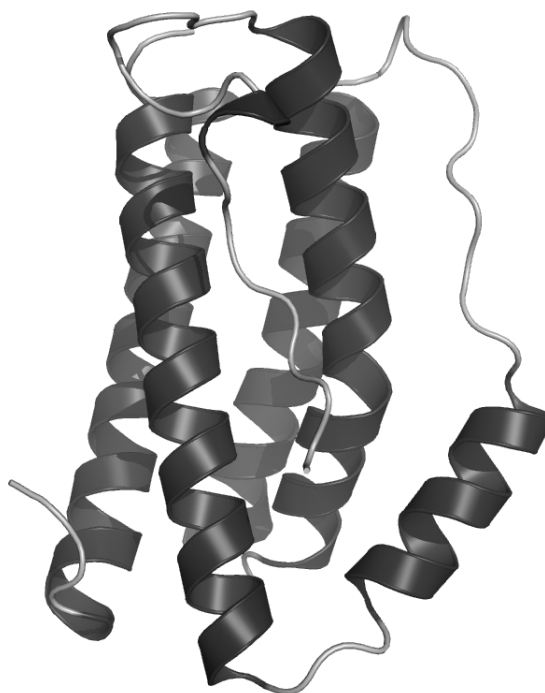


Рис. 1. Структурная схема ИЛ-6

#### Влияние ИЛ-6 на различные органы и системы организма

Система или орган	Характер влияния
Кровь	Пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников Рост клеток миеломы и плазмцитомы
Иммунная система	Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор-2, стимулирующий В-лимфоциты) Выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами Пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов
Печень	Стимуляция гепатоцитов Индукция генов различных белков острой фазы воспаления (СРБ, гаптоглобин, фибриноген)
Нервная система	Дифференцировка нервных клеток Развитие глиоза (у мышей трансгенных линий)
Сердце	Гипертрофия миокарда
Эндокринная система	Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген) Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы Стимуляция секреции антидиуретического гормона (вазпрессина) Стимуляция секреции соматотропного гормона Подавление функции щитовидной железы Снижение уровня липидов в крови Остеопороз (в постменопаузу или при гипогонадизме)



В настоящее время при лечении РА используют моноклональные антитела к  $\alpha$ -ФНО — инфликсимаб и рекомбинантный растворимый рецептор  $\alpha$ -ФНО, соединенный с Fc-фрагментом IgG, — этанерцепт, рекомбинантный растворимый антагонист ИЛ-1 — анакинра, а также генноинженерное химерное моноклональное антитело, направленное против антигена CB20, находящегося на поверхности зрелых В-клеток, — ритуксимаб.

Данные о физиологических и патологических эффектах ИЛ-6 послужили стимулом для создания моноклональных антител к ИЛ-6 и их клиническому применению. Первые данные, опубликованные в начале 90-х годов прошлого века, характеризовались позитивным влиянием на клинические и лабораторные показатели патологического процесса у пациентов с заболеванием умеренной степени тяжести [31].

Ряд обзоров последних лет посвящен возможности использования рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаба у больных РА и другими аутоиммунными заболеваниями. Широкое применение препарата в Европе базируется на принятом в Европейском союзе решении о возможности использования тоцилизумаба для лечения активного РА у взрослых пациентов с умеренным или тяжелым течением заболевания при наличии неадекватной реакции или неэффективности болезньюмодифицирующих противоревматических средств (DMARD) или антагонистов  $\alpha$ -ФНО. Он может использоваться в качестве монотерапии у пациентов с непереносимостью метотрексата (MTX) или у пациентов, назначение которым MTX нецелесообразно. В отличие от Европы в Японии разрешено применение препарата при более широком круге заболеваний, включающем полиартикулярные и системные варианты ювенильного идиопатического артрита и болезни Castleman [22].

При оценке фармакокинетических и фармакодинамических характеристик тоцилизумаба и результатов I и II фаз клинических испытаний отмечен длительный период полувыведения препарата, что позволяет вводить его внутривенно раз в 2 недели или ежемесячно. Результаты I и II фазы клинических испытаний по изучению эффективности различных доз препарата (2, 4, 5, 8 или 10 мг/кг) показали, что уменьшение активности заболевания носит дозозависимый эффект. Тоцилизумаб не только уменьшал клинические симптомы заболевания, но и нормализовывал уровни воспалительных маркеров, таких как СРБ, СОЭ, фибриноген и сывороточный амилоид А, предупреждал прогрессирование повреждения суставов при РА.

Применение тоцилизумаба было безопасным. Среди побочных явлений, зарегистрированных в ходе исследований, отмечались повышение уровней общего холестерина и триглицеридов, расстройство функции печени, снижение уровня лейкоцитов, диарея и инфекции. В целом тоцилизумаб продемонстрировал удовлетворительный профиль токсичности. Предварительные клинические результаты свидетельствуют о том, что тоцилизумаб эффективно и неплохо переносится при лечении воспалительных аутоиммунных заболеваний, при которых повышен уровень ИЛ-6. Как и в случае применения других антицитокиновых препаратов, при использовании тоцилизумаба требуется

тщательное мониторирование за развитием возможных побочных явлений, в том числе инфекционного характера [4, 26, 27].

В настоящее время опубликована серия работ, посвященных оценке эффективности тоцилизумаба у больных РА. Позитивный ответ получен по двум исследуемым точкам — влияние на активность заболевания, уменьшение клинических признаков и симптомов, а также снижение риска инвалидизации. Кроме того, оценена как высокая безопасность препарата, в том числе и при наблюдении в течение 5 лет [7, 19, 20].

В 2008 г. опубликован обзор литературы, целью которого был анализ публикаций по фармакологии, фармакокинетике, клиническим исследованиям эффективности и профиля безопасности тоцилизумаба [23]. Был проведен литературный поиск на глубину 1998 — июнь 2008 г. в MEDLINE и Международных фармацевтических тезисах (1970 — июнь 2008 г.), включавший опубликованные результаты клинических испытаний и обзорные статьи. Обобщенные данные свидетельствуют о том, что применение тоцилизумаба в дозах более 4 мг/кг приводит к значительному улучшению клинических результатов, в том числе по критериям ACR. Эффективность лечения была отмечена при использовании тоцилизумаба в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом или другими болезньюмодифицирующими противоревматическими средствами. Наиболее эффективной дозой тоцилизумаба считают 8 мг/кг, при которой отмечено значительное улучшение по рентгенологическим критериям. Авторы сделали вывод о том, что тоцилизумаб является новым перспективным препаратом для лечения РА.

В исследовании TOWARD (двойное слепое рандомизированное контролируемое) рандомизировано 1220 пациентов (рис. 2). Целью данного исследования было сравнение эффективности и безопасности тоцилизумаба в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в сравнении с плацебо в сочетании с препаратами из группы БПВП у пациентов с умеренным или тяжелым течением РА.

По данным исследования получены клинически значимые «ответы» на проводимую терапию ACR20, ACR50 и ACR70 (регистрация 20%, 50% и 70% улучшения). Анализ критериев ответа по шкале EULAR (DAS 28)

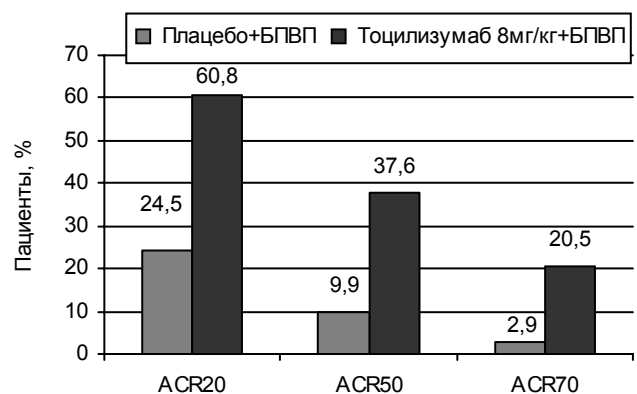


Рис. 2. Исследование TOWARD: значительное улучшение показателей ACR при приеме тоцилизумаба (популяция ИТТ) ( $P < 0,0001$ )

выявил значительно большую частоту клинических ответов в сравнении с таковой на монотерапию препаратами из группы болезньюмодифицирующих антиревматических средств (БПВП, DMARD). При лечении тоцилизумабом уровни СРБ быстро нормализовывались. Повышенное содержание гемоглобина, зарегистрированное на 2-й неделе после начала лечения, сохранялось в течение всего исследования. Значительное улучшение наблюдалось также при оценке качества жизни исследуемых пациентов по шкалам FACIT-Fatigue, SF-36, HAQ.

В начале марта 2009 г. были опубликованы результаты исследования AMBITION, проведенного с целью сравнения эффективности и безопасности монотерапии тоцилизумабом и МТХ у пациентов с умеренным или тяжелым течением РА, которые ранее МТХ или биологическую терапию не получали (рис. 3) [27]. Двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах исследование продолжалось на протяжении 24 нед. Рандомизировано 673 пациента, получавшие в последующем тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 4 нед или МТХ в стартовой дозе 7,5 мг/нед, которая титровалась до 20 мг/нед в течение 8 нед, либо плацебо на протяжении 8 нед с последующим назначением тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг. Исследование AMBITION доказало эффективность и безопасность монотерапии тоцилизумабом у пациентов с активным РА, которые ранее МТХ или биологическую терапию не получали.

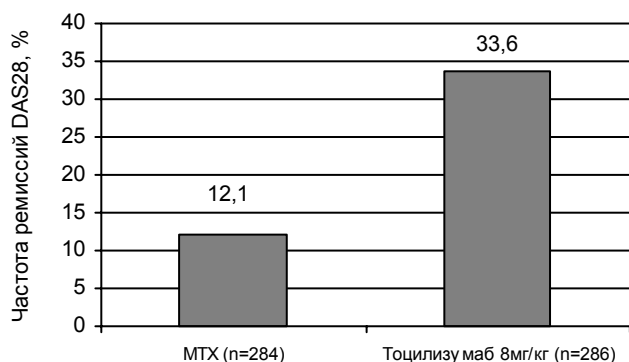


Рис. 3. Более высокая частота ремиссий DAS28 на 24-й неделе при лечении тоцилизумабом (популяция ИТТ)

Первичной точкой исследования было определение соотношения пациентов в группах по критерию ACR 20 (регистрация 20% улучшения) через 24 нед. Доказана более высокая эффективность тоцилизумаба в сравнении с МТХ (69,9% против 52,5%;  $P < 0,0001$ ).

Уровень СРБ был в пределах нормальных значений при получении тоцилизумаба через 12 нед, а на фоне получения МТХ этот показатель оставался повышенным. Серьезные побочные эффекты зарегистрированы в 3,8% и в 2,8% случаев соответственно ( $P = 0,50$ ), серьезные инфекции в 1,4% против 0,7%, обратимая нейтропения 3-й степени в 3,1% против 0,4%, увеличение уровня общего холестерина выше 240 мг/дл в 13,2% против 0,4%, повышение уровней АЛТ в 3—5 раз по сравнению с нормальным в 1,0% против 2,5%

соответственно. Полученные в исследовании AMBITION результаты позволяют сделать заключение о более высокой эффективности монотерапии тоцилизумабом в сравнении с МТХ, проявляющейся быстрым уменьшением симптомов и содержания маркеров заболевания при хорошем соотношении показателя польза/риск у пациентов, ранее не получавших МТХ или «биологические» агенты.

На конгрессе EULAR, состоявшемся в июне 2009 г., были представлены результаты последних исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба, являющегося рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса IgG. Тоцилизумаб селективно связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6.

Исследование LITHE по оценке эффективности тоцилизумаба (III фаза) включало 1200 пациентов с РА, в ходе исследования получавших МТХ в дозе 4 мг/кг и тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, МТХ в дозе 4 мг/кг или плацебо каждые 4 нед. На 52-й неделе приема лекарств в группе пациентов, получавших МТХ в сочетании с тоцилизумабом, отмечено значительное замедление прогрессирования заболевания по сравнению с таковым при получении МТХ и плацебо по радиографическим критериям. МТХ замедлял развитие заболевания в меньшей степени, чем тоцилизумаб. Результаты наблюдения на протяжении года показали, что у больных, получавших МТХ в сочетании с тоцилизумабом, отмечался более медленный темп развития изменений в суставах в сравнении с пациентами, получавшими МТХ и плацебо (контроль осуществлялся по шкале «Genant-Modified Total Sharp Score» (GmTSS) 8 мг/кг, 0,29; 4 мг/кг, 0,34; плацебо, 1,13;  $P < 0,001$ ). Доза тоцилизумаба оказывала определенное значение на прогрессирование структурных изменений. Полное отсутствие прогрессирования структурных изменений по GmTSS было зарегистрировано у 85% пациентов на фоне приема по 8 мг/кг, у 81% — 4 мг/кг и 67% больных, получавших только МТХ ( $P < 0,0001$ ). Скорость ремиссии заболевания была также выше в группе пациентов, получавших ингибитор ИЛ-6 с более высокой процентной долей пациентов в обеих группах, получавших тоцилизумаб (47%, 30% и 8% соответственно). Авторы отмечают, что ингибирование структурных повреждений ассоциируется со снижением инвалидизации с течением времени, следовательно, терапия тоцилизумабом приносит реальную пользу пациентам.

В публикации группы исследователей под руководством J. S. Smolen из медицинского университета Вены представлены данные промежуточного анализа результатов двух открытых клинических исследований с длительным периодом наблюдения, которые включали пациентов, прошедших одно из четырех 24-недельных контролируемых исследований по применению тоцилизумаба в качестве монотерапии или в сочетании с болезньюмодифицирующими антиревматическими средствами. Анализ эффективности проводили в 3 группах пациентов с неадекватным ответом на болезньюмодифицирующие антиревматические средства, ингибиторы  $\alpha$ -ФНО. Участники получали монотерапию тоцилизумабом 8 мг/кг каждые 4 нед на протяжении 2,5 года.

На протяжении 24 нед процент больных в группе с неадекватным ответом на болезньюмодифицирующие противоревматические средства по критериям ACR70 возрастал. На 132-й неделе 66,7% больных достигли ACR50, а 43,9% — ACR70. В целом, у 19% пациентов сохранялся уровень ACR70 в течение 24 нед подряд. В группе пациентов, получавших ингибитор  $\alpha$ -ФНО, прослеживалась аналогичная динамика. Доля больных, достигших низкой активности заболевания ( $DAS28 \leq 3,2$ ), сохранялась в течение всего времени во всех 3 группах. DAS28 ремиссии неуклонно возрастал и был сохранен также во всех 3 группах. Характерно длительное сохранение полученного эффекта при терапии тоцилизумабом у больных РА, проявляющееся низкой активностью заболевания и минимальными функциональными нарушениями.

Тоцилизумаб разрешен к применению в Европе с 21 января 2009 г. Европейская комиссия (ЕМЕА) одобрила применение тоцилизумаба (ACTEMRA®, RoACTEMRA®) для больных с умеренным и тяжелым течением РА, которые либо неадекватно отреагировали, либо были толерантны к предыдущей терапии одним или более базисными противоревматическими препаратами, или антагонистами  $\alpha$ -ФНО.

Данное разрешение базируется на результатах 5 международных многоцентровых исследований III фазы, которые показали, что применение тоцилизумаба в виде монотерапии или совместно с МТХ или другими базисными противоревматическими препаратами значительно сокращает количество признаков и симптомов РА по сравнению с монотерапией современными болезньюмодифицирующими противоревматическими средствами.

Эти позитивные эффекты не зависят от предшествующей терапии или тяжести заболевания. Тоцилизумаб обычно хорошо переносится. Серьезные побочные реакции включают инфекции, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, а также реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию. Наиболее распространенными побочными реакциями в проведенных клинических исследованиях были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингиты, головная боль, гипертония и увеличение уровня АЛТ. Увеличение уровней печеночных ферментов было невыраженным и обратимым, признаки повреждения печени отсутствовали. Лабораторные изменения, включая увеличение уровня липидов и снижение содержания нейтрофилов и тромбоцитов, выявленные у больных, не рассматривались в связи с клиническими результатами.

