



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№7/2010

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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.
СОРОКА Н. Ф.
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)	ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Брест)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)	ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)
ВОЛЖАНКИНА Г. В. (Минск)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
ГАРЕЛИК П. В. (Гродно)	СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
ДЕМИДЧИК Ю. Е. (Минск)	ХОДЖАЕВ В. А. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)	ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ЕПИФАНОВ И. В. (Гродно)	ШРУБОВ В. И. (Могилев)
ЛИПНИЦКИЙ И. Э. (Минск)	



Клиническая медицина

Савостьяник С. А. Корректирующее влияние экстракорпоральной магнитной обработки крови на уреимический синдром у больных с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе 4

Сорока Н. Ф., Сивицкая Л. Н., Чиж А. К., Даниленко Н. Г. Генетические маркеры развития вторичного амилоидоза почек при ревматоидном артрите 8

Оригинальные исследования

Манина Е. Ю., Улащик В. С., Куклова Е. Н. Скорость роста асцитной карциномы эрлиха у мышей под действием поляризованного света 14

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Шевчук В. Е., Реутская Л. А., Долголикowa А. Н., Малашко Н. В. Современное состояние фармацевтического сектора в Республике Беларусь 18

Матвейчик Т. В., Пецевич-Шчэнсна Г. Е., Романова А. П. Особенности организации помощи пожилым людям за рубежом 24

Кадочкина Н. Г. Распространенность сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа по данным регионального регистра 28

Лекции и обзоры

Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Митохондриальные болезни: клиническое разнообразие, особенности наследования и генетическое консультирование 32

Романова Ж. Г., Малец Е. Л. Папилломатоз гортани у взрослых 40

Абаев Ю. К. Культура мышления врача 46

Данилов И. П. Дисфибриногемия 53

Вашкевич Г. В. Перспективы использования амниотической мембраны в хирургическом лечении глаукомы 56

Дискуссии

Шотт А. В., Василевич А. П., Протасевич А. И., Казущик В. Л. Совершенствование метода эдемометрии 62

Обмен опытом

Панкратов В. Г., Панкратов О. В., Савкина О. В. Роль наружной терапии в комплексном лечении больных с вульгарными и розовыми угрями 66

Марченко Л. Н., Рожко Ю. И. Анатомо-топографические изменения диска зрительного нерва при глаукоме 71

В помощь практическому врачу

Ясинская Л. И., Астапов А. А., Голобородько Н. В. Клинико-лабораторная диагностика энтеровирусных энцефалитов 77

История медицины

Памяти Людмилы Григорьевны Борткевич (1940—2006) 80

Clinical Medicine

Savostianik S. A. Correcting effect of blood extracorporeal magnet processing on uremic syndrome in patients with chronic renal disease undergoing haemodialysis

Soroka N. F., Sivitskaya L. N., Chizh A. K., Danilenko N. G. Genetic markers of secondary amyloidosis of kidneys under rheumatoid arthritis

Original Investigations

Manina E. Ju., Ulashchik V. S., Kuklova E. N. Growth rate of ascitic Ehrlich's carcinoma in mice under influence of polarized light

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Shevchuk V. E., Reutskaya L. A., Dolgikova A. N., Malashko N. V. Current state of pharmaceutical sector in Republic of Belarus

Matveichik T. V., Pecevich-Szczensna G. E., Romanova A. P. Characteristic features of rendering assistance to elderly people abroad

Kadochkina N. G. Frequency of cardiovascular complications of diabetes mellitus type 2 by regional register data

Lectures and Reviews

Danilenko N. G., Davydenko O. G. Mitochondrial diseases: clinical variety, hereditary features and genetic consulting

Romanova Zh. G., Malets E. L. Larynx papillomatosis of adults

Abayev Yu. K. Culture of physician thinking

Danilov I. P. Dysfibrinogenemia

Vashkevich G. V. Perspective of amniotic membrane appliance for glaucoma surgery

Discussions

Shott A. V., Vasilevich A. P., Protasevich A. I., Kazushchik V. L. Further improvement of edemometry