Имеются также работы, посвященные возможности применения тоцилизумаба у детей и подростков. Идиопатический ювенильный артрит с системными проявлениями не всегда позитивно отвечает на традиционные методы лечения, в том числе и на антители к  $\alpha$ -ФНО. В одном из опубликованных исследований сообщалось о лечении 56 детей (в возрасте 2—19 лет) с ювенильным артритом, устойчивым к традиционной терапии, которые получили по 3 дозы тоцилизумаба (по 8 мг/кг каждые 2 нед) в течение 6 нед. В последующем, в зависимости от ответа, оцененного по критериям ACR, и уровню СРБ (менее 5 мг/л), пациенты были подразделены на группы, получающие

тоцилизумаб в течение не менее 12 нед и получающие плацебо (двойное слепое исследование). Первичной конечной точкой двойной слепой фазы считали ACR 30 (регистрация 30% улучшения), концентрацию СРБ менее 15 мг/л. Пациенты, получавшие тоцилизумаб и нуждавшиеся в дальнейшем лечении, были далее на 48 нед выведены в открытую фазу. Данное исследование зарегистрировано ClinicalTrials.gov под номером NCT00144599 (для открытой фазы и фазы двойного слепого исследования) и NCT00144612 (для последующей открытой фазы). После завершения открытой фазы результаты, соответствующие критериям ACR 30, ACR 50 и ACR 70, получены соответственно у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) пациентов. 43 пациента продолжили исследование в двойной слепой фазе, и полученные результаты были включены в анализ эффективности терапии. Через 48 нед ACR 30, ACR 50 и ACR 70 зарегистрированы у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) из 48 пациентов. Побочные явления встречались редко в виде анафилактических, желудочно-кишечных кровотечений, бронхитов и гастроэнтеритов. Исследователи сделали вывод об эффективности использования тоцилизумаба у пациентов с системным началом ювенильного идиопатического артрита [35].

Таким образом, существенные сдвиги в лечении РА связаны с появлением генноинженерных биологических препаратов, которые целенаправленно воздействуют на различные мишени — клетки и рецепторы, ведущие к развитию воспалительных процессов.

В этом ряду тоцилизумаб (Актемра®) — принципиально новый биологический препарат из класса ингибиторов рецептора ИЛ-6 — стал настоящим прорывом. Тоцилизумаб блокирует рецептор ИЛ-6, являющийся главным фактором развития ряда воспалительных процессов. Воздействуя, таким образом, на механизм развития РА, препарат способен быстро нейтрализовать симптомы и признаки заболевания, обеспечивать достижение высокой частоты ремиссии независимо от предшествующего лечения при хорошем профиле безопасности и переносимости.

В результате значительно снижается воспаление в суставах и в организме в целом, что позволит пациентам улучшить качество жизни и сохранить или восстановить трудоспособность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Папаниколас Д. А. // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 128.— P. 127—137.
2. Bellido T., Jilka R. L., Boyce B. F., et al. // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol. 95.— P. 2886—2895.
3. Crofford U., Kalogeras K. T., Mastorakos G., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1997.— Vol. 82.— P. 1279—1283.
4. Ding C., Jones G. // *Rev. Recent. Clin. Trials.*— 2006.— Vol. 1.— P. 193—200.
5. Gabay C., Roux-Lombard P., de Moerloose P., et al. // *J. Rheumatol.* 1993.— Vol. 20.— P. 815—821.
6. Heinrich P. C., Castell J. V., Andus T. // *Biochem. J.*— 1990.— Vol. 265.— P. 621—636.
7. Hennigan S., Kavanaugh A. // *Ther. Clin. Risk Manag.*— 2008.— Vol. 4.— P. 767—775.
8. Hesse D. G., Tracey K. J., Fong Y., et al. // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1988.— Vol. 166.— P. 147—153.
9. Hibi M., Murakami M., Saito M., et al. // *Cell.*— 1990.— Vol. 63.— P. 1149—1157.

10. Hirano T., Yasukawa K., Harada H., et al. // *Nature*.— 1986.— Vol. 324.— P. 73—76.
11. Kishimoto T. // <http://arthritis-research.com/content/8/S2/S2>.
12. Kishimoto T., Akira S., Narazaki M., Taga T. // *Blood*.— 1995.— Vol. 86.— P. 1243—1254.
13. Kishimoto T., Taga T., Akira S. // *Cell*.— 1994.— Vol. 76.— P. 253—262.
14. Kita M., Ohmoto Y., Hirai Y., et al. // *Microbiol. Immunol.*— 1992.— Vol. 36.— P. 507—516.
15. Kotake S., Sato K., Kim K. J., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 1996.— Vol. 11.— P. 88—95.
16. Leuchten N., Aringer M. // *Internist (Berl)*.— 2008.— Bd 49.— S. 1471—1480.
17. Lyson K., McCann S. M. // *Neuroendocrinology*.— 1991.— Vol. 54.— P. 262—266.
18. Masi A. T., Chrousos G. P. // *Ann. Rheum. Dis.*— 1997.— Vol. 56.— P. 1—4.
19. Mima T., Nishimoto N. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 21.— P. 224—230.
20. Nishimoto N., Kishimoto T. // *Handb. Exp. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 181.— P. 151—160.
21. Nordan R. P., Pumphrey J. G., Rudikoff S. // *J. Immunol.*— 1987.— Vol. 139.— P. 813—817.
22. Oldfield V., Dhillion S., Plosker G. L. // *Drugs*.— 2009.— Vol. 69.— P. 609—632.
23. Plushner S. L. // *Ann. Pharmacother.*— 2008.— Vol. 42.— P. 1660—1668.
24. Poli V., Balena R., Fattori E., et al. // *EMBO J.*— 1994.— Vol. 13.— P. 1189—1196.
25. Schindler R., Mancilla J., Endres S., et al. // *Blood*.— 1990.— Vol. 75.— P. 40—47.
26. Sebba A. // *Am. J. Health Syst. Pharm.*— 2008.— Vol. 65.— P. 1413—1418.
27. Sebba A., Lowenstein M. B., Calvo A., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2009. [Epub ahead of print].
28. Stahl N., Yancopoulos G. D. // *Cell*.— 1993.— Vol. 74.— P. 587—590.
29. Tanabe M., Ochi T., Tomita T., et al. // *J. Rheumatol.*— 1994.— Vol. 21.— P. 830—835.
30. van Deventer S. J., Buller H. R., ten Gate J. W., et al. // *Blood*.— 1990.— Vol. 76.— P. 2520—2526.
31. Wendling D., Racadot E., Wijdenes J. // *J. Rheumatol.*— 1993.— Vol. 20.— P. 259—262.
32. Wilder R. L. // *Ann. Rev. Immunol.*— 1995.— Vol. 13.— P. 307—338.
33. Wilder R. L. // *J. Rheumatol.*— 1996.— Vol. 23.— P. 10—12.
34. Yamasaki K., Taga T., Hirata Y., et al. // *Science*.— 1988.— Vol. 241.— P. 825—828.
35. Yokota S., Imagawa T., Mori M., et al. // *Lancet*.— 2008.— Vol. 371.— P. 998—1006.

Поступила 20.01.10.

#### ROLE OF INTERLEUKIN 6 IN DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW POSSIBILITIES OF ANTI-CYTOKINE THERAPY

T. D. Tyabut, A. E. Buglova

The literature relating to interleukin 6 (IL-6) biological effects review is presented in the publication. Multiple effects of this interleukin on the human systems and organs are shown. As it has been determined that many symptoms and manifestations of rheumatoid arthritis (RA), a disease occurring approximately in 1% of the world population, are associated with IL-6 levels the major attention is paid to analyzing the results obtained in the international studies of efficiency and safety of Tocilizumab being an IL-6 inhibitor. The preparation has been shown to neutralize the disease symptoms and manifestations, to provide the remissions high rate independent on the preceding therapy its safety and tolerance profile being good. It results in a significant reduction of inflammation in joints and the whole body allowing improve the quality of life of those patients and save or restore their working capacity.

**Key words:** interleukin 6, rheumatoid arthritis, Tocilizumab.

И. Ю. ЛЕНДИНА, С. И. КИРИЛЕНКО,  
В. А. ДОМАНЦЕВИЧ, И. А. ИСКРОВ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИЧЕСКОЙ СИНОВЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека,  
Гомель, Гомельская областная клиническая больница

**Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность химической синовэктомии как метода лечения хронического синовита у пациентов с гемофилией.

**Материал и методы.** Лечение хронического синовита проводили у 6 пациентов с гемофилией, в том числе у 4 пациентов с гемофилией А и у 2 — с гемофилией В. Средний возраст пациентов составлял 33,1 года (от 24 до 44 лет). У всех пациентов установлена тяжелая гемофилия. Курс лечения состоял из 5 внутрисуставных инъекций раствора рифампицина с интервалом 7 дней по 5 мл в коленный сустав и 2,5 мл в другие суставы.

**Результаты.** После химической синовэктомии полное прекращение кровоизлияний в сустав отмечено в 83% случаев. Ухудшения подвижности суставов не зарегистрировано ни в одном случае. Изменения биохимических показателей крови в период проведения терапии не установлено.

**Заключение.** Химическая синовэктомия является простой и малоинвазивной процедурой, позволяющей отложить на длительное время хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** гемофилия, хронический синовит, химическая синовэктомия, рифампицин.

Гемофилия — один из тяжелых, врожденных геморагических диатезов, поражающих преимущественно лиц мужского пола. Различают два основных типа гемофилии — гемофилия А (дефицит фактора VIII) и гемофилия В (дефицит фактора IX). Первый тип встречается в 80% случаев, второй — в 20%. Гемофилия наследуется по рецессивному признаку, сцепленному с половой X-хромосомой. Оба типа гемофилии имеют одинаковый путь наследования, а также идентичную клиническую картину. Дифференциация типов осуществляется с помощью анализа в плазме уровней факторов свертывания.

В настоящее время принят следующий минимальный стандарт при обследовании пациентов с подозрением на гемофилию.

При обследовании выявляют:

1) удлинение времени свертывания крови и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), нормальное время кровотечения и протромбиновое время;

2) тип и тяжесть гемофилии, которые определяются на основании степени снижения коагуляционной активности антигемофильных глобулинов (факторы VIII и IX) в плазме с помощью специфических коагулологических методов;

3) наличие ингибитора к факторам VIII и IX у больных с тяжелой формой гемофилии при трансфузионной терапии.

Тяжесть гемофилии определяют следующим образом:

1) тяжелая форма — при уровне фактора VIII/IX 0—1%; 2) средней тяжести — при уровне фактора VIII/IX 1—5%; 3) легкая форма — при уровне фактора VIII/IX более 5%; 4) ингибиторная форма — при наличии ингибиторов к фактору VIII/IX.

Основное проявление гемофилии — рецидивирующие кровоизлияния в суставы, которые ведут к хроническим, прогрессирующим деструктивным изменениям в этих суставах.

Гемофилическая артропатия — самая частая причина страданий у пациентов с тяжелой формой гемофилии [1]. В результате рецидивирующих кровотечений в суставах-мишенях развивается синовиальная гипертрофия, повреждение хряща, сужение межсуставного пространства и изменение костной структуры. Чаще всего поражаются коленные, локтевые и голеностопные суставы. Однажды появившись, гемофилическая артропатия не имеет обратного развития и может только прогрессировать в зависимости от использования концентратов факторов свертывания [2, 3]. Следовательно, первичная профилактика, направленная на уменьшение рецидивирующих кровоизлияний в суставы, — логически наиболее подходящий путь для предупреждения развития этой угрозы [4].

Действительно, первичная профилактика обеспечивает значительное улучшение в прогнозе заболевания у пациентов с тяжелой формой гемофилии: гемофилическая артропатия встречается в минимальном количестве случаев у пациентов младше 15 лет в странах, где используется профилактическое лечение [5, 6]. Однако большинство взрослых на сегодняшний день пациентов в детстве не получали первичную профилактику. Терапия по требованию (ведение концентратов факторов свертывания при возникновении кровотечений) эффективна при купировании острых эпизодов кровотечений, но не может остановить протекающий в суставе процесс его разрушения [7, 8]. Кроме этого, у молодых пациентов, пренебрегающих регулярным введением концентратов факторов свертывания с раннего возраста, могут развиваться нераспознанные и нелеченные гемартрозы, вследствие чего прогрессирует гемофилическая артропатия. К тому же первичная профилактика не предупреждает развитие посттравматических гемартрозов, а у пациентов с тяжелой формой гемофилии, у которых появился ингибитор, возможности для профилактики ограничены и терапия гемартрозов менее эффективна, тем самым это переводит их в группу высокого риска развития гемофилической артропатии [9].

Вследствие этого, несмотря на значительное преимущество использования первичной профилактики, рецидивирующие кровоизлияния в суставы с прогрессированием в хронический синовит и гемофилическую артропатию по-прежнему остаются ежедневной заботой врачей разных специальностей, занимающихся оказанием помощи пациентам с гемофилией.

В течение долгого времени считалось, что синовиальная оболочка (или синовия) первая подвергается изменениям вследствие кровотечения в сустав и что наблюдаемое повреждение хряща, таким образом, вторично по отношению к изменениям в синовиальной тка-

ни [10]. Синовия играет главную роль в поглощении крови из суставной полости после кровоизлияния в сустав. После ряда гемартрозов в синовиальной ткани накапливаются продукты деградации эритроцитов, гемосидерин. Гемосидерин запускает воспаление синовиальной оболочки, приводя к увеличению и поддержанию постоянной активности воспаления. В последующем хроническое воспаление усиливает повреждение сустава через механизмы воздействия на ткани повреждающих энзимов и цитокинов [11].

В последующем ряд исследований продемонстрировали, что кровь сама оказывает разрушающее действие на хрящ. Это не противоречит понятию, что повреждение хряща может также быть обусловлено воздействием измененной синовиальной оболочки. Есть убедительные свидетельства, что в процесс разрушения сустава синовиальная ткань и хрящ вовлечены совместно [12, 13]. Синовиальная ткань абсорбирует кровь из полости сустава, что приводит непосредственно к синтезу провоспалительных и повреждающих хрящ медиаторов [14]. Повторные кровоизлияния вызывают в конечном итоге хроническое воспаление синовиальной ткани, где значительную роль играет не отложение гемосидерина, а выработка медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1 $\beta$  и  $\alpha$ -ФНО. Было четко продемонстрировано, что ИЛ-10 в состоянии значительно уменьшить активность цитокинов, произведенных хронически воспаленной синовиальной тканью [15].

По представлениям на сегодняшний день центральную роль в развитии заболевания суставов играет железо [16].

Во-первых, железо может запускать апоптоз хондроцитов через процесс формирования продуктов метаболизма кислорода: это может объяснить тот факт, что внутрисуставная кровь оказывает непосредственный повреждающий эффект на хрящ до возникновения изменений в синовиальной оболочке или независимо от них.

Во-вторых, железо может также воздействовать на синовию, способствуя ее пролиферации через индукцию протоонкогенов. Эти два процесса, один дегенеративный и обусловленный самим хрящом, другой воспалительный и реализуемый синовиальной оболочкой, могут протекать параллельно или последовательно.

Для визуализации гемофилической артропатии в настоящее время используются прямая рентгенография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.

Рентгенографические признаки гемофильной артропатии — это уплощение и утолщение суставной капсулы; эрозии хрящевого покрова, умеренный остеопороз; краевые узурсы, мелкие деструкции и кисты, умеренное сужение суставной щели; утолщение суставов, уплощение суставных поверхностей, наличие выраженного остеопороза, наличие выраженного склероза; разрушение внутрисуставных хрящей; резкое сужение суставных щелей.

Главное ограничение прямой рентгенографии заключается в том, что она позволяет визуализировать только выраженные изменения в костной ткани и не может помочь в дифференцировке ранних изменений в хряще и синовиальной оболочке. Но данный способ

визуализации по-прежнему широко используется в клинических исследованиях, особенно когда возникает вопрос о назначении ортопедического лечения [17].

Ультрасонография — недорогая, неинвазивная и доступная методика визуализации, позволяющая оценить состояние синовиальной оболочки, хряща и околоуставных тканей, — может обеспечивать контроль во время проведения малоинвазивных процедур (пункция сустава) [18].

Признаками гемофилической артропатии при ультразвуковом исследовании являются: неровность контуров, утолщение субхондральных пластин, костные узлы, утолщение синовиальной оболочки, иногда с образованием ворсин, неравномерное утончение суставного хряща и повышение его эхогенности, хондрокальциноз, краевые остеофиты.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — это высокочувствительный метод, который помогает обнаруживать самые незначительные изменения на самой ранней стадии поражения суставов. МРТ позволяет визуализировать не только суставные поверхности, синовию и мягкие ткани, но также дает представление о состоянии связочного аппарата и наличии отложений гемосидерина [19].

Для того чтобы разорвать порочный круг рецидивирующих гемартрозов, приводящих к гемофилической артропатии, были предложены методы удаления или склерозирования синовиальной оболочки [20].

Хирургическое иссечение пораженной синовиальной оболочки, или открытая синовэктомия, — самый эффективный способ лечения повторных кровоизлияний, причем более чем в 90% случаев отмечается прекращение рецидивирования гемартрозов. Однако высокий риск послеоперационных осложнений и существенная потеря объема движений в оперированном суставе, особенно у детей, заставили в последнее время почти полностью отказаться от этого способа лечения.

Иссечение синовиальной оболочки с помощью артроскопической техники дает хорошие функциональные результаты, но уступает открытой синовэктомии по гемостатическому эффекту. Кроме того, для этого способа лечения требуются дорогостоящее оборудование и высококвалифицированный персонал, владеющий данной методикой, во время операции необходимо наложение жгута (ишемизация конечности) на достаточно длительный период — не менее часа. Поэтому артроскопическая синовэктомия не получила широкого распространения.

Консервативные способы лечения хронического гемофилического синовита основаны на внутрисуставном введении препаратов, вызывающих либо радиационный, либо химический ожог внутреннего слоя синовиальной оболочки. В результате склерозирования синовиальных ворсин отмечается прекращение рецидивирования гемартрозов. Эти способы лечения достаточно просты, выполняются в амбулаторных условиях, не ухудшают функцию сустава, эффективны в 70—80% случаев. Однако использование препаратов радиоактивных изотопов у детей, по мнению многих исследователей, нежелательно, так как может привести к хромосомным aberrациям. Имеются сообщения о результатах внутрисуставного введения 70% спирта, раствора осмие-

вой кислоты. Эффективность данных способов лечения оказалась низкой — не более 30—35%, во многих наблюдениях в последующем отмечено развитие артроза, артрита.

Наибольшее распространение в мире и в нашей стране в последнее десятилетие получил способ лечения хронического синовита путем внутрисуставного введения противотуберкулезного антибиотика рифампицина, раствор которого имеет щелочную реакцию и вызывает химический ожог внутреннего слоя синовиальной оболочки. В результате формирующегося склероза прекращаются кровоизлияния, функция сустава при этом не страдает.

### Материал и методы

На двух клинических базах — в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (гематологическое отделение для взрослых) и Гомельской областной клинической больницы — проводили лечение хронических синовитов у пациентов с гемофилией. Данные обследования пациентов представлены в таблице.

#### Данные обследования пациентов

Показатель	Характеристика
Количество пациентов: с гемофилией А с гемофилией В	4 2
Возраст, лет	33,1 (24—44)
Степень тяжести гемофилии:	
тяжелая	6 пациентов
средняя	0 пациентов
легкая	0 пациентов
Наличие ингибитора: до 5Bze более 5Bze	3 пациента 0 пациентов
Суставы, подвергшиеся синовэктомии:	
локтевой	4
плечевой	1
коленный	8
Гемоглобин, г/л	124,8 (108—143)
Лейкоциты, $10^9$ /л	4,2 (3,8—7,8)
Билирубин, мкмоль/л	23,8 (16,5—30,6)
АЛТ, превышение нормы	1,4 (0,9—2,0)
АСТ, превышение нормы	1,3 (0,8—1,7)

Перед пункцией, обычно за 30—40 мин до процедуры, больному проводили заместительную гемостатическую терапию концентратами факторов свертывания путем внутривенного введения не менее 30 Ед фактора VIII или IX/кг массы тела в зависимости от типа гемофилии.

При наличии ингибиторов к факторам свертывания гемостатическая терапия проводится препаратами активированного фактора VII в дозе 90 мкг/кг массы тела за 5 мин до пункции.

Курс лечения включал 5 внутрисуставных инъекций раствора рифампицина. Интервал между введением препарата составлял 7 дней (1 раз в неделю). Препарат вводили в количестве 5 мл (2 ампулы, 300 мг) в коленный сустав и 2,5 мл (1 ампула 150 мг) в другие суставы (локтевой, голеностопный, плечевой) за одну инъекцию.

Пункцию сустава выполняли в асептических условиях перевязочного кабинета ортопедо-травматологического отделения. После обработки кожных покро-

вов йодом и спиртосодержащими растворами кожу и мягкие ткани в месте прокола обезболивали, инфильтрируя их 0,5% раствором новокаина. Для выполнения пункции коленного сустава пациента укладывали на спину, коленный сустав слегка (на 10—15°) сгибали. Для поддержки сустава и расслабления четырехглавой мышцы под сустав подкладывали свернутое полотенце. Определяли точку вкалывания иглы по контуру надколенника. Чаще всего пункцию выполняли на уровне верхушки надколенника, отступив на 1—2 см проксимальнее и кнаружи. Пункцируя, иглу направляли книзу и кнутри между задней поверхностью надколенника и эпифизом бедра. Сдвинув кожу, быстро прокалывали ее иглой средней величины, попадая в верхний заворот сустава. Попадание иглы в сустав определялось прекращением ощущения сопротивления тканей, а при пробной аспирации в шприц начинала поступать синовиальная жидкость. В случаях значительной деформации сустава вследствие развившегося артроза или переломов мыщелков бедра и большеберцовой кости, когда пространство верхнего заворота значительно ограничивалось и попасть в сустав из верхнего доступа не представлялось возможным, пункцию проводили непосредственно под нижним краем надколенника с латеральной или медиальной стороны.

При выполнении пункции плечевого сустава пациента укладывали на здоровый бок или выполняли манипуляцию в положении пациента сидя. Спереди проникали в сустав, ориентируясь по клювовидному отростку, который пальпируется на 3 см книзу от дистального конца ключицы. Иглу вкалывали книзу от отростка и проводили вглубь между ним и головкой плечевой кости. При пункции сустава спереди иглу вкалывали книзу от наиболее выпуклой части акромиального отростка во фронтальной плоскости через толщу дельтовидной мышцы. При пункции плечевого сустава сзади иглу вводили книзу от основания акромиального отростка между задним краем дельтовидной и подостной мышцей перпендикулярно на глубину 4—5 см. Чаще использовали передний доступ.

Пункцию локтевого сустава также проводили при положении больного на здоровом боку или сидя. Сзади пункцию выполняли при руке, согнутой в локтевом суставе под углом 135°, вкалывая иглу над верхушкой локтевого отростка и направляя ее вперед. Сзади снаружи иглу вкалывали книзу от латерального надмыщелка плечевой кости и кнаружи от локтевого отростка и проникали в сустав непосредственно выше головки лучевой кости.

### Результаты и обсуждение

Полное прекращение кровоизлияний в сустав после химической синовэктомии за контрольный период отмечено в 83% случаев. Ни в одном наблюдении не произошло ухудшения подвижности. Изменение биохимических показателей крови, в первую очередь билирубина и аминотрансфераз, не усиливалось в период проведения синовэктомии с рифампицином.

Синовиртез с рифампицином имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с открытой синовэк-

томией: уменьшается риск инфекционных осложнений, сокращаются сроки госпитализации, сама процедура может быть выполнена в амбулаторных условиях, не страдает функция у некоторых больных, в последующем отмечается увеличение объема движений вплоть до восстановления в нормальных пределах.

При проведении химической синовэктомии у пациентов отмечалась незначительная болезненность и чувство распирания при выполнении первых инъекций рифампицина. В таких случаях необходимо продолжить гемостатическую терапию на протяжении последующих 3—4 дней после инъекции соответствующего препарата фактора свертывания в дозе 30 Ед/кг массы тела.

Кроме того, к большому преимуществу синовиртеза с рифампицином следует отнести возможность проведения повторных курсов, что повышает эффективность лечения.

Таким образом, несмотря на огромную выгоду, которую сулит первичная профилактика, на сегодняшний день рецидивирующие гемартрозы, вызывающие прогрессирование хронического синовита и гемофилической артропатии, — все еще ежедневная забота врачей гематологов, травматологов и ревматологов.

Основной проблемой остаются пациенты с тяжелой и ингибиторной формой гемофилии.

Начальные стадии гемофилической артропатии могут быть предотвращены при регулярной оценке скелетно-мышечного статуса и, таким образом, раннего обнаружения симптомов, ежедневных самостоятельных физических упражнений дома, соответствующей физиотерапии и медицинском обучении.

Значительные перспективы для контроля этих пациентов у МРТ, которая может также способствовать раннему обнаружению поражения суставов.

Химическая синовэктомия — простая и малоинвазивная процедура — часто откладывает потребность в хирургии суставов на длительное время.

У пациентов с высоким риском (быстрая элиминация фактора и высокий титр ингибитора) необходимо использовать рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa, «NovoSeven Bagsvaerd», Дания), что позволит выполнять эффективные и безопасные ортопедические процедуры.

Продолжающееся мультицентровое исследование EUREKA, несомненно, обеспечит дополнительной информацией об оптимальном использовании rFVIIa.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Madhok R., York J., Sturrock R. D. // *Ann. Rheum. Dis.*— 1991.— Vol. 50.— P. 588—591.
2. Pettersson H., Nilsson I. M., Hedner U., et al. // *Acta Paediatr. Scand.*—1981.— Vol. 70.— P. 565—570.
3. Lofqvist T., Nilsson I. M., Berntorp E., Pettersson H. // *J. Intern. Med.* 1997.— Vol. 241.— P. 395—400.
4. Pipe S. W., Valentino L. A. // *Haemophilia.*— 2007.— Vol. 13 (Suppl. 4).— P. 1—16.
5. Fischer K., van der Bom J. G., Mauser-Bunschoten E. P., et al. // *Haemophilia.*— 2001.— Vol. 7.— P. 446—452.
6. Evatt B. L., Black C., Batorova A., et al. // *Haemophilia.*— 2004.— Vol. 10 (Suppl. 4).— P. 9—13.
7. Manco-Johnson M. J., Abshire T. C., Shapiro A. D., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 535—544.
8. Molho P., Rolland N., Lebrun T., et al. // *Haemophilia.*— 2000.— Vol. 6.— P. 23—32.

9. Raffini L., Manno C. // *Br. J. Haematol.*— 2007.— Vol. 136.— P. 777—787.
10. Roosendaal G., Vianen M. E., Wenting M. J., et al. // *J. Bone Joint Surg. Br.*— 1998.— Vol. 80.— P. 540—545.
11. Roosendaal G., Mauser-Bunschoten E. P., de Kleijn P., et al. // *Haemophilia.*— 1998.— Vol. 4.— P. 502—505.
12. Hakobyan N., Kazarian T., Valentino L. A. // *Haemophilia.*— 2005.— Vol. 11.— P. 227—232.
13. Valentino L. A., Gruber F., Hakobyan N., et al. // *J. Thromb. Haemost.*— 2007.— Vol. 5 (Suppl. 2).— P. W-106.
14. Jansen N. W. D., Roosendaal G., Wenting M., et al. // *Osteoarthritis. Cart.*— 2008.— Vol. 16.— P. 385—391.
15. Jansen N. W. D., Roosendaal G., Hoiveld M., et al. // *Br. J. Haematol.*— 2008.— Vol. 142.— P. 953—961.
16. Raffini I., Manno C. // *Br. J. Haematol.*— 2005.— Vol. 136.— P. 777—787.
17. Pettersson H., Ahlberg A., Nilsson I. M. // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 1980.— Vol. 149.— P. 153—159.
18. Klukowska A., Czyrny Z., Laguna P., et al. // *Haemophilia.*— 2001.— Vol. 7.— P. 286—292.
19. Lundin B., Pettersson H., Ljung R. // *Haemophilia.*— 2000.— Vol. 4.— P. 383—389.

20. Molho P., Verrier P., Stieltjes N., et al. // *Haemophilia.*— 1999.— Vol. 5.— P. 115—123.

Поступила 18.01.10.

#### EFFICIENCY OF CHEMICAL SYNOVECTOMY IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA

I. Yu. Lendina, S. I. Kirilenko, V. A. Domantsevich, I. A. Iskov

**Objective.** To study efficiency and safety of chemical synovectomy as a method for managing chronic synovitis in haemophilic patients.

**Material and methods.** Chronic synovitis was treated in six patients suffering from haemophilia including four patients with haemophilia A and two patients with haemophilia B. The patients mean age was 33.1 years (24 to 44 years). All the patients had severe haemophilia. The therapeutic course consisted of five intra-articular injections of Rifampicin solution in doses of 5 ml into the knee joint and 2.5 ml into the other joints with the 7-day interval.

**Results.** The bleedings into joints stopped completely in 83% of cases. The joints mobility worsening was registered in no one. No changes of blood biochemical values were observed during the therapy period.

**Conclusion.** Chemical synovectomy is a simple and minor invasive procedure allowing postpone the necessity of surgery for a long time.

**Key words:** haemophilia, chronic synovitis, chemical synovectomy, Rifampicin.

Л. Г. БАРАБАНОВ, А. П. МУЗЫЧЕНКО

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АКНЕ И РОЗАЦЕА ИЗОТРЕТИНОИНОМ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить терапевтическую эффективность и переносимость изотретиноина при угревой болезни и розацеа и определить оптимальные режимы дозирования.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 68 пациентов (48 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 14 до 66 лет с различными формами акне ( $n=36$ ) и розацеа ( $n=32$ ). Терапевтический эффект оценивали на основании динамики исчезновения клинических симптомов. Диагностическое обследование пациентов включало данные анамнеза, клиническую оценку с определением формы, степени тяжести и распространенности патологического процесса, а также наличия осложнений; общеклинические исследования крови и мочи, биохимические показатели крови (глюкоза, холестерин, билирубин, триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, мочевины, креатинин).

**Результаты.** Терапия оказалась эффективной у всех больных. Лечение переносилось хорошо всеми пациентами. Наблюдаемые побочные эффекты не носили системного характера и легко нивелировались.

**Заключение.** Таким образом, полученный терапевтический эффект при хорошей переносимости лечения и минимальном риске побочных действий доказывает, что изотретиноин является высокоэффективным средством в терапии угревой болезни и розацеа.

**Ключевые слова:** акне, розацеа, изотретиноин, роаккутан.

Высокая заболеваемость акне и розацеа, хроническое, рецидивирующее течение, а также сопутствующие

им косметические дефекты, которые ведут к снижению качества жизни, объясняют актуальность, медицинскую и социальную значимость этой проблемы [1].

Лечение данной патологии во многих случаях остается трудной задачей, а использование различных методов и косметических средств приводит лишь к клинической ремиссии, значительно реже — к излечению. В последние годы дерматологи выбирают современные стратегии терапии этих заболеваний.

Опыт применения ретиноидов в дерматологии насчитывает более 30 лет. В настоящее время известно около 1500 натуральных и синтетических производных витамина А, однако в связи с высокой токсичностью практическое применение нашли немногие препараты. Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), запатентованный как «Roaccutan», успешно используется с 1979 г. В связи с наличием нежелательных побочных действий, опасностью тератогенного эффекта рекомендации длительное время были ограничены лишь тяжелыми (кистозными и конглобатными), резистентными к другим видам терапии формами акне. Многолетний положительный опыт применения данного препарата привел к переосмыслению показаний для его назначения и роаккутан прочно занял ведущее место в терапии ряда заболеваний. В настоящее время его широко применяют для лечения большинства форм акне, розацеа, а также акнеформных дерматозов [2].

В настоящее время известно много методик применения роаккутана. Традиционной считается методика применения роаккутана в высоких дозах от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в сутки, а при особо тяжелых формах — до 2 мг/кг с последующим снижением дозы до поддерживающей. Оптимальной кумулятивной дозой считается 120—150 мг/кг. Представляет интерес методика низкодозированного назначения роаккутана, что обусловлено расширением показаний к его применению и необходимостью минимизировать побочные эффекты.



Согласно исследованиям зарубежных и российских ученых достижение общепринятой курсовой дозы препарата не является необходимым [3, 4]. Известны также методики интермиттирующего назначения роаккутана, что более удобно и экономически выгодно для пациента [5].

Целью исследования являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости изотретиноина при угревой болезни и розацеа и определение оптимальных режимов дозирования.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 68 пациентов (48 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 14 до 66 лет с акне (n=36), розацеа (n=32).