Sharing Experience

Pankratov V. G., Pankratov O. V., Savkina O. V. Role of topical therapy in complex treatment of patients with acne vulgaris and rosacea

Marchenko L. N., Rozhko Yu. I. Anatomic and topographic changes in visual nerve disk under glaucoma

Help to Practitioner

Yasinskaya L. I., Astapov A. A., Goloborodko N. V. Clinico-laboratory diagnosis of enteroviral encephalitis

History of Medicine

In commemoration of Lyudmila Grigorievna Bortkevich (1940—2006)

АНКЕТА

Перед Вами анкета, которая поможет изучить мнение читателей журнала «Здравоохранение». Будем благодарны, если Вы ответите на следующие вопросы:

1. Какие материалы необходимы в журнале больше всего?

- обзорные
- проблемные
- результаты научных исследований
- информационные
- по организации здравоохранения
- в помощь практическому врачу
- другие _____

2. Как часто Вы используете материалы, опубликованные в нашем издании?

1) регулярно 2) не регулярно 3) не использую

3. Какие проблемы целесообразно освещать в журнале?

4. Какие недостатки в публикуемых материалах журнала Вы видите?

5. Что Вам нравится в журнале «Здравоохранение»?

6. Какие темы Вы можете предложить?

7. Подписчиком каких медицинских журналов Вы являетесь?

БОЛЬШОЕ СПАСИБО!

Опрос проводится анонимно

Заполнив анкету, вырежьте и отправьте ее, пожалуйста, на адрес редакции:

Минск-7, ул. Фабрициуса, 28-402, факс 226-21-66, 222-16-82.

Также Вы можете ее найти на нашем сайте www.zdrav.by

и отправить эл. вариант на e-mail: zdrav@tut.by



С. А. САВОСТЬЯНИК

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ НА УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Гродненская областная клиническая больница

Цель исследования. Изучить динамику показателей, характеризующих уремический синдром и отражающих адекватность лечения, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на программном гемодиализе при использовании экстракорпоральной магнитной обработки крови (МОК).

Материал и методы. Включенные в исследование 84 пациента с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) разделены на две группы. Первую группу составили диализные больные, проходившие курс МОК. Вторую — пациенты, получавшие плацебопроцедуры, имитировавшие процедуры с МОК (плацебо-МОК).

Результаты. После проведенного курса гемомагнитотерапии у диализных больных наблюдалось достоверное повышение уровня общего белка, альбумина, при этом достоверно снижалась концентрация ферритина и С-реактивного белка. Положительная динамика индексов Kt/V и URR, показателей диализотерапии, подтверждает, что гемомагнитотерапия может улучшить результаты лечения тХБП.

Заключение. Проведение курсов МОК может повысить эффективность традиционной диализотерапии за счет увеличения обеспеченной дозы диализа и коррекции гипоальбуминемии. Низкочастотная гемомагнитотерапия способна расширить арсенал способов лечения ХБП и войти в число мероприятий профилактики развития ряда осложнений: инфекции, расстройства гемостаза и микроциркуляции, непереносимости диализной мембраны и т. п.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, уремический синдром, гемодиализ, экстракорпоральная магнитная обработка крови.

Совокупность симптомов эндогенной интоксикации, ассоциированной с хронической болезнью почек (ХБП), составляет уремический синдром. Частым проявлением последнего являются неврологические симптомы (сонливость, спутанность сознания, повышенная нервно-мышечная возбудимость), диспептические расстройства (анорексия, тошнота, рвота), сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и перикардит), желтушное окрашивание кожи вследствие накопления урохрома, запах аммиака при дыхании, боли в костях при развитии вторичного гиперпаратиреоза, анемия и т. д. Такое многообразие симптоматики обусловлено негативным действием целого ряда уремических токсинов. В 1999 г. Европейская группа по уремическим токсинам Европейского Общества Искусственных Органов (ESAO) на основе многочисленных научных публикаций идентифицировала 90 уремических токсинов, из них

45 низкомолекулярных водорастворимых соединений (молекулярная масса — до 500 Да); 25 токсинов, связанных с белками, так называемые «средние молекулы» (от 500 до 12000 Да) и подгруппа токсинов с молекулярной массой более 12000 Да.