Диагностическое обследование пациентов включало данные анамнеза (длительность течения заболевания, наследственная предрасположенность, предшествующая терапия, сопутствующая соматическая патология); клиническую оценку с определением формы, степени тяжести и распространенности патологического процесса, а также наличия осложнений; общеклинические исследования крови и мочи, биохимические показатели крови (глюкоза, холестерин, билирубин, триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевины, креатинин).

Акне II степени тяжести отмечалось у 22 пациентов (17 женщин и 5 мужчин), III — у 10 (6 женщин и 4 мужчины) и IV — у 4 мужчин (на основании классификации Американской академии дерматологии). Осложнения в виде экскориаций встречались у 8 пациентов (7 женщин и 1 мужчина), атрофических и индуративных рубцов — у 19 пациентов, дисхромий — у 11. У всех больных процесс локализовался на коже лица, шеи, у 61% наблюдался распространенный характер поражения с локализацией высыпаний на коже себорейных зон груди, спины и плеч. Давность заболевания колебалась от 1 года до 7 лет. Генетическая предрасположенность к акне была отмечена у 27 пациентов, причем у 14 из них — со стороны обоих родителей. Патология со стороны желудочно-кишечного тракта была выявлена у 9 пациентов, у 5 из них в виде хронического гастрита, у 3 — дискинезии желчевыводящих путей, у 1 — гастроуденита.

Предшествующая терапия акне включала иммуномодулирующую терапию, системное лечение антибиотиками с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным средствам, витаминами группы B, ретинолом, токоферолом. Также использовались наружные средства, содержащие антибиотики, 20% крем с азелаиновой кислотой, 5% бензоилпероксид. Помимо стандартной терапии 13 женщин принимали оральные контрацептивы с антиандрогенной активностью (диане-35, жанин, ярина), 1 — ципротерона ацетат (андрокур). Проводимая терапия была недостаточно эффективной у всех пациентов, что выражалось либо в незначительной и нестойкой ремиссии, либо в обострении заболевания после прекращения лечения.

Розацеа наблюдалась у 25 женщин и 7 мужчин в виде папулезно-пустулезной (n=19) и конглобатной (n=8) формы, у 1 женщины — розацеа с солидным

персистирующим отеком лица (болезнь Морбигана), у 4 пациентов заболевание приобрело инфильтративно-продуктивную форму (ринофима и гнатофима). В 3 случаях розацеа осложнилась контактным дерматитом. Длительность заболевания составляла от 1,5 мес до 17 лет. Наследственная предрасположенность установлена у 6 пациентов. Сопутствующая соматическая патология выявлена у 21 пациента и была представлена гастродуоденитом у 5, эпилепсией — у 1, артериальной гипертензией — у 3 пациентов, у 6 женщин наблюдались заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, диффузный и узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит), носительство HBsAg — у 1 пациента, гинекологические заболевания (миома, гистерэктомия) — у 5 пациенток.

До настоящего исследования все пациенты неоднократно проходили курсы терапии с включением метронидазола, антибиотиков тетрациклинового ряда, сосудорасширяющих, антигистаминных, мультиэнзимов, энтеросорбентов, а также наружных средств (1% гель метронидазола, 20% азелаиновая кислота, скин-кап, взбалтываемые взвеси с метронидазолом и антибиотиками). Кроме того, 7 пациентов указывали на длительное применение топических стероидов (элоком, локоид, адвантан, флуцинар). На фоне проводимой терапии у всех больных наблюдалась различной степени выраженности положительная динамика, однако после прекращения лечения отмечалось обострение патологического процесса.

Основными критериями для выбора роаккутана в качестве препарата для системной терапии явились:

- среднетяжелые, тяжелые (папуло-пустулезные, узловато-кистозные, конглобатные, флегмонозные, абсцедирующие), а также склонные к рубцеванию формы акне;

- распространенные и генерализованные формы акне;

- часто и непрерывно рецидивирующие акне и розацеа;

- тяжелые и осложненные формы розацеа (папуло-пустулезная, конглобатная, гранулематозная, фульминантная, болезнь Морбигана);

- акне и розацеа, резистентные к проводимой ранее антибактериальной терапии;

- психосоциальная дезадаптация пациента.

Следует отметить, что этап неэффективной «традиционной» предшествующей терапии не является непременным условием для назначения роаккутана. Существуют исключительные критерии: беременность и лактация; почечная и печеночная недостаточность; гиперлипидемия; гипервитаминоз А; повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или содержащимся в нем наполнителям.

### Результаты и обсуждение

При акне роаккутан назначали в дозе 0,3—0,7 мг/кг в сутки в зависимости от степени тяжести клинических проявлений. При этом начальная доза у мужчин была выше, чем у женщин. Коррекция дозы проводилась спустя 4—6 нед после начала терапии индивидуально для каждого больного. Критериями снижения дозы служили клинический эффект (отсутствие свежих и сокра-

шение количества имеющихся элементов акне, уменьшение уровня себореи) и переносимость препарата. В дальнейшем доза постепенно снижалась до поддерживающей, которая составила 5—10 мг в сутки без учета массы тела. Чем меньше суточная доза роаккутана, тем медленнее должно быть ее снижение. Обострение заболевания в виде появления новых высыпаний наблюдалось у 4 пациентов на 12—14-е сутки приема препарата. На фоне приема роаккутана были зарегистрированы следующие побочные эффекты: на 5—7-е сутки от начала терапии хейлит развился у 33 пациентов, ретиноидный дерматит — у 20, сухость слизистой носа и носовое кровотечение отмечались в 1 случае, усиление выпадения волос и ресниц — в 2, снижение настроения — в 2 случаях. При ежемесячном контроле биохимических показателей крови было выявлено повышение уровня креатинина и холестерина у 3 пациентов, повышение триглицеридов — у 2 и транзиторное увеличение содержания трансаминаз — у 2 пациентов. Сроки лечения составили 6—8 мес; общая кумулятивная доза — от 30 мг/кг при акне легкой степени до 85 мг/кг при конглобатных и абсцедирующих акне. Терапевтический эффект достигнут у всех пациентов и выражался в редукции элементов акне, уменьшении себореи и значительной коррекции рубцовых изменений (постакне). У 2 пациенток через 4—5 мес после окончания лечения возник рецидив, что потребовало повторного назначения роаккутана в меньшей дозе (10 мг/сут) в одном случае и ограничилось использованием топических ретиноидов во втором.

При розацеа роаккутан назначали в начальной дозе 0,1—0,3 мг/кг в сутки. Снижение дозы начинали спустя 6—8 нед после начала терапии. Поддерживающая доза составила 2,5—5 мг/сут без учета массы тела. Лечение переносилось хорошо всеми пациентами. Обострение заболевания в виде эритемы и появления новых высыпаний было зарегистрировано у одной пациентки с папуло-пустулезной формой розацеа на 10-е сутки. Среди побочных эффектов отмечались следующие: хейлит на 7—8-й день после начала терапии у 8 пациентов, ретиноидный дерматит у 5 пациентов, повышение уровня холестерина — у 1 пациента и увеличение содержания трансаминаз — у 1 пациента. Терапия была эффективной у всех больных, что выражалось в уменьшении количества элементов сыпи, снижении степени выраженности ринофимы. У всех пациентов была достигнута ремиссия после 2—4 мес терапии.

Таким образом, все побочные эффекты были обратимы и ни один из них не привел к отмене препарата. Эффективность терапии роаккутаном бесспорна, однако некоторые предубеждения, касающиеся его переносимости и безопасности, вызывают трудности в проведении адекватной и рациональной терапии. Один из наиболее распространенных предрассудков — высокая токсичность препарата. Роаккутан редко является причиной тяжелых гепатотоксических реакций, значительно уступая по частоте их развития антибиотикам, нестероидным противовоспалительным препаратам и пероральным контрацептивам [6]. Риск их развития возрастает при одновременном использовании других медикаментов, особенно гепатотропных, поэтому ле-

чение ретиноидами рекомендуется проводить при минимальном количестве сопутствующих назначений. Еще в 1988 г. в исследовании Н. R. Roenigk описано повышение показателей функциональных проб печени менее чем у 10% пациентов, принимающих изотретиноин, причем эти изменения были полностью обратимы [7]. На основании этих исследований J. Barth и соавт. предложили исследовать функцию печени только до начала приема роаккутана, так как применение ретиноидов может усугубить имеющуюся патологию, и при отсутствии патологии контролировать печеночные пробы на фоне лечения необязательно.

Общеизвестно, что изотретиноин обладает тератогенным действием (изотретиноиновая эмбриопатия — пороки развития ЦНС и сердечно-сосудистой системы) [8]. Каждой женщине детородного возраста, получающей препарат, необходимо применять эффективные противозачаточные средства за месяц до лечения, в течение всего периода лечения, а также в течение месяца после его завершения. Перед началом терапии пациентка должна быть проинформирована о возможных последствиях наступления беременности в процессе лечения и необходимо ее письменное согласие на прием роаккутана (для несовершеннолетних пациенток требуется согласие родителей). Терапию роаккутаном следует начинать на 2—3-й день следующего нормального менструального цикла.

Распространенным заблуждением является определение срока запрета на беременность в течение 2 лет после окончания приема роаккутана, что можно связать с механическим переносом указанного срока из инструкции по применению других ретиноидов — тигазона (этретината) и неотигазона (ацитретина). Расчет рекомендуемого после окончания лечения срока обязательной контрацепции основан на данных о периоде полувыведения изотретиноина: для выведения 99% препарата из организма требуется время, равное 7 периодам его полураспада. Период полувыведения изотретиноина составляет от 7 до 50 ч (в среднем 19 ч), период полувыведения его основного метаболита 4-оксо-изотретиноина — в среднем 29 ч, то есть 7 периодов максимально составляют 350 ч или около 15 сут. Длительно циркулирующих тератогенных субстанций в организме не образуется, эндогенные концентрации ретиноидов восстанавливаются примерно через 2 нед после окончания приема роаккутана. Исходя из этого, срок обязательной контрацепции продолжительностью в 4 нед после окончания лечения представляется обоснованно достаточным. Однако, вероятнее, по психологическим мотивам, по мнению авторитетных немецких дерматологов, рекомендуется пролонгация запрета на беременность до 2 мес после окончания терапии [9]. Во время терапии нельзя брать донорскую кровь для переливания ее беременным и кормящим грудью женщинам.

Терапия у мужчин может проводиться без каких-либо ограничений, так как на сперматогенез роаккутан не влияет.

Побочные эффекты изотретиноина связаны с тем, что ретиновые рецепторы имеются практически во всех органах. Наиболее часто побочные реакции развиваются на коже и слизистых, зависят от принимае-

мой дозы препарата и легко контролируются. К основным побочным эффектам относятся ретиноидный дерматит (55%) и ретиноидный хейлит (90—96%), характеризующиеся зудом, эритемой, ксерозом и шелушением кожи лица, кистей и губ, что является следствием гипервитаминоза А и критерием того, что препарат действительно применяется. Эти побочные эффекты нивелируются при использовании ожиряющих и увлажняющих кремов и стиков для губ. Явления кератоконъюнктивита легко устраняются при назначении «искусственной слезы» и отказе от ношения контактных линз.

Роаккутан не обладает фотосенсибилизирующим и фототоксическим действием [10]. Осторожность использования его при ультрафиолетовом облучении связана с повышенной чувствительностью эпидермиса вследствие усиления эпидермопоза и, как следствие, истончением рогового слоя. Этот побочный эффект контролируется назначением и правильным использованием наружных средств с высоким фактором защиты (SPF 40—60) и в связи с этим отмена препарата на летний период является необоснованной. Роаккутан при соответствующей защите успешно применяется в странах с жарким климатом.

Миалгии и артралгии при приеме роаккутана встречаются у 15% пациентов, носят транзиторный характер и обычно проявляются после активных занятий спортом.

В редких случаях при высоких дозах могут возникнуть паронихии, пиодермии, пиогенные гранулемы вследствие суперинфекции *Staphylococcus aureus* из-за нарушения гидролипидной мантии.

Такие побочные эффекты, как алопеция, головная боль, депрессия, встречаются редко (в 5—16% случаев), дозозависимы, обратимы и обычно не требуют прекращения лечения. Однако при сильной головной боли пациент должен быть обследован для исключения внутричерепной гипертензии, которая может наблюдаться при одновременном применении изотретиноина с антибиотиками тетрациклинового ряда и является противопоказанием.

После 2—3 нед терапии роаккутаном у 50% пациентов может возникнуть обострение акне, что связано с временной активацией бактериальной флоры в микрокомедонах. Подобная реакция не является признаком непереносимости препарата, самопроизвольно регрессирует в течение 7—10 дней и не требует коррекции дозы.

Возрастных ограничений для применения изотретиноина не существует (можно назначать и подросткам при наличии показаний). Описаны случаи лечения детского конглобатного акне роаккутаном [11].

Таким образом, роаккутан можно считать безопасным препаратом. Все его побочные эффекты предсказуемы, большинство из них дозозависимы и могут эффективно нивелироваться, а методика «низких и средних доз» является эффективным направлением в терапии ретиноидами при минимальном риске побочных действий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А. Б., Иванова О. Л., Львов А. Н., Дороженко И. Ю. // *Рос. журн. кожных и венерических болезней.*— 2005.— № 6.— С. 40—43.
2. Адаскевич В. П. *Системные ретиноиды в дерматологии.*— Минск, 2005.
3. Адаскевич В. П. *Акне и розацеа.*— СПб., 2000.
4. Orfanos C. E. // *Dermatology.*— 1998.— Vol. 196, № 1.— P. 140—147.
5. Coates P. et al. // *Br. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 146.— P. 890.
6. Курдина М. И. // *Косметол. пластич. хирургия.*— 2007.— № 2.— С. 20—23.
7. Roenigk H. R. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1988.— Vol. 19.— P. 199—208.
8. Mitchell A. A., Van Bennekon C. M., Louik C. N. // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 101—106.
9. Benifla J. L., Ville Y., Imbert M. C., et al. // *Fetal Diagn Ther.*— 1995.— Vol. 10, № 3.— P. 189—191.
10. Jeanmougin M. // *Ann. Dermatol. Venereol.*— 2002.— Vol. 129.— P. 104.
11. Barnes C. J., Eichenfield L. F., Lee J., Cunningham B. B. // *Pediatr. Dermatol.*— 2005.— Vol. 22, № 2.— P. 166—169.

Поступила 25.01.10.

### EFFICIENCY AND SAFETY OF ISOTRETINOIN FOR MANAGING ACNE AND ROSACEA

L. G. Barabanov, A. P. Muzychenko

**Objective.** To study therapeutic efficiency and safety of isotretinoin for acne and rosacea and to determine the dosage optimal regime.

**Material and methods.** Sixty eight patients (48 women and 20 men) aged 14 to 66 suffering from acne various forms (n=36) and rosacea (n=32) were observed. The therapeutic effect was assessed basing on the clinical symptoms disappearance. The patient's diagnostic examination included the anamnesis data collection, clinical assessment with determination of the pathological process form, severity and extension as well as of complications revealing; of blood count and urine laboratory assay, of blood biochemical values (glucose, cholesterol, bilirubin, triglycerides, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, urea, creatinine).

**Results.** The therapy was efficient in each patient. The therapy was well tolerated by all the patients. The side effects observed did not have systemic character and were eviated easily.

**Conclusion.** Thus the therapeutic effect observed the therapy tolerance being good and the side effects being minimal confirms that isotretinoin is a highly efficient drug for managing acne and rosacea.

**Key words:** acne, rosacea, isotretinoin, Roaccutan.

М. Г. РУСАЛЕНКО, Т. М. ШАРШАКОВА, Т. В. МОХОРТ

## СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ КОМПОНЕНТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет

Представлены результаты анализа психологических, социальных и медицинских аспектов, отражающих качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Показана взаимосвязь уровня качества жизни с факторами метаболического контроля над заболеванием, инсулинотерапии и некоторыми социальными факторами, отражающая субъективную оценку пациентом состояния собственного здоровья.