R. Christenson, T. Addison (1839 г.) предполагали, что уремический синдром, клинически подобный отравлению нейротоксическими ядами, связан с ретенцией в крови мочевины и других субстанций, способных вызывать нарушения со стороны ЦНС. Позднее доказано, что накопление мочевины совершенно небезобидно: последняя ингибирует активность NaK_2Cl (переносчик, поддерживающий постоянный объем клеток), уменьшает сродство кислорода к гемоглобину, снижает синтез NO на посттрансляционном уровне, а ее низкая концентрация в крови коррелирует с неблагоприятным исходом у диализной группы больных [1—4]. Не являясь истинным уремическим токсином, мочевина служит маркером элиминации других низкомолекулярных токсинов во время гемодиализа (ГД) и в настоящее время чаще используется для вычисления показателя Kt/V, характеризующего адекватность почечно-заместительной терапии. Однако при проведении стандартного 4-часового сеанса ГД с использованием низкопроницаемой (low-flux) полисульфоновой мембраны уровень мочевины в крови снижается на 67%, креатинина — на 58%, креатинина — на 42% вследствие различного объема их распределения [5].

Креатинин относится к гуанидиновым соединениям (структурным метаболитам мочевины и аргинина), является продуктом мышечного метаболизма со слабо выраженной токсичностью. В условиях эксперимента он блокирует Cl-каналы и снижает сократительную функцию кардиомиоцитов [6, 7]. При проведении ГД креатинин диффундирует из эритроцитов в плазму, увеличивая суммарную его элиминацию [8]. Доказано, что токсины гуанидинового ряда — гуанидиносукциниловая кислота и метилгуанидин — стимулируют недифференцированные HL-60 клетки и устраняют антипролиферативный эффект кальцитриола, что способствует развитию атеросклероза, а также подавляют продукцию свободных радикалов кислорода, что не препятствует развитию инфекционных осложнений [9].

Так как непосредственное введение животным мочевины, аммония карбоната не доказало их высокую токсичность, в дальнейшем развитие уремического синдрома связывали с накоплением промежуточных продуктов метаболизма, молекулярная масса которых превышала вес мочевины, но была меньше молекулярной массы альбумина (1000—12 000 Да). Так, во второй половине XX века наибольшую популярность приобрела гипотеза «средних молекул» [10, 11]. Группа средних молекул с молекулярной массой около 12 000 Да (цитокины, хемокины) приобретает важное значение, так как уремия в настоящее время рассматривается как состояние хронического воспаления.

На фоне уремии происходит аккумуляция эндогенных ингибиторов NO-синтазы, что является серьезным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [12]. Ассиметричный диметиларгинин (ADMA) — аминокислота, образующаяся в результате метилирования фрагментов аргинина внутриклеточных белков, высвобождающаяся после их гидролиза во внеклеточную жидкость, кровь и элиминирующаяся большей частью почками. У больных на ГД повышенный уровень ADMA обуславливает развитие гипертрофии левого желудочка, коррелирует со степенью утолщения интимы сонных артерий, является одной из причин гипертензии при ХБП [13—15]. Вследствие связи ADMA с белками плазмы его уровень в ходе сеанса ГД практически не изменяется. Опосредованным ингибитором NO-синтазы является изомер ADMA — симметричный диметиларгинин (SDMA), элиминирующийся из организма исключительно почками.

Целью исследований в медицине является достижение оптимального клинического результата путем рационального применения менее затратных методов терапии. Ранее определен потенциал методов экстракорпоральной детоксикации при их сочетании с магнитной обработкой крови (МОК) при экзогенных отравлениях [16, 17]. Такая методика используется при проведении гемосорбции, плазмафереза для ускорения элиминации из организма экзо- и эндотоксинов, так как в условиях воздействия на кровь переменного магнитного поля за счет улучшения гемореологии обеспечивается усиленный выброс ядов из тканей в кровь, облегчается их выведение с мочой. Цель данного исследования изучить влияние МОК на уровень показателей, характеризующих степень эндотоксикоза при уремии.