**Ключевые слова:** психологические, социальные, медицинские аспекты, качество жизни, сахарный диабет 1-го типа.

В современной медицине биомедицинскую модель здоровья постепенно сменяет модель биопсихосоциальная (глобальная), в центре которой человек представлен как личность со своими субъективными представлениями о заболевании: страхами и тревогами, собственными наблюдениями и опытом. Такой подход является принципиально новым в эпоху технического прогресса и вплотную подходит к понятию «качество жизни» (КЖ). Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) — заболевание, требующее серьезного изменения образа жизни и активного участия в процессе лечения самого пациента. Наиболее существенным фактором, препятствующим адекватному характеру поведения человека при СД 1, является значительное снижение индекса «мотивации» и «планирования», что приводит к психологической дезадаптации и препятствует достижению высокого уровня КЖ [1]. Научными исследованиями последних лет выявлена высокая частота тревожности (9—19%) и нарушений поведения (12—20%) у молодых пациентов с СД 1 [2, 3], четко установлена связь между депрессией и СД 1, осложнениями и контролем гликемии [4—6]. В предыдущих исследованиях было отмечено значительное снижение физического и эмоционального компонентов здоровья у пациентов с СД 1, психического — преимущественно у мужчин, а также характер взаимосвязи

зи КЖ и метаболического контроля над заболеванием [7, 8]. Однако диабетические компоненты КЖ и их влияние на состояние компенсации у пациентов с СД 1 до настоящего времени практически не изучены.

Целью настоящего исследования явилось изучение психологических, социальных и медицинских компонентов КЖ у взрослых пациентов с СД 1.

### Материал и методы

В работе использована специально разработанная авторами анкета для оценки статуса пациента с СД 1. Для оценки компенсации углеводного обмена определяли уровень HbA<sub>1c</sub> («ARCHITECT c8000», «Abbott», США). При помощи «Шкалы психологического благополучия» (ШПБ) проанализированы составляющие психологического благополучия (ПБ): позитивные отношения с окружающими (ПО), автономия (АВТ), управление средой (УС), личностный рост (ЛР), цель в жизни (ЦЖ), самопринятие (СП). КЖ изучали по специальным методикам («По симптомам диабета» (DSC-R) и «Удовлетворенность лечением диабета» (DMS) [9]. Интерпретацию проводили по шкалам симптомов гипергликемии (DSC-R-1), гипогликемии (DSC-R-2), психологических (DSC-R-3), сердечно-сосудистых (DSC-R-4), неврологических (DSC-R-5) и офтальмологических (DSC-R-6) симптомов, сложности при лечении (DMS-1), оценки эффективности лечения (DMS-2) и степени выраженности общесоматических жалоб (DMS-3). Статистический анализ данных проведен с помощью прикладной компьютерной программы STATISTICA 6.0. Сравнительный анализ между группами проводили с использованием критерия Манна—Уитни, корреляционный анализ — с использованием корреляции по Тау—Кендалл. Различия между средними считали значимыми при  $P < 0,05$ . Ввиду неправильности распределения данные представлены в формате медианы и 25—75 квартилей ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ).

### Результаты и обсуждение

Обследовано 52 пациента (22 мужчины и 30 женщин) в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст  $34,71 \pm 0,58$  года). Длительность заболевания составляла от 1 до 48 лет (в среднем  $12,41 \pm 0,36$  года). Контрольную группу составили 53 практически здоровых человека, соответствующих основной группе по полу и возрасту. Показатели ПБ пациентов с СД 1 и контрольной группы представлены на рис. 1.

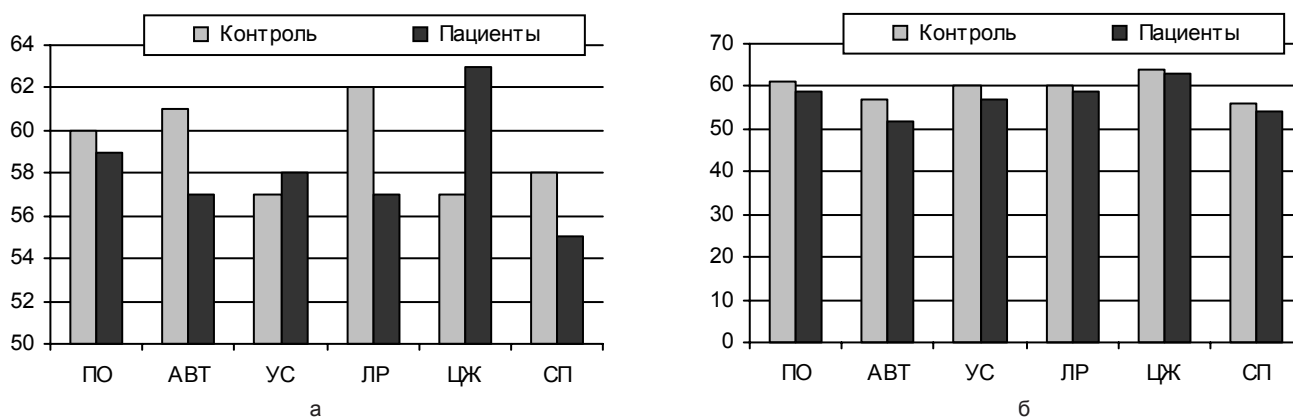


Рис. 1. ПБ пациентов с СД 1 и в контрольной группе: а — мужчины, б — женщины

Анализ ПБ пациентов с СД 1 и группы контроля не выявил значимых различий в целом, однако при разделении по полу мужчины без СД 1 указали на более высокий ЛР (61,5 (58; 70), чем мужчины с СД 1 (57,0 (51; 65);  $P=0,049$ ). АВТ у мужчин с СД 1 (56,5 (51; 61) и в группе контроля (61 (53; 67) была значимо выше, чем у женщин (52 (49; 57) и 57 (47; 60) соответственно;  $P=0,023$ ). Полученные данные свидетельствуют о лучших способностях мужчин регулировать собственное поведение и оценивать себя исходя из собственных предпочтений, а также о более высокой способности мужчин без СД 1 реализовывать собственный потенциал в сравнении с мужчинами с СД 1. Отсутствие различий показателей ПБ может свидетельствовать об адаптационных способностях взрослых с СД 1, которые открыты для общения, успешно овладевают различными видами деятельности, позитивно оценивают себя и свою жизнь в целом в отличие от подростков, у которых ПБ снижено по всем его составляющим [10].

Учитывая широкий возрастной диапазон обследованных для уточнения возраст-половых особенностей КЖ данные проанализированы с учетом пола и возраста (до 40 лет, 40 лет и старше) (рис. 2). Выраженность симптомов гипергликемии (31,0 (25; 56);  $P=0,007$ ), психологических (25,0 (16; 50);  $P=0,001$ ) и сердечно-сосудистых (19,0 (13; 44);  $P=0,020$ ) симптомов выше у женщин. Различий по удовлетворенности лечением не выявлено, но при этом и женщины, и мужчины проявляли достаточно сильную неуверенность в эффективности лечебных мероприятий (DMS-2 у мужчин — 49 (41; 61), у женщин — 48 (37; 62)).

В возрастной группе 40 лет и старше в сравнении с группой до 40 лет снижена АВТ (51,0 (47; 52) и 55,0 (51; 60);  $P=0,032$ ), зафиксированы более выраженные психологические (28,0 (19; 62) и 16 (13; 30);  $P=0,041$ ), неврологические (33 (15; 40) и 9 (4; 28);  $P=0,001$ ), офтальмологические (30 (20; 50) и 15 (5; 25);  $P=0,003$ ) и общие симптомы (48 (40; 68) и 72 (60; 80);  $P=0,007$ ) (рис. 3).

Таким образом, у пациентов старше 40 лет преобладают общесоматические симптомы (слабость, недомогание, головокружение, потливость), а также специфические, связанные с СД 1, психологические, неврологические и офтальмологические симптомы.

Для определения особенностей КЖ взрослых с СД 1 в зависимости от длительности и возраста начала за-

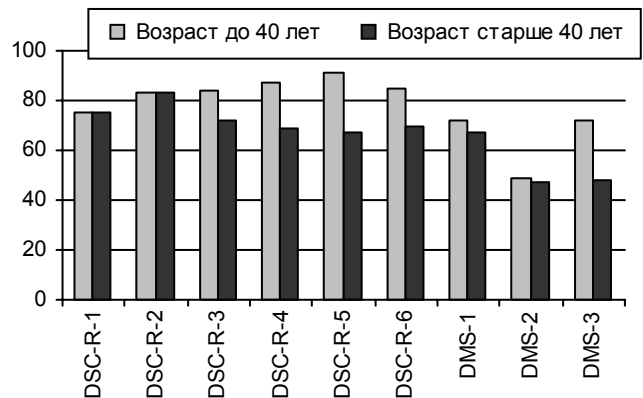


Рис. 3. Показатели КЖ пациентов в зависимости от возраста

болевания исследуемые были разделены на группы с длительностью СД 1 до 10 лет, 10 лет и больше и по дебюту заболевания: в возрасте до 18 лет либо 18 лет и старше (рис. 4, 5). ПБ и удовлетворенность лечением у пациентов не различались в зависимости от длительности СД 1. Однако симптомы психологического (28 (16; 50) и 16 (13; 22);  $P=0,046$ ), сердечно-сосудистого (25 (13; 38) и 13 (6; 19);  $P=0,029$ ), неврологического (30 (10; 50) и 9 (5; 20);  $P=0,005$ ) и офтальмологического (30 (15; 50) и 13 (5; 20);  $P=0,001$ ) характера преобладали и были наиболее выраженными у пациентов с большей длительностью СД 1. У пациентов, возраст которых на начало заболевания был более 18 лет, выявля-

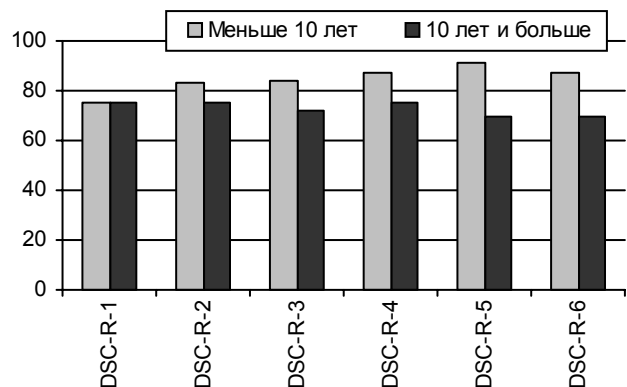


Рис. 4. Показатели КЖ пациентов в зависимости от длительности заболевания

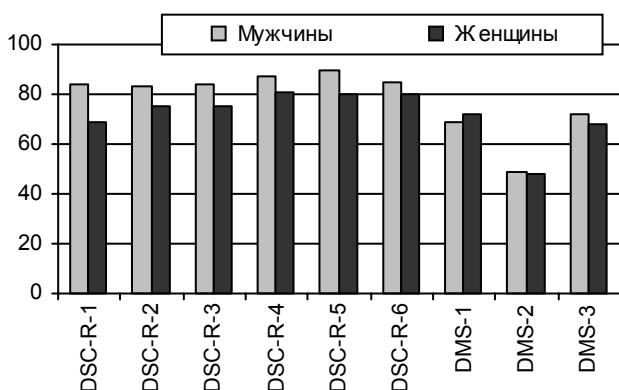


Рис. 2. Показатели КЖ пациентов в зависимости от пола

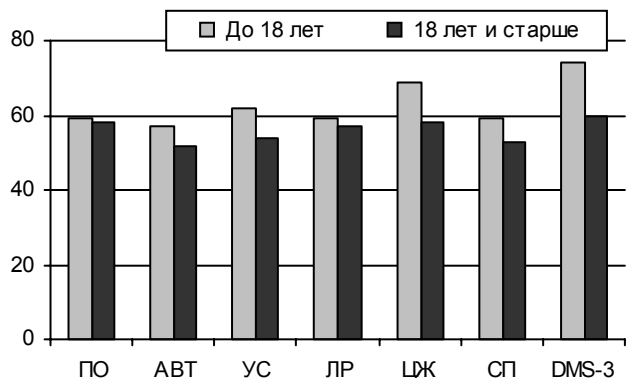


Рис. 5. ПБ и КЖ пациентов в зависимости от возраста, в котором диагностирован СД 1

но снижение ПБ: УС (54,0 (50; 62);  $P=0,016$ ), РЛ (57,0 (49; 62);  $P=0,020$ ), ЦЖ (58,0 (50; 65);  $P=0,011$ ) и СП (53,0 (45; 57);  $P=0,021$ ), а также увеличение симптомов общего недомогания (60,0 (40; 76);  $P=0,046$ ) и не выявлено различий в проявлении специфической диабетической симптоматики.

Итак, с увеличением длительности СД 1 у взрослых пациентов не ухудшается ПБ, однако после 10 лет болезни отмечаются выраженные проявления симптомов диабетических осложнений. Возраст, в котором появились симптомы СД 1, не влияет на выраженность их проявления и удовлетворенность лечением заболевания. У пациентов, заболевших в возрасте старше 18 лет, отмечена психологическая дезадаптация в форме недовольства собой, чувства скуки и незаинтересованности жизнью, отсутствия целей, неспособности и нежелания заниматься повседневными делами, что приводит к снижению социальной активности.

В рамках изучения особенностей КЖ взрослых с СД 1 в зависимости от уровня компенсации проанализировано КЖ на основании показателей самоконтроля, уровня  $HbA_{1c}$ , некоторых социальных факторов. С этой целью были выделены группы с различной частотой самоконтроля (меньше 30, 30 и больше полосок в месяц), гипогликемических состояний (меньше 10, 10 и больше гипогликемий в месяц), возможности самостоятельной коррекции инсулина, уровня  $HbA_{1c}$  ( $HbA_{1c} < 8\%$ ,  $HbA_{1c} \geq 8\%$ ), места проживания (город, сельская местность), трудовой занятости и уровня образования. В результате опроса оказалось, что 23% взрослых пациентов не измеряют уровень гликемии самостоятельно, 42% — реже 30 раз в месяц, только 3 человека — чаще 90 раз в месяц; 21% опрошенных не умеют самостоятельно корректировать дозы инсулина, большинство (85%) фиксируют гипогликемические состояния реже 10 раз в месяц. Не было выявлено различий КЖ у пациентов в зависимости от частоты измерения уровня гликемии. При наличии гипогликемии более выражены общие симптомы недомогания (66,0 (48; 76);  $P=0,044$ ), кардиоваскулярные (19 (13; 38);  $P=0,035$ ) и неврологические (17,5 (8; 37);  $P=0,048$ ) симптомы, характеристики ПБ не изменялись. У пациентов, способных самостоятельно корректировать дозы

инсулина, отмечен более высокий уровень УС (58,0 (53; 67)), чем у пациентов, не владеющих такими навыками (52,0 (47; 57);  $P < 0,05$ ). КЖ пациентов с разной суточной потребностью в инсулине статистически не различалось. Таким образом, наличие способности самостоятельно корректировать дозы инсулина придает пациентам с СД 1 чувство уверенности и компетентности в управлении повседневными делами, позволяет самостоятельно выбирать и создавать условия, удовлетворяющие личностным потребностям и ценностям. Среди пациентов в целом, как и при разделении по полу, не выявлено различий КЖ в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$ . При значении  $HbA_{1c} \geq 8\%$  получены различия по методике DSC-R между мужчинами и женщинами (табл. 1).

У женщин с СД 1 в состоянии декомпенсации выявлены более выраженные проявления симптомов гипергликемии, психологических, кардиоваскулярных и офтальмологических симптомов по сравнению с мужчинами ( $P < 0,05$ ). Корреляционной связи состояния компенсации, уровня самоконтроля с показателями КЖ не получено.

В результате опроса пациентов в зависимости от места их проживания (город, село), уровня образования (среднее, высшее), трудовой занятости (работает, не работает) не выявлено значимых различий показателей КЖ.

При проведении корреляционного анализа показателей КЖ с психологическими характеристиками выявлена отрицательная связь DMS-3, DSC-R-1, DSC-R-2, DSC-R-3 и DSC-R-4 с СП, что свидетельствует о влиянии наличия чувства недомогания, слабости, гипергликемии, гипогликемии, кардиоваскулярных жалоб и психологического дискомфорта на возникновение чувства недовольства самим собой, желания быть другим (табл. 2).

Таблица 1

КЖ взрослых с СД 1 при уровне  $HbA_{1c} \geq 8\%$ 

Показатель	Женщины	Мужчины	P
DSC-R-1	31,0 (25; 56)	19,0 (6; 31)	0,028
DSC-R-2	25,0 (17; 41)	17,0 (0; 25)	0,135
DSC-R-3	25,0 (16; 44)	16,0 (9; 22)	0,022
DSC-R-4	25,0 (13; 38)	13,0 (6; 19)	0,018
DSC-R-5	20,0 (13; 38)	11,5 (8; 33)	0,320
DSC-R-6	25,0 (10; 45)	17,5 (5; 25)	0,042

Таблица 2

## Корреляционные связи показателей КЖ с ШПБ у взрослых с СД 1

Показатель	ПО	АВТ	УС	ЛР	ЦЖ	СП
DSC-R-1	R=-0,198 P=0,159	R=-0,108 P=0,446	R=-0,263 P=0,059	R=-0,069 P=0,627	R=-0,138 P=0,330	R=-0,309 P=0,026
DSC-R-2	R=-0,084 P=0,555	R=-0,011 P=0,939	R=-0,206 P=0,144	R=0,013 P=0,926	R=-0,132 P=0,352	R=-0,336 P=0,015
DSC-R-3	R=-0,179 P=0,204	R=-0,100 P=0,480	R=-0,375 P=0,006	R=-0,129 P=0,361	R=-0,321 P=0,020	R=-0,371 P=0,007
DSC-R-4	R=-0,309 P=0,026	R=-0,123 P=0,384	R=-0,368 P=0,007	R=-0,111 P=0,433	R=-0,271 P=0,052	R=-0,299 P=0,032
DSC-R-5	R=-0,126 P=0,372	R=-0,218 P=0,121	R=-0,216 P=0,124	R=-0,047 P=0,742	R=-0,193 P=0,171	R=-0,260 P=0,062
DSC-R-6	R=-0,223 P=0,112	R=-0,068 P=0,633	R=-0,248 P=0,076	R=-0,035 P=0,807	R=-0,311 P=0,025	R=-0,147 P=0,297
DMS-1	R=-0,015 P=0,919	R=0,396 P=0,004	R=0,322 P=0,020	R=0,252 P=0,071	R=0,241 P=0,085	R=0,271 P=0,052
DMS-2	R=0,224 P=0,110	R=0,249 P=0,076	R=0,315 P=0,023	R=0,389 P=0,004	R=0,351 P=0,011	R=0,466 P=0,001
DMS-3	R=0,002 P=0,990	R=0,255 P=0,068	R=0,317 P=0,022	R=0,017 P=0,907	R=0,199 P=0,158	R=0,339 P=0,014

Выявленная положительная корреляционная связь DMS-1 с АВТ подтверждает позитивное влияние отсутствия сложностей в лечении на независимость, способность противостоять социальному давлению. Отрицательная связь показателей DSC-R-3, DSC-R-4 и положительная DMS-1, DMS-2, DMS-3 с УС характеризуют негативное влияние специфической симптоматики и позитивное влияние отсутствия сложностей лечения и веры в эффективность лечения на умение самому выбирать и создавать условия, удовлетворяющие личностным потребностям и ценностям.

### Выводы

1. Отмечено снижение качества жизни и адаптированное психологическое благополучие у взрослых с СД 1.
2. Снижение качества жизни у взрослых с СД 1 ассоциируется с рядом социальных факторов (женский пол, возраст 40 лет и старше, манифестация заболевания в возрасте старше 18 лет, длительность СД 1 больше 10 лет) и факторов метаболического контроля (отсутствие способности самостоятельной коррекции инсулина, наличие гипогликемических состояний).
3. Отсутствие общей и диабетической симптоматики, сложностей при лечении, позитивное отношение к эффективности лечебных мероприятий улучшают психологическое благополучие взрослых с СД 1.
4. Знание факторов, влияющих на качества жизни, диктует необходимость дифференцированного подхода к социально-психологической реабилитации пациентов с СД 1.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lawrence J. M. et al. // *Pediatrics*.— 2006.— Vol. 117.— P. 1348—1358.
2. Bryden K. S. et al. // *Diabet. Care*.— 2003.— Vol. 26.— P. 1052—1057.
3. Northam E. A. et al. // *Diabet Med*.— 2005.— Vol. 22.— P. 152—157.
4. Goldney R. D. et al. // *Diabet. Care*.— 2004.— Vol. 27.— P. 1066—1070.
5. Anderson R. J. et al. // *Diabet. Care*.— 2001.— Vol. 24.— P. 1069—1078.
6. Groot M. et al. // *Psychosom. Med*.— 2002.— Vol. 63.— P. 619—630.
7. Русаленко М. Г., Цитко Е. В. // *Донозоология*.— СПб., 2009.— С. 137—239.
8. Rusalenko M., Mokhort T. et al. // *Intl Congr. Endocrinology*.— Rio de Janeiro, 2008.— P. 198.
9. Frank S. EMGO Institute Vrije Universities Medical Centre.— Mapi Research Trust, 2002.
10. Русаленко М. Г. и др. // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*.— СПб., 2009. — С. 237—239.

Поступила 09.02.10.

#### PSYCHO-SOCIAL AND MEDICAL COMPONENTS OF QUALITY OF LIFE OF ADULTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

M. G. Rusalenko, T. M. Sharshakova, T. V. Mokhort

*The results of analyzing psychological, social and medical aspects reflecting the quality of life of patients with diabetes mellitus type 1 are presented. A correlation between the quality of life and the metabolic control level, the insulin therapy and some social factors reflecting the subjective assessment of the patient's own health is shown.*

**Key words:** psychological, social and medical aspects, the quality of life, diabetes mellitus type 1.



## Книги наших авторов

Издательством "Адукацыя і выхаванне" выпущено в свет (тираж 500 экз.) и поступило в продажу справочное пособие "Физиологические значения лабораторных тестов у населения Республики Беларусь".

В пособии впервые обобщены результаты биохимических исследований сыворотки крови у 35 000 практически здоровых жителей северо-восточного региона Беларуси. Приводимые в нем биохимические лабораторные показатели могут считаться эталонными значениями нормы для населения этого региона и республики в целом.

Предназначено пособие для сотрудников клинико-диагностических лабораторий, а также всех врачей, интересующихся оценкой результатов лабораторного исследования.



А. М. ПРИСТРОМ, Т. А. РУЦКАЯ

## СТРАНИЦЫ БЕЛОРУССКОЙ КАРДИОЛОГИИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

*Представлена история создания кафедры кардиологии БелМАПО. Перечислены основные направления ее развития, названы главные участники научных исследований, проводившихся ранее и выполняемых в настоящее время.*

**Ключевые слова:** история, кафедра кардиологии, научные исследования.

*История есть неизбежная колея, по которой движется какой-то бы ни было научный или общественный прогресс. Это прошлое, но оно очень важно, чтобы понимать настоящее*

**Д. И. Менделеев**

В белорусской медицине яркой звездой светится ее важнейшая составляющая часть — кардиология. И то место, которое она занимает сегодня, не в последнюю очередь связано с деятельностью кафедры кардиологии и ревматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО). Источком ее коллектива, клинических и научных традиций была кафедра терапии, одна из старейших этого учреждения, которой в 1944—1948 гг. руководил заслуженный деятель науки БССР, академик Б. И. Трусевич, затем в 1948—1970 гг. — заслуженный деятель науки БССР, профессор А. Д. Аденский-Пинчук. В январе 1978 г. при непосредственном и активном участии академика А. В. Руцкого, бывшего в то время ректором, кафедра терапии была преобразована в кафедру кардиологии и функциональной диагностики, а в январе 1980 г. появилась самостоятельная кафедра кардиологии. В 1999 г. она реструктуризирована в кафедру кардиологии с курсом ревматологии, а в 2002 г. — в кафедру кардиологии и ревматологии. С 1970 по 1991 г. кафедру возглавлял профессор В. В. Горбачев, с 1991 по 2008 г. — профессор А. Г. Мрочек, известные кардиологи нашей страны, много сил отдавшие формированию замечательного коллектива единомышленников. С 2008 г. кафедрой руководит доктор медицинских наук А. М. Пристром.

Создание кафедры кардиологии на рубеже 70—80 гг. XX века стало частью организуемой в СССР специализированной службы по оказанию помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией. Актуальность создания структурированной службы кардиологической помощи населению становилась в то время все более очевидной и, к сожалению, не уменьшилась к настоящему. Рост сердечно-сосудистых заболеваний и связанное с этим увеличение экономических потерь постоянно требуют совершенствования и перестройки последипломной подготовки врачебных кадров, расширения научных исследований в этой области и, главное, оперативного внедрения мировых достижений в

практическую работу. Хорошая теоретическая подготовка врачей, владение современными, быстро развивающимися диагностическими и лечебными технологиями — основная цель работы крупнейшего высшего учреждения образования Республики Беларусь — БелМАПО (ранее Белорусский государственный орден Трудового Красного Знамени институт усовершенствования врачей). И осуществляют эту ответственную миссию в том числе и специалисты, которые на протяжении нескольких десятилетий плодотворно трудились на кафедре кардиологии и ревматологии этого учреждения.

Рассказывая об интересном пути кафедры, нельзя не вспомнить тех, кто в разные годы работал в коллективе, создавая ему заслуженный авторитет и уважение в широких медицинских кругах. В конце 70-х годов XX века под руководством профессора В. В. Горбачева работали доценты И. Н. Броневец, В. Н. Захаров, А. Я. Резник, ассистенты Г. А. Вечерский, В. И. Ветохин, Л. Г. Баранов, И. Ф. Калинина, П. М. Кажуро, М. С. Пристром, Р. А. Новикова. В начале 80-х годов с практической работы пришли молодые преподаватели А. Г. Мрочек, В. П. Сытый, В. С. Одинец, Т. Д. Тябут, А. В. Хапалюк. В 90-е годы на смену ряду сотрудников, которые перешли работать в другие подразделения БелГИУВа, на кафедру были зачислены ассистенты И. Э. Адзерихо, А. Г. Булгак, И. Л. Полонецкий, А. М. Пристром, Т. А. Руцкая. С начала XXI столетия продолжался приток в коллектив новых кадров. На кафедру пришли доценты А. Е. Буглова, Э. В. Руденко, Д. Б. Гончарик, ассистенты В. И. Стельмашок, В. И. Цыкунова, А. Р. Часнойть. В настоящее время в коллективе трудятся А. М. Пристром, профессора Т. Д. Тябут, Э. В. Руденко, доценты А. Е. Буглова, Т. А. Руцкая, ассистенты М. М. Михно, С. М. Рачок, Е. В. Руденко, Е. А. Сукало. Не следует забывать и о сотрудниках, которые, работая в разное время лаборантами кафедры, оказывают, пусть не слишком заметную, но такую необходимую помощь в каждодневной педагогической и научной работе коллектива: Н. И. Гуринович, М. А. Захаревский, Л. Б. Коростелева, Ж. А. Неверко, Н. А. Сороко, Н. И. Шпрейреген, Т. И. Чашинская.

На протяжении всего периода существования кафедры ее сотрудники активно участвовали в процессе совершенствования организации практического здравоохранения, медицинской науки, подготовки высококвалифицированных кадров нашей страны. В разное время они были востребованы как высококвалифицированные профессионалы в ином качестве. Профессор В. В. Горбачев работал проректором по научной работе БелГИУВа (1972—1984), профессор А. Г. Мрочек — проректором по аттестационной (1993—1995), а затем по учебной (1995—1996) работе, в 1996—1998 гг. он руководил НИКИ радиационной медицины и эндокринологии, с 1998 по 2004 г. был ректором БелМАПО, а в 2008 г. назначен директором РНПЦ «Кардиология», с 2009 г. — академик-секретарь отделения медицинских наук НАН Беларуси. С 2008 г. он являл-



ся главным кардиологом Республики Беларусь, руководителем Республиканской программы «Кардиология», с 2009 г. — заместителем председателя координационного совета по Государственной комплексной целевой научно-технической программе «Здоровье». В 1980 г. в БелГИУВе образованы самостоятельные кафедры: гастроэнтерологии, которой стал заведовать профессор И. Н. Броневец (до 2000 г.), и функциональной диагностики, которую возглавлял до 2000 г. профессор Г. А. Вечерский, занимавший также должности главного гериатра (1982—1992), главного специалиста по функциональной диагностике (1992—1996) МЗ РБ, сейчас они профессора этих кафедр. Профессор Г. А. Вечерский в 1990—1995 гг. избирался народным депутатом Верховного Совета республики. На кафедру скорой медицинской помощи в 1980 г. перешел доцент Л. Г. Баранов и в 1989 г. возглавил ее. Профессор В. П. Сытый в 1990—1999 гг. работал главным терапевтом, а с 1997 по 2004 г. — главным гериатром МЗ РБ. В 1998 г. стал заведовать кафедрой гериатрии и геронтологии БелГИУВа, а с 2003 г. заведует кафедрой основ медицинских знаний БелГПУ им. М. Танка, а также является профессором 3-й кафедры внутренних болезней БГМУ (с 2008 г.). Заслуженный деятель науки РБ (2008), профессор М. С. Пристром перешел на кафедру терапии БелМАПО в 1991 г., а затем в 1998 г. возглавил ее; был главным гериатром МЗ РБ с 1990 по 1997 г. Профессор Т. Д. Тябут с 1999 по 2002 г. руководила самостоятельным курсом ревматологии на кафедре кардиологии. В 1996—2001 гг. она успешно работала как главный кардиолог горздрава, была главным терапевтом МЗ РБ и председателем аттестационной комиссии по терапии МЗ РБ (2001—2002), ученым секретарем (2006—2009), с 2006 г. — членом экспертного совета по здравоохранению при Государственном комитете по науке и технике, а с 2009 г. — председателем экспертного совета ВАК РБ. Доцент А. Е. Буглова с 1999 по 2005 г. — главный ревматолог горздрава. Доцент Т. А. Руцкая с 2003 по 2008 г. работала заведующей инфарктным отделением 1-й городской клинической больницы Минска. С 2010 г. она является проректором по лечебной работе БелМАПО. На кафедру клинической фармакологии и терапии в 1989 г. перешел доцент В. С. Одинец, где работает до настоящего времени, в 2000 г. — профессор В. В. Хапалук, который возглавлял ее с 2003 по 2008 г. Профессор Э. В. Руденко — руководитель Городского центра профилактики остеопороза с 2007 г., а также председатель БОО «Победим остеопороз вместе». Профессор И. Э. Адзерихо с 2004 по 2008 г. руководил РНПЦ «Кардиология», сейчас работает на кафедре клинической фармакологии и терапии БелМАПО. Профессор А. Г. Булагк возглавлял кафедру функциональной диагностики с 2000 по 2008 г., в настоящее время — заместитель директора РНПЦ «Кардиология», главный специалист МЗ РБ по функциональной диагностике. Доцент Д. Б. Гончарик — заведующий лабораторией нарушений сердечного ритма, канд. мед. наук В. И. Стельмашок и А. Р. Часнойть — ведущие научные сотрудники РНПЦ «Кардиология».

Преподаватели кафедры кардиологии и ревматологии постоянно участвуют в работе экспертных советов,

проблемных комиссий, советов по защите диссертаций, редакционных коллегий медицинских журналов «Здравоохранение», «Медицинские новости», «Рецепт», «Медицина», «Лечебное дело», «ARS Medica», «Остеопороз» (Украина) и др., являются членами различных всемирных, европейских, республиканских медицинских обществ и других общественных организаций.

Большой требовательностью к качеству педагогической работы по повышению квалификации и переподготовке врачей кафедра кардиологии и ревматологии отличалась всегда. Разрабатываются и постоянно совершенствуются учебные программы курсов повышения квалификации и переподготовки, квалификационные тесты. При обучении врачей должное внимание уделяется практическим навыкам по клиническому и инструментальному обследованию и лечению кардиологических больных. Изложение современных мировых научных достижений проводится с позиций доказательной медицины, с учетом всей сложности и противоречивости состояния проблем кардиологии и ревматологии. Проводились и проводятся 3- и 4-месячные курсы переподготовки по кардиологии и ревматологии, 1-, 2-месячные, а также 2-недельные курсы повышения квалификации врачей. Неизменно востребованы курсы повышения квалификации врачей: «Клинико-инструментальная диагностика в кардиологии», «Диагностика и лечение ИБС, АГ и аритмий», «Нарушения ритма и проводимости», «Клиническая фармакология в кардиологии», «Поражение сердечно-сосудистой системы при экстракардиальной патологии», «Болезни эндо-, мио-, перикарда», «Чреспищеводная электрокардиостимуляция», «Остеопороз и дегенеративные заболевания костно-суставной системы», «Диффузные болезни соединительной ткани и системные васкулиты», «Клиническая артрология», «Ревматические и неревматические болезни сердца», «Болевые синдромы в ревматологии» и другие.