Материал и методы

В исследование включены 84 пациента (из них 43 женщины, 41 мужчина) с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), получающих программный ГД (12—13,5 ч/нед) в отделении гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации Гродненской областной клинической больницы. Пациенты были объединены в две группы. Первая (основная, n=43) группа включала больных, которые в рамках проводимой традиционным способом диализотерапии параллельно получали курс МОК (6 процедур). Вторую (контрольную, n=41) группу составили диализные пациенты, получавшие МОК в виде плацебопроцедур. Распределение больных по группам проводилось согласно компьютерной программы-генератора случайных чисел. Характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты обеих групп находились на программном ГД, в рамках которого трижды в неделю получали бикарбонатный ГД по артерио-венозному варианту (через нативную артерио-венозную фистулу) на аппаратах «Fresenius 4008B» (Германия) с использованием полисульфоновых мембран («Frebor», Беларусь—Германия). При этом скорость кровотока (260—300 мл/мин) и диализирующего раствора (500 мл/мин), продолжитель-

ность сеанса (240—270 мин), тип и площадь диализирующих мембран, а также антикоагулянтная поддержка (гепарин — 5000—7500 ЕД) оставались неизменными во время наблюдения. Все пациенты лечились амбулаторно. Состояние удовлетворительное, декомпенсированных диализных и уремических осложнений не было. Обеспеченная доза диализа определялась показателями Kt/V и URR (степень снижения уровня мочевины), которые рассчитывали, исходя из сыровоточного уровня мочевины до и после сеанса ГД, как молекулы-маркера элиминации низкомолекулярных веществ.

МОК проводилась аппаратом «NemoSPOK» (ООО «Магномед», Беларусь—Германия) в течение 30 мин путем воздействия импульсного магнитного поля (60—200 Гц), модулированного частотой 10 Гц, при индукции 140 ± 10 мТл на кровь во второй половине сеанса ГД. Кровь обрабатывали во время ее протекания по участку венозной магистрали, помещенной в зазор излучателя. Курс магнитотерапии составлял 6 процедур в дни планового ГД.

Содержание общего белка и сыровоточного альбумина определяли на аппарате «Architect» («Abbot», США) микробиуретовым и бромкрезоловым зеленым методами соответственно. Уровень средних молекул (УСМ) в плазме пациентов исследовали по методике А. Бабеля [18]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) оценивали латексным полуколичественным методом. Содержание общего IgE определяли посредством иммуноферментного анализа при помощи набора фирмы «DRG» (США). Концентрацию и размеры циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали методом преципитации в двух разведениях полиэтиленгликоля с последующим спектрофотометрическим анализом. Уровень ферритина определяли в ходе иммуноферментного поляризационного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (США) реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (США).

Данные параметры изучали в динамике на двух этапах исследования, каждый из которых включал следующие подэтапы: исходные данные, наблюдение через две недели комбинированного с МОК лечения (или с плацебо-МОК) и контроль изучаемых параметров че-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп обследуемых больных

Показатель		Основная группа	Контрольная группа
Пол	мужчины	20	22
	женщины	23	19
Средний возраст больных, лет		48,3	47,8
Диализотерапия		58,1±6,2 мес	56,8±6,7 мес
Основное заболевание:			
гломерулярные болезни почек		30	29
тубулоинтерстициальный нефрит		4	3
сахарный диабет		8	6
ВАМП		1	—
поликистоз, ВАМП		—	3

рез 1 мес. Обработку результатов осуществляли методами параметрической статистики с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 Windows. Характер распределения оценивали по тестам на нормальность Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка и Лилефорса. Результаты считали достоверными по t-критерию Стьюдента менее 5%.