В 70—90 гг. прошлого столетия и в начале нынешнего широко практиковались выездные курсы повышения квалификации врачей в различных городах республики: Бресте, Гродно, Гомеле, Могилеве, Витебске, Пинске, Бобруйске, что позволяло интенсифицировать процесс совершенствования профессиональной подготовки специалистов практического здравоохранения. Представляется актуальным и в наши дни вернуться к такой рациональной форме подготовки кадров. Сотрудники кафедры выезжали также в регионы бывшего СССР: в Челябинск (1979), Анапу (1984), Железноводск (1988), Туапсе (1996, 1998), что подтверждает авторитет белорусской школы подготовки кардиологов и ревматологов. За три десятилетия на кафедре прошли обучение более 10 000 врачей из разных регионов СССР и нашей республики.

Немало врачей стремилось пройти последипломную профессиональную подготовку на кафедре по программам очной и заочной клинической ординатуры. За годы существования кафедры подготовлено 99 специалистов, работающих главными врачами, заведующими отделений, преподавателями, квалифицированными кардиологами в медицинских учреждениях нашей страны. Успешно окончили аспирантуру 12 человек. В ординатуре и аспирантуре на кафедре обучались 32 ино-

странных специалиста из Армении, России, Украины, Китая, Палестины, Ирана, Ливана, Сирии, Индии и других стран, куда они увезли опыт белорусской медицины. Мировоззренческой основой педагогов кафедры кардиологии и ревматологии всегда будут слова выдающегося терапевта М. Я. Мудрова: «Нет врачей, окончивших свою науку».

Особое место в деятельности кафедры кардиологии и ревматологии занимает научно-исследовательская работа. Выдающийся патофизиолог А. А. Богомолец писал: «Разработать новые пути и новые цели... нельзя не только руками, но часто и разумом одного... человека: необходимы сотрудники». Исследования, проводимые сотрудниками кафедры, аспирантами, соискателями, всегда были актуальны для своего времени, подтверждали и в дальнейшем свою перспективность, своевременность и оригинальность, оказывались в русле мировых научных направлений.

В 70—80-е годы прошлого столетия активно изучались вопросы патогенеза атеросклероза и ИБС, в частности роль функционального состояния нейрогормонально-метаболических регуляторных систем при этих заболеваниях. Изучались особенности формирования дислипидемии, значение гиперинсулинемии, гиперренинемии, тиреоидной недостаточности, гипергликемии, нарушений электролитного баланса при различных формах ИБС, в разных возрастных группах. Получены данные о роли нейрогуморальных и электролитных нарушений как в пусковых механизмах, так и в отражении тяжести проявлений и течения ИБС. Была предложена лабораторная оценка функционального состояния нейрогормональных систем с помощью фармакологических нагрузок, схема функциональной дезинтеграции гормональных систем в процессе развития атеросклероза и ИБС. Изучались механизмы действия лекарственных препаратов на процессы атерогенеза, липидного обмена (Л. Г. Баранов, 1975; Г. А. Вечерский, 1979; И. Б. Лившиц, 1982; А. Г. Мрочек, 1981; А. М. Пристром, 1989). Значительная работа была выполнена по комплексной оценке метаболических факторов атеросклероза, гемодинамических сдвигов, сущности кардиального синдрома при заболеваниях желчевыводящих путей и печени, предложена схема патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при этой патологии (И. Н. Броневец, 1981).

Ряд исследований был посвящен важной проблеме взаимоотношений нейроэндокринных и гемореологических нарушений, их роли в атеротромбогенезе. Углубленно изучались липидный, жирнокислотный, гормональный состав плазмы, форменных элементов крови, их агрегационная активность, простагландинсинтезирующая функция тромбоцитов. Впервые (в СССР) была изучена простагландинсинтезирующая активность сосудистой стенки при атеросклерозе и факторы, на нее влияющие, выяснено участие тромбоцитов в генезе коронарного приступа. Изучались механизмы влияния на процессы атеротромбогенеза, изменение гемодинамики при нагрузочных и медикаментозных пробах вазоактивных простагландинов, циклических нуклеотидов тромбоцитов. Результаты исследования позволили трактовать изменения в системе гемостаза при ИБС как латентный, хронически протека-

ющий синдром ДВС крови, показано положительное влияние ряда препаратов на коррекцию нарушений гемостаза. Предложен ряд лабораторных методов и устройств для диагностики атеросклероза и оценки функциональных свойств клеток крови при данной патологии (А. В. Хапалюк, 1981; Т. Д. Тябут, 1985; А. Г. Мрочек, 1988; Т. А. Руцкая, 1988; Л. Б. Коростелева, 1996; П. Н. Михалевич, 1996). Изучались особенности гормональных и электролитных нарушений при гипертонической болезни у лиц с алиментарно-конституциональным ожирением, центральной и региональной гемодинамики и положительное влияние при этой патологии разгрузочно-диетической терапии (В. С. Одинец, 1986; В. И. Васнев, 1986). Исследование диагностической значимости в оценке кардиогемодинамики функциональных и нагрузочных методов исследования с уточнением показаний к их применению являлось одним из научных направлений кафедры (В. П. Сытый, 1979; Б. Г. Марчук, 1990; И. Х. Хашем, 1990).

В 90-е годы XX века сотрудники кафедры расширили сферу своих научных изысканий. Приоритетным явилось изучение механизмов реализации воздействия на миокард и сердечно-сосудистую систему в целом, на гемодинамику, гормональные системы, функцию проводящей системы, течение ИБС, теоретическое и практическое обоснование применения ультразвука в терапии ИБС, предложен ряд устройств для выполнения чреспищеводных лечебных и диагностических процедур (А. Г. Булгак, 1990; Э. В. Руденко, 1992; В. П. Сытый, 1993). Изучались особенности воздействия гальванического тока на миокард в эксперименте, а также возможности его применения в лечебных целях путем оценки воздействия на электрофизиологические параметры сердца (И. Э. Адзериho, 1992; Л. Л. Фалевич, 1994). Оригинальным оказалось выполненное на кафедре исследование, посвященное вопросам морфолипидных, морфогормональных и морфоиммунологических взаимоотношений при хронической ИБС, имеющим значение и в отборе групп риска (А. В. Хапалюк, 1996).

Большую научную и практическую значимость имеют работы, посвященные актуальнейшей кардиологической проблеме — фибрилляции предсердий. Была проведена глубокая клиническая и инструментальная оценка функционального состояния миокарда, толерантности к физической нагрузке, риска тромбообразования, прогноза при различных формах и течении фибрилляции предсердий, даны рекомендации по лечению, реабилитации и другим аспектам (А. М. Пристром, 1998; В. Ю. Дуда, 2000; А. Г. Булгак, 2003).

Изучение эндокринной патологии в аспекте ее влияния на сердечно-сосудистую систему всегда представляет интерес для кардиологов. Изучаются особенности кислородтранспортной функции крови и ее роль в патогенезе при сахарном диабете (СД), а также при заболеваниях щитовидной железы, особенности развития и гетерогенности диабетической и тиреоидной сердечно-сосудистой автономной вегетативной нейропатии, вовлечение в эти процессы дисбаланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Изучена информативность и алгоритм рационального применения инструментальных

методов диагностики, определена значимость показателей электрической активности миокарда как факторов риска внезапной сердечной смерти, установлены особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов и предложен алгоритм оценки вероятности его наличия у больных ИБС и СД. Изучены особенности развития аутоиммунных поражений щитовидной железы (Л. И. Данилова, 1999; Ю. М. Громова, 2000; Д. Б. Гончарик, 2000; А. Р. Часнойть, 2003; С. Н. Артишевский, 2004; Е. А. Сукало, 2009). Была проведена работа по изучению значимости биохимических маркеров и показателей электрической активности миокарда в оценке неблагоприятного прогноза при остром инфаркте миокарда (С. В. Самоходкина 2002; Х. М. А. Массад, 2005).

Одним из научных направлений, разрабатываемых на кафедре, является комплексное изучение психосоматических взаимосвязей при терапевтической патологии. Изучаются личностные, когнитивные особенности, факторы формирования хронического психоэмоционального стресса, роль нейрогормональных изменений в его развитии, методы коррекции психосоматических нарушений. Предложены алгоритмы диагностики психологического состояния, оценки качества жизни, программа интегративной психотерапии у пациентов с различными формами ИБС, АГ, а также сопутствующей патологией (Н. П. Олиферко, 1994; Т. Д. Тябут, 1999; Л. Ю. Ушакова, 2004; А. Д. Гулякевич, 2008; О. П. Дорожкина, 2008). Проведено исследование социопсихосоматических факторов, влияющих на обращаемость за медицинской помощью больных инфарктом миокарда (Т. А. Шевчук, 2003).

На рубеже XX—XXI веков на кафедре сформировались новые научные направления, прежде всего связанные с развитием интервенционной кардиологии. В этой области проводятся фундаментальные исследования по решению актуальнейших задач коррекции острой коронарной патологии путем восстановления проходимости пораженных сосудов различными методами. Для разработки оптимальных технологий реканализации сосудов при артериальных тромбозах изучаются особенности внутрисосудистого ультразвукового тромболитического, интенсификации под его влиянием фибринолиза, параметры первичного и вторичного гемостаза, в том числе и в присутствии тромболитических средств, влияние этого воздействия на сосудистую стенку, режимы ультразвукового воздействия с учетом как благоприятных, так и негативных влияний, эффективность эндоваскулярного восстановления проходимости сосудов при хронических окклюзиях с использованием различных ультразвуковых волноводов. В результате предложена лечебная технология и создан комплекс оборудования для ультразвукового тромболитического в сочетании с последующим стентированием у больных с окклюзией артерий нижних конечностей (В. И. Стельмашок, 2002; И. Э. Адзериho, 2005; Тун Цзяй, 2005; С. М. Рачок, 2006; М. М. Михно, 2008). Пионерской явилась разработка и изучение технических характеристик оригинальной модели проволочного стента BY-S-Stent и влияние его на сосудистую стенку и гемостаз при испытании *in vitro* (В. А. Герасевич, 2003), предложен комплекс критериев оценки эффективности

стентирования при лечении одно- и многососудистых стенозов с использованием стентов с лекарственным покрытием и без него (А. С. Постоляко, 2005). Изучались в эксперименте механизмы необратимых реперфузионных повреждений миокарда при восстановлении кровотока, а также пути их коррекции (А. Г. Булгак, 2005). Оценена значимость своевременного подбора параметров кардиостимуляции для улучшения клинического состояния больных с имплантированными искусственными водителями ритма (Н. В. Василевич, 2004).

Новым актуальным для практического здравоохранения направлением научных исследований на кафедре явилось изучение патогенетических особенностей различных типов артериальной гипертензии у беременных, выявление факторов риска развития гестационных и перинатальных осложнений и предложение схем коррекции этой патологии для улучшения исходов беременности (А. М. Пристром, 2009).

Развиваются различные научные направления в ревматологии. Изучались противоречивые влияния НПВС на гормонально-иммунологический статус при остеоартрозе, психосоматические особенности, качество жизни и алгоритм их коррекции при ревматоидном артрите (Э. А. Михневич, 1993; Г. А. Бабак, 2004). Предметом больших исследований стали механизмы развития остеопоротического процесса, роль гормональных и других факторов в формировании плотности костной массы у различных групп населения Беларуси, оценка диагностических и лечебных возможностей при остеопорозе (Э. В. Руденко, 2003; Г. Н. Романов, 2009; Е. В. Руденко, 2009).

Названы лишь те исследования, которые к настоящему времени успешно реализовались защитами 13 докторских и 51 кандидатской диссертаций. Справедливы слова великого В. М. Бехтерева: «Чем шире круг лиц, занятых разрешением научных задач, связанных одной общей целью, тем интенсивнее и продуктивнее идет работа, тем плодотворнее должны быть ее результаты». Следует отметить, что подавляющее большинство научных разработок проводились под руководством профессоров В. В. Горбачева и А. Г. Мрочка. Признанием их научных заслуг стало присвоение В. В. Горбачеву в 1991 г. звания «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь» и избрание А. Г. Мрочка в 1998 г. академиком Белорусской медицинской академии, в 2004 г. — членом-корреспондентом, а в 2009 г. — академиком НАН Беларуси.

Сотрудники кафедры никогда не жалели времени на подготовку монографических трудов, учебных пособий, в которых обобщали современный уровень кардиологических знаний для быстрого их внедрения в терапевтическую практику. Хотелось бы перечислить ряд из них: «Трудности и ошибки диагностики некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы» (1978), «Диагностическая чреспищеводная электрокардиостимуляция» (1989), «Лечение нарушений ритма и проводимости у больных ИБС» (1989), «Диагностика кардиологических заболеваний» (1990), «Дислипидемии» (1996), «Недостаточность кровообращения» (1999), «Атеросклероз и радиация» (1999), «Профилактика преждевременной и внезапной смерти» (2000), «Беременность и пороки

сердца» (2001), «Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика» (2001), «Витамины, микро- и макроэлементы» (2003), «Атеросклеротическая болезнь» (2003), «Психосоматические проблемы ишемической болезни сердца» (2004), «Артериальная гипертензия» (2004), «Медикаментозная и немедикаментозная коррекция артериальной гипертензии у беременных» (2004), «Интервенционная кардиология: что мы знаем о ней» (2004), «Некоронарогенные поражения миокарда» (2004), «Алгоритм оказания неотложной помощи пациентам с фибрилляцией желудочков» (2005), «Пролабирование митрального клапана» (2005), «Ведение пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий» (2007), «Артериальная гипертензия беременных» (2008), «Ишемическая болезнь сердца» (2008), «Перикардиты» (2009). Широкую популярность среди врачей получили руководства «Практическая кардиология» в 2 томах (1997) и «Клиническая кардиология» (2007). Сотрудники кафедры приняли участие в написании книг: «Справочник врача общей практики» в 2 томах (1995), «Лечение внутренних болезней» (1997), «Практическое руководство по общеврачебной семейной практике» (2003), «Беременность и роды у женщин с заболеваниями сердца» (2004). Эпиграфом ко всем этим изданиям могут стать слова А. С. Пушкина: «Учись... школа нам сокращает опыты быстротекущей жизни...».

Вне отрыва от педагогической и научной деятельности преподаватели кафедры серьезно занимаются консультативной работой в тех лечебных учреждениях, которые были ее клиническими базами, а это до 1986 г. — Минская областная ордена Трудового Красного Знамени клиническая больница, в 1986—1988 гг. — 10-я городская клиническая больница Минска, а с 1988 г. — 1-я городская клиническая больница Минска. В клиниках при непосредственном участии преподавателей кафедры активно внедрялись современные для своего этапа развития кардиологии лечебно-диагностические технологии, которыми всегда на высоком профессиональном уровне владели преподаватели кафедры, — функциональные тесты (велозергометрия, тредмил-тест, фармакологические), оценка центральной гемодинамики, программируемая диагностическая и лечебная чреспищеводная электрокардиостимуляция, ультразвуковое, в том числе чреспищеводное, исследование сердца, суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, методики интервенционной кардиологии, контроль работы и перепрограммирование электрокардиостимуляторов, ультразвуковая и рентгеновская абсорбционная денсито-

метрия, ультразвуковое исследование суставов, диагностический и лечебный артроцентез и др. При инициативном участии коллектива кафедры создавались организационные структуры в системе здравоохранения Минска для улучшения качества оказания специализированной помощи населению, внедрения в широкую практику инновационных медицинских технологий. Так, под руководством профессора А. Г. Мрочка в 90-е годы XX века был создан и плодотворно работал Республиканский центр электрофизиологических исследований сердца, а с 2006 г. — Городской центр интервенционной кардиологии. В 2007 г. при активном участии профессора Э. В. Руденко был организован Городской центр профилактики остеопороза. Преподаватели кафедры осуществляют сотни консультативных выездов в самые различные уголки республики, где оказывают конкретную профессиональную помощь своим коллегам в лечении пациентов со сложной сердечно-сосудистой патологией. Сотрудниками кафедры проводится работа по реализации Республиканской программы демографической безопасности РБ на 2007—2010 гг., экспертизе и реализации различных республиканских программ по кардиологии и ревматологии. Известно и участие преподавателей кафедры в пропаганде и формировании здорового образа жизни населения республики — многочисленные выступления по белорусскому телевидению, на радио, в периодической печати с освещением достижений белорусской медицины, вопросов профилактики заболеваний.

Вспоминая факты еще недалекого прошлого, не давая им кануть в небытие, отдавая этому прошлому должное место в нашей профессиональной истории, старшее поколение передает эстафету преданности своей профессии молодому. И кардиология ждет это молодое поколение, нестрашащееся трудностей и жертвенности. Закончить этот исторический очерк стоит словами Г. Селье: «Ни один ученый не появляется спонтанно, без предшественников. Творческий потенциал лучше всего развивается там, где существует подлинное уважение к творчеству».

*Поступила 21.12.09.*

#### **PAGES OF HISTORY OF BELARUS CARDIOLOGY**

**A. M. Pristrom, T. A. Rutszkaya**

*The history of establishing cardiology in the Republic of Belarus is presented. The main directions of its development are stated, the major participants in the scientific studies having been performed before and are being realized nowadays are named.*

**Key words:** *history, cardiology, scientific studies.*

Ю. Н. КНЯЗЕВ, В. В. БЕЛОГУРОВ

## СТАНОВЛЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В БОБРУЙСКОМ УЕЗДЕ МИНСКОЙ ГУБЕРНИИ

Бобруйская центральная больница,  
Бобруйская городская больница СМП

*В статье представлена история становления врачебно-хирургической помощи населению Белоруссии, большую роль в котором сыграл В. О. Морзон.*

**Ключевые слова:** история, хирургическая помощь.

В 2010 г. медицинская общественность Могилевской области будет отмечать 200-летие организации здравоохранения Бобруйска и 124-летие со дня образования врачебного общества. Из когорты бобруйских врачей вышли будущие ученые, возглавившие научные школы Белоруссии и России. Среди них видное место занимает земский врач Владимир Осипович Морзон (1881—1954). В Бобруйской земской, а затем уездной больнице В. О. Морзон проработал с 1913 по 1934 г. С 1932 по 1934 г., уже в звании доцента, он возглавил филиал Минского института усовершенствования врачей, созданный для подготовки молодых хирургов на базе Бобруйской больницы. Жители Бобруйска по праву считают В. О. Морзона отцом хирургической службы и до сих пор называют городскую больницу скорой медицинской помощи «морзоновкой». В его честь в 1973 г. на здании приемного отделения была установлена мемориальная доска.

Оказание врачебно-хирургической помощи населению Белоруссии зарождается в начале XIX в., когда при Врачебных управах были введены должности хирургов, или, как тогда называли, операторов, которым после сдачи специального экзамена при медицинском факультете Петербургского университета разрешалось заниматься оказанием хирургической помощи. Во вто-

рой половине XIX века в России уже насчитывалось 40 хирургических клиник, которые успешно готовили квалифицированных хирургов. Это позволило упразднить должность оператора во Врачебных управах (1870) уездных больниц [10].

В 1896 г. была проведена первая операция по поводу ущемленной грыжи, а в 1901 г. впервые стал обсуждаться вопрос о целесообразности оперативного вмешательства при аппендиците в острой стадии. Только в 1903 г. в Могилеве была проведена первая в Белоруссии аппендэктомия по поводу острого аппендицита [8].

До приезда в Бобруйскую уездную больницу В. О. Морзона (1913) лапаротомии, аппендэктомии, грыжесечения не проводили [2, 7]. После Октябрьской революции 1917 г. заведующим хирургическим отделением Бобруйской советской больницы был назначен В. О. Морзон. В отчете за 1925 г. в хирургическом отделении фактически работало 60 коек вместо 45 штатных. В отделении работало 2 врача-хирурга. За 5 лет (1924—1928) в отделении было проведено 719 аппендэктомий, 102 лапаротомии с целью удаления кисты яичника, 52 гастроэнтеростомии, 46 операций по поводу заболеваний органов мочевой системы, 31 — по поводу заболеваний печени и желчного пузыря и 12 — по поводу зоба [7, 10].

К 1929 г. в лечебных учреждениях республики имелось 950 хирургических коек (в дореволюционной Белоруссии — 275), в том числе в городских больницах — 568, в районных — 382. К этому времени в 32,5% случаев хирургическую помощь оказывали хирурги высокой квалификации. Это послужило поводом для организации специализированной хирургической помощи (травматология и ортопедия, онкология и урология), а также способствовало увеличению количества хирургических кабинетов в общих амбулаториях [10].

Врачебные общества в Белоруссии возникли одновременно с наиболее ранними обществами России. В уездных городах врачебные общества появились в начале XX в. Деятельность Бобруйского врачебного общества относится к 1886 г., когда на должность председателя был избран статский надворный советник, военврач, руководитель еврейской общинной больницы И. С. Файертаг. На заседаниях общества рассматрива-



Владимир Осипович Морзон, 1913 г.



Доктор Морзон с дочкой Зинаидой (верхний ряд слева). Фото 1929 г.

лись вопросы улучшения медико-санитарного дела, высказывались оригинальные мысли по поводу борьбы с эпидемическими болезнями, новые идеи о их сущности, особенностях течения и мерах по их устранению.

В феврале 1911 г. на заседании общества был заслушан доклад военного врача А. И. Лазаревича «О целях и задачах Всероссийской лиги по борьбе с туберкулезом». Через год на пожертвования граждан в Лагерной Слободке была открыта дача-колония для бесплатного содержания и лечения туберкулезных больных. После смерти И. С. Файертага (1912) председателем Бобруйского общества врачей был избран врач А. А. Паперно, известный акушер-гинеколог, который с 1921 по 1922 г. был первым редактором Белорусского медицинского журнала «Бобруйские медицинские известия». Журнал выходил до 1924 г. [1, 2].

В. О. Морзон писал в своих воспоминаниях: «В то время (1913) городская земская больница Бобруйска имела 40 коек, была бедно оборудована и располагалась в старом здании. Больных было мало, в день амбулаторно принимали по 20—40 человек. Хирургической помощи никакой не оказывали. При необходимости хирургического вмешательства больные горожане были вынуждены ехать в Минск, а селяне с ущемленными грыжами и другими болезнями, лечение которых требовало хирургического вмешательства, несмотря на консервативное лечение, умирали в больнице. Лечение больных в земской больнице занимались фельдшера, а земский доктор заезжал в больницу на 15—30 мин. При переезде в город я начал налаживать хирургическую работу — завел при больнице виварий и начал производить операции на собаках и трупах умерших, совершенствуя хирургическую технику» [1, 3, 7].

В 1914 г. В. О. Морзон был направлен на курсы усовершенствования в Петроград, где провел 5 мес. Вот как он описывает эти события в своих воспоминаниях: «После приезда в Бобруйск из Глуской земской больницы, в 1914 г. я поехал в научную командировку в Петроград. Там я прошел курс по хирургии у профессора Валя, курс урологии и оперативной хирургии у профессора П. Н. Петрова, курсы по акушерству и гинекологии у профессора Отта, курс по глазным болезням у профессора Долганова, по внутренним болезням у профессора Явейна и курс по рентгенологии у профессора Яновского. По хирургии я ничего нового для себя не получил, но заметил свои прогreshности в работе и работе других, у кого учился.

Помню один поучительный случай в клинике. Больная — девушка 18 лет, поступила с симптомами острого аппендицита. Заболела два дня тому назад. На операции никаких воспалительных явлений со стороны слепого отростка не нашли. После длительных поисков в подвздошной ямке обнаружили припухлость. После ее вскрытия — хлынул гной. В результате развился разлитой перитонит, приведший больную к смерти. Этот случай помог мне в будущем спасти не одного больного путем разреза параллельно пупартовой связке с отслойкой брюшины.

Еще подобный случай: больной был прооперирован, но после операции на протяжении 9 месяцев у него оставался незаживающий свищ. Оперировал его местный хирург-профессор. Разрез был сделан не по свищу, а в стороне. В дальнейшем для того, чтобы подойти к месту свища, пришлось разъединять спайки, что привело к

инфицированию гноем окружающих тканей и париетальной брюшины. Гнойное воспаление образовалось вокруг культи аппендикса с развитием грибовидных грануляций, переходящих на стенку слепой кишки. А это значило, что во время первичного наложения кистевого шва культа аппендикса ускользнула, что и привело к таким последствиям. Через 8 дней после второй операции больной умер от перитонита. Я высказал профессору свое мнение, что если нельзя удалить стенку свищевого хода в целом, то все-таки надо идти по свищевому ходу к его основанию. Однако он на меня обиделся.

Третий случай — удаление матки через влагалище. У больной была диагностирована межмышечная миома матки. Опухоль была удалена путем кускования. В боковые своды были введены тампоны, но по ходу операции возникло массивное кровотечение. В результате, вслед за опухолью, пришлось удалить и матку.

Мне приходилось производить удаление поврежденной почки у девочки, упавшей с дерева. По урологии я получил хорошую практику и стал лучше разбираться в картине стенок мочевого пузыря. Овладел цистоскопическими исследованиями мочеточников и уретры с помощью цистоскопа, который и привез с собой в Бобруйск.

По глазным болезням мне пришлось видеть много операций. Глазной врач Ф. А. Корольков был приглашен мною для работы в Бобруйской земской больнице.

По терапии прослушал главу о заболеваниях почек, освоил резекцию аппендицита и смог увидеть те дефекты, которые я ранее допускал, так как не очень хорошо разбирался в анатомии.

В целом, проведенные 5 мес в Петрограде дали мне много того, чего я ранее не знал, а главное, позволили взглянуть на собственные ошибки в ходе операций.

Вспоминается произведенное мною кесарево сечение при плоскосуженном тазе, которое я произвел в дер. Лясовичи. У роженицы были патологические роды с лицевым предлежанием и вколочением головки плода. До моего приезда повивальная бабка сделала все, что смогла: сорвала кожу со лба плода и травмировала глаз. Роженица была в тяжелом состоянии, с высокой температурой — 39,5°C, пульсом 120 уд./мин, дыханием — 45 и отечностью наружных половых органов. Я произвел перфорацию костей черепа ребенка в области лобных частей с извлечением осколков, но плод не сдвинулся с места. Что делать дальше? До этого в моей практике ничего подобного не было. Я был вынужден послать телеграмму в Минск доктору Грабовецкому с просьбой приехать. В ожидании приезда его у меня появилась мысль разрушить надбровные дуги броуновским крючком. В результате этой манипуляции роды успешно закончились. Встретив доктора Грабовецкого в 5 км от Глуши, я спросил его, сколько нужно ему оплатить? При названной сумме 150 рублей я обмер. Все хозяйство бедного крестьянина вместе с имуществом не стоило этой суммы. Я был вынужден уплатить ему из своей зарплаты. Деньги пришлось занять с обязательной выплатой в двухмесячный срок. С презрением в душе и с улыбкой на лице, я проводил его. Настроение мое было подавленным. Моей особенностью было то, что я никогда не брал денег с бедных больных» [9].

В связи с началом Отечественной войны 1914 г. В. О. Морзон был направлен хирургом Бобруйского



В. О. Морзон (верхний ряд, третий слева) в составе белорусской делегации на IX съезде профсоюзов в Москве (1932)

госпиталя на Кавказский фронт, а в 1916 г. был переведен на Западный фронт, где работал хирургом полевого отряда. И только в 1917 г. В. О. Морзон вернулся в город, где был избран главой департамента земской управы Бобруйского уезда, одновременно заведующим хирургическим отделением больницы. С 1921 по 1924 г. в Бобруйске издавался один из первых научных медицинских журналов «Бобруйские медицинские известия», учредителем которого были Уездный отдел здравоохранения и комитет профсоюза «Всемирномедицинский труд». В первых номерах этого журнала были опубликованы научные труды хирурга В. О. Морзона «Об аппендицитах», «О внематочной беременности» [4, 5].

В 1932 г. в составе белорусской делегации он участвовал в работе IX съезда профсоюзов в Москве. С осени 1934 по июнь 1941 г. В. О. Морзон работает заведующим кафедрой факультетской хирургии Витебского медицинского института. Во время Великой Отечественной войны являлся консультантом эвакогоспиталей, а с 1943 г. работал в Министерстве здравоохранения БССР.

На первом послевоенном III съезде хирургов БССР в 1947 г. он был избран председателем правления научного общества хирургов Белоруссии. Заведовал хирургической клиникой Минского института усовершенствования врачей, а с 1949 г. исполнял обязанности директора этого вуза. Награжден двумя орденами Ленина, двумя орденами Трудового Красного Знамени и многими медалями. В 1939 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки БССР», а в 1948 г.— «Заслуженный врач БССР» [1, 3, 4].

Умер и похоронен Владимир Осипович Морзон в 1954 г. в Минске.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Князев Ю. Н. *Здравоохранению Бобруйска 190 лет.*— Минск, 2000.
2. Крючок Г. Р. *Очерки истории медицины Белоруссии.*— Минск, 1976.
3. Кулевец Л. Н. // *Бабруйское жыцце.*— 10. 12. 2004.
4. Новолодский Л. П. // *Память.*— Бобруйск — Минск, 1995.— С. 133—139.
5. Морзон В. О. // *Бобруйские мед. известия.*— 1921.— № 1.— С. 15—16.
6. Морзон В. О. // *Бобруйские мед. известия.* — 1922.— № 1.— С. 10—13.
7. Морзон В. О. // *Бел. мед. мысль.*— 1926.— № 4—6.— С. 123—128.
8. Морзон В. О. // *Труды III съезда хирургов БССР.*— Минск, 1947.— С. 3—6.
9. Морзон В. О. *Воспоминания профессора Морзона В. О., написанные собственноручно: Материалы музея истории медицины Беларуси.*—519 н/а.
10. Стельмашонок И. М. *Очерки развития хирургии в Белоруссии.*— Минск, 1973.

Поступила 30.06.09.

### ESTABLISHMENT OF SURGICAL ASSISTANCE IN BOBRUISKY UJEZD OF MINSKAYA GOUBERNIA

Yu. N. Knyazev, V. V. Belogurov

History of establishing the therapeutic-and-surgical assistance to Byelorussia population is presented in the article V. O. Morzon having played a great role.

**Key words:** history, surgical assistance.

# КТО ПОДУМАЕТ О ЗДОРОВЬЕ ВРАЧА?

Риск случайного заражения опасными заболеваниями для каждого медицинского работника очень высок. А если вы работаете во фтизиатрическом отделении, противотуберкулезном санатории, диспансере, инфекционном отделении?

Специально для вас Белгосстрахом разработана **новая страховая услуга:**

## ДОБРОВОЛЬНОЕ СТРАХОВАНИЕ ОТ ОПАСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Страховым случаем** по данному виду страхования является причинение вреда жизни или здоровью застрахованного лица — расстройство здоровья либо смерть в результате установления заболевания (случайного заражения) ВИЧ-инфекцией (СПИДом), туберкулезом, вирусным гепатитом, особо опасными инфекциями, инфекционными заболеваниями: тифом, паратифом А, Б, сальмонеллезом, амебиазом, полиомиелитом, лептоспирозом, трипаносомозом, бруцеллезом, дифтерией, менингококковой инфекцией, сибирской язвой, бешенством, лейшманиозом, столбняком, туляремией, вирусными и вирусными геморрагическими лихорадками, риккетсиозами, вирусными энцефалитами, малярией, полиомиелитом.

Стоимость страхования зависит от варианта страхования и составляет от **0,3** до **3,9%** от страховой суммы. Например, при страховой сумме 10 000 000 рублей стоимость годового страхового полиса составляет от 30 000 до 390 000 рублей.

- Гибкая система скидок!
- Различные наборы страховых случаев.
- Высокий уровень страховых выплат.
- Страховую сумму вы можете выбрать сами.

С радостью ответим на ваши вопросы по телефону (017) **269 26 11**

 **БЕЛГОССТРАХ**

СПОКОЙСТВИЕ  
СТОИТ  
НЕДОРОГО!

(017) **269-26-03** (круглосуточно)  
**www.bgs.by**

Специальное разрешение (лицензия) Министерства финансов РБ №02200/0447059 с 10.12.2003 по 10.12.2013. УНП 100122726.