Результаты и обсуждение

После включения в комплексное лечение курса МОК у больных отмечали следующие изменения параметров, характеризующих уремический синдром и связанные с ним факторы: достоверное повышение уровней общего белка на 2-м этапе исследования, альбумина — на 1-м и 2-м этапах исследования; достоверное уменьшение концентрации сывороточного ферритина, при этом наблюдалась постоянная тенденция к снижению СРБ (табл. 2). Данные изменения могут характеризовать некоторый регресс признаков синдрома «хронического воспаления». Проведен анализ динамики индексов Kt/V и URR, отражающих степень адекватности диализа: данные

показатели достоверно повысились после магнитотерапии на 1-м этапе исследования, такая тенденция сохранялась в течение последующего месяца на двух этапах исследования (табл. 3). УСМ и уровень IgE после курсов МОК снижались. Последний в некоторой степени отражает гипериммунизацию диализных больных при постоянном контакте их крови с материалом экстракорпорального контура. После включения магнитотерапии отмечалась тенденция к снижению концентрации ЦИК и увеличению их размеров, что означает уменьшение доли более токсичных малых по размеру ЦИК.

В данной работе учтены ранее доказанные лечебные эффекты экстракорпоральной МОК. Повышение текучести крови увеличивает площадь контакта форменных элементов и фиксированных на их поверхности токсичных веществ с поверхностью сорбента или полупроницаемой мембраны. Гемомангнитотерапия позволяет снизить повреждение форменных элементов крови в процессе ее перфузии по экстракорпоральному контуру, угнетает адгезивную и агрегационную функ-

Таблица 2

Влияние МОК на динамику показателей эндотоксикоза как синдрома хронического воспаления у больных на программном ГД

Этап исследования		Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	СРБ, мг/л	Ферритин, мкг/л	IgE, Ед
1-й этап: до начала исследования	До МОК	68,00±0,82	41,80±0,71	10,29±3,20	1019,6±261,0	124,0±64,8
	К	69,16±2,38	42,77±0,78	5,11±2,46	-	130,0±44,5
через 2 нед	После МОК	68,80±0,95	43,17±0,64*	9,41±3,07	525,6±226,8*	112,4±69,9
	К	67,00±2,27	42,71±0,84	7,63±3,41	-	150,7±100,5
контроль, через 1 мес	После МОК	68,63±1,06	43,15±0,60*	7,73±2,34	-	119,0±80,5
	К	67,07±1,85	42,31±0,79	4,36±2,18	-	169,0±115,7
2-й этап: до начала повторного курса	До МОК	67,50±0,94	41,91±0,83	9,60±3,69	-	100,8±70,6
	К	69,93±1,01	42,11±0,99	12,37±4,21	-	143,0±48,2
через 2 нед	После МОК	71,45±1,36*	43,57±0,70*	5,36±2,08	-	21,33±9,35
	К	68,35±1,41	42,35±1,03	11,12±3,80	-	137,00±35,04
контроль, через 1 мес	После МОК	71,82±1,30*	43,45±0,60*	2,02±1,22*	-	74,40±41,64
	К	69,10±1,32	42,50±0,72	9,60±4,04	-	144,0±19,5

*Достоверность различий показателей в сравнении с исходными данными (до начала исследования) каждого этапа исследования; P<0,05.
К — контрольная группа.

Таблица 3

Влияние МОК на некоторые показатели адекватности диализотерапии и эндотоксикоза у больных с тХБП

Этап исследования		Kt/V	URR, %	УСМ, Ед.	ЦИК: концентрация	ЦИК: размеры
1-й этап: до начала исследования	До МОК	1,342±0,040	64,0±1,9	0,811±0,049	3,122±0,173	1,260±0,048
	К	1,337±0,072	67,6±1,8	0,725±0,050	2,958±0,180	1,300±0,080
через 2 нед	После МОК	1,430±0,031*	69,0±1,1*	0,740±0,039	2,938±0,201	1,288±0,080
	К	1,322±0,064	67,0±2,1	0,792±0,100*	3,535±0,470	1,300±0,080
контроль, через 1 мес	После МОК	1,460±0,048*	70,3±1,4*	0,705±0,056*	-	-
	К	1,320±0,049	67,8±1,5	0,717±0,030	-	-
2-й этап: до начала повторного курса	До МОК	1,330±0,037	64,7±1,6	0,843±0,070	-	-
	К	1,345±0,069	68,0±2,4	0,702±0,050	-	-
через 2 нед	После МОК	1,370±0,044	67,0±1,4	0,775±0,040	-	-
	К	1,350±0,061	66,8±2,7	0,770±0,047	-	-
контроль, через 1 мес	После МОК	1,408±0,040*	68,0±1,6*	0,781±0,040	-	-
	К	1,35±0,040	69,0±1,7	0,80±0,04*	-	-

*Достоверность различий показателей в сравнении с исходными данными (до начала исследования) каждого этапа исследования; P<0,05.
К — контрольная группа.

цию тромбоцитов и снижает активность свертывающей системы крови. Потенцирующее детоксикационное действие МОК обеспечивается улучшением макро- и микрореологии крови за счет снижения вязкости плазмы, угнетения сладжирования эритроцитов и повышения их деформируемости [19, 20].

Среди факторов риска, ведущих к развитию осложнений и высокой летальности у пациентов с тХБП, получающих почечно-заместительную терапию, являются отклонения, ассоциированные с уремическим эндотоксикозом: артериальная гипертензия, анемия, интоксикация продуктами почечной экскреции, метаболический ацидоз и т. п. В последнее время стало очевидным, что в развитии тХБП присутствует дополнительный интегральный компонент — системная воспалительная реакция или состояние хронического воспаления [16, 19]. Высокий уровень С-реактивного белка и сывороточного ферритина, низкий уровень альбумина являются наиболее показательными признаками подобного состояния. Такое воспаление нередко ассоциируется с атеросклерозом или сердечной недостаточностью. На сосуществование белково-энергетической недостаточности, воспаления и атеросклероза (МВА-синдром) в настоящее время обращается слабое внимание [20]. Воспаление является также одной из наиболее частых причин малоэффективности ЭПО-терапии и трудно корригируемой анемии [24]. Положительная динамика показателей, характеризующих хроническое воспаление (уровни ферритина, СРБ, альбумина), после включения курсов МОК может способствовать нивелированию синдрома «хронического воспаления», который у гемодиализных пациентов связан с основным заболеванием, присоединением инфекционных осложнений и биосовместимостью материала экстракорпорального диализного контура.

Общеизвестно, что ключевые показатели качества жизни и диализотерапии связаны со значениями Kt/V и URR, отражающими степень элиминации низкомолекулярных токсинов при проведении ГД и адекватность последнего. Достоверное повышение этих параметров после включения в терапию МОК способствует обеспечению более высокой дозы диализа и может улучшить результаты лечения тХБП.

Вышеприведенные примеры негативного влияния некоторых уремических токсинов способствуют поиску путей решения данной проблемы. Постоянно совершенствуются методы элиминации токсических соединений из организма больных при ХБП. Золотым стандартом проведения почечно-заместительной терапии при тХБП является on-line гемодиализ. Однако ее практическая реализация требует специального оборудования и дополнительных материальных затрат. Использование во время процедур ГД сверхпроницаемых (до 50—60 кДа) и высокопроницаемых (до 15—20 кДа) мембран ограничивается соединениями с определенной молекулярной массой, а величина размера пор коррелирует со степенью потери альбумина и других компонентов крови.

Таким образом, использование МОК в комплексном лечении больных с тХБП как крайнего проявления уремического синдрома может стать дополнительной лечебной и профилактической мерой. Периодическое проведение курсов гемагнитотерапии в качестве немедикаментозного и относительно недорогого метода лечения приближает традиционную диализотерапию к максимально эффективной за счет повышения обеспеченной дозы диализа и коррекции гипоальбуминемии. Низкочастотная гемагнитотерапия может расширить арсенал способов лечения, влияющих на состояние хронического воспаления, ассоциированного с ХБП, и войти в перечень мероприятий профилактики развития ряда осложнений: инфекции, расстройства гемостаза и микроциркуляции, непереносимость диализной мембраны и т. п.

Внедрение новой и относительно недорогой технологии МОК в комплексную диализную терапию может иметь не только научно-практическое, но и социально-экономическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lim J., Gasson C., Kaji D. // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol. 96.— P. 2126—2132.
2. Monti J., Brunet P., Berland Y., et al. // *Kidney Int.*— 1995.— Vol. 48.— P. 827—831.
3. Owen W., Lew N., Liu Y., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 1001—1006.
4. Vanholder R., Ringoir S. // *Kidney Int.*— 1992.— Vol. 42.— P. 540—558.
5. Eloit S., Torremans A., De Smet R., et al. // *Kidney Int.*— 2005.— Vol. 67.— P. 1566—1575.
6. D'Hooge R., Rei Y., Marescan B., et al. // *J. Neurol. Sci.*— 1992.— Vol. 112.— P. 96—105.
7. Weisensee D., Low-Fridrich I., Rieble M., et al. // *Nephron.*— 1993.— Vol. 65.— P. 392—400.
8. Descombes E., Perriard F., Fellay G. // *Clin. Nephrol.*— 1993.— Vol. 40.— P. 286—295.
9. Glorieux G., Dhondt A., Jacobs P., et al. // *Kidney Int.*— 2004.— Vol. 65.— P. 2184—2192.
10. Babb L., Popovich R. P., Christopher T. G., et al. // *Trans. ASAJO.*— 1971.— Vol. 17.— P. 81—95.
11. Dzurik R., Spustova V. // *Artif. Organs.*— 1981.— Vol. 4.— P. 59—62.
12. Zoccali C., Mallamaci F., Mass R., et al. // *Kidney Int.*— 2002.— Vol. 62.— P. 339—345.
13. Zoccali C., Benedetto F., Maas R., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2002.— Vol. 13.— P. 490—496.
14. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J., et al. // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99.— P. 1141—1146.
15. Anderstam B., Katzarski K., Bergstrom J. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 1997.— Vol. 8.— P. 1437—1442.
16. Костюченко А. Л. *Эфферентная терапия.*— СПб., 2000.
17. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С. *Физиогемотерапия острых отравлений.*— М., 2002.
18. Камышиников В. С. *Справочник по клинико-биохимической диагностике.*— Минск, 2000.— Т. 1.— С. 346—347.
19. Остапенко В. А., Плетнев С. В. // *Эфферентная терапия.*— 2004.— Т. 10, №4.— С. 21—24.
20. Ciejska E. // *Pol. Merkuriusz Lek.*— 2005.— Т. 110, № 19.— St. 148—151.
21. Гусев Е. Ю., Соломатина Л. В., Журавлева Ю. А., Зубова Т. Э. // *Нефрология и диализ.*— 2008.— Т. 10, № 3—4.— С. 248—253.
22. Perez R., Spanner E., Heidenheim A., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2000.— № 1.— A0403.
23. Stenveinkel P., Heimbürger O., Lindholm B., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2000.— № 5.— P. 953—960.
24. Gunnell J. // *Am. J. Kidney Dis.*— 1999.— Vol. 33.— P. 63—72.

Поступила 01.03.10.

CORRECTING EFFECT OF BLOOD EXTRACORPOREAL MAGNET PROCESSING ON UREMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE UNDERGOING HAEMODIALYSIS

S. A. Savostianik

Objective. To study indices characterizing the uremic syndrome and reflecting the treatment adequacy in patients with chronic renal disease (CRD) undergoing programmed haemodialysis under appliance of blood extracorporeal magnet processing (BMP).

Material and methods. Eighty four patients with the end stage CRD (eCRD) involved in to the study were divided into two groups. The first group was formed of patients undergoing haemodialysis and receiving BMP procedures, the second group included patients receiving placebo procedures imitating BMP procedures (BMP placebo).

Results. After the hemomagnetic therapy course completion a reliable

increase of the plasma total protein and albumin levels was observed the ferritin and C-reactive protein concentrations reducing. Positive dynamics of Kt/V and URR indices, of the dialysis therapy parameters confirmed the eCRD treatment results improvement under effect of hemomagnetic therapy.

Conclusion. BMP procedures appliance can increase the traditional dialysis therapy efficiency due to increasing of the haemodialysis provided dose and correcting hypoalbuminemia. Low frequency hemomagnetic therapy can extend the possibilities of CRD management and become one of the measures aimed at preventing development of complications such as infections, hemostasis and microcirculation disorders, the dialysis membrane intolerance, etc.

Key words: chronic renal disease, uremic syndrome, haemodialysis, blood extracorporeal magnet processing.

Н. Ф. СОРОКА, Л. Н. СИВИЦКАЯ, А. К. ЧИЖ,
Н. Г. ДАНИЛЕНКО**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ
ВТОРИЧНОГО АМИЛОИДОЗА ПОЧЕК
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**Белорусский государственный медицинский университет,
Институт генетики и цитологии НАН Беларуси

Цель исследования. Определить связь генотипа с риском развития амилоидоза у пациентов с ревматоидным артритом, проживающих в Беларуси.

Материал и методы. У 21 пациента, страдающего ревматоидным артритом (РА), осложненным амилоидозом почек, и у 27 пациентов с РА без наличия этого осложнения из лейкоцитов цельной крови выделялась нативная ДНК. Методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом проведено генотипирование на носительство генотипов риска гена SAA1 по трем полиморфным сайтам: -13T/C, 2995C/T и 3010C/T.

Результаты. Определены полиморфные аллели гена SAA1 в трех позициях у пациентов с амилоидозом, развившимся как осложнение РА, и у пациентов с РА без амилоидоза. Показано, что генотипы риска развития вторичного амилоидоза у белорусских пациентов коренным образом отличаются от японских и сходны с таковыми у пациентов Англии и Греции.

Заключение. Генотип SAA1 α/α (аллельные варианты 2995T и 3010C) является генетическим фактором риска развития амилоидоза как осложнения ревматоидного артрита у белорусских пациентов. Встречаемость аллеля -13T гена SAA1 составила 13% в группе пациентов с РА, среди пациентов с амилоидозом данный аллель не обнаружен. Результаты проведенных исследований позволят оптимизировать профилактику вторичного амилоидоза у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вторичный амилоидоз почек, ген SAA1, профилактика.

Амилоидоз — термин, объединяющий группу заболеваний, которые отличаются большим разнообразием клинических проявлений и характеризуются внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях. Наиболее встречающимися формами системного амилоидоза являются AL-амилоидоз (первичный амилоидоз, или амилоидоз легких цепей) и вторичный, или реактивный (AA), амилоидоз [1]. Вторичный амилоидоз, или AA-

амилоидоз, — достаточно редкое, но серьезное осложнение хронических воспалительных процессов и хронических инфекций.

Предшественниками AA-амилоида являются сывороточные острофазовые белки, α -глобулины, продуцируемые клетками разных типов, в основном нейтрофилами и фибробластами. До разработки эффективных антибактериальных и противотуберкулезных препаратов основной причиной развития AA-амилоидоза являлись инфекционные заболевания (остеомиелит, туберкулез, хронические нагноительные заболевания легких и т. д.). В настоящее время по частоте встречаемости амилоидоза на первое место вышли системные заболевания соединительной ткани, в первую очередь ревматоидный артрит (РА) — до 60% от общего числа всех случаев вторичного амилоидоза [2—4]. Ранее AA-амилоидоз возникал почти у каждого 3-го пациента с РА. Можно предполагать, что если бы РА так же хорошо поддавался лечению, как сегодня туберкулез или остеомиелит, то доля осложнения РА амилоидозом также заметно уменьшилась бы.

К сожалению, клинические и патологоанатомические данные по частоте амилоидоза при РА существенно различаются, что объясняют длительным латентным течением амилоидоза и не всегда правильной оценкой клинических проявлений. Н. Kobayashi и соавт. установили, что при проведении биопсии слизистой оболочки прямой кишки амилоидоз выявляется у 13,3% пациентов с РА, в то время как клинические проявления отмечаются только у 4,4% пациентов [5]. По оценкам разных авторов, амилоидоз развивается у 10—15% пациентов с РА [6], правда, в некоторых публикациях указывается и более широкий диапазон значений — от 5 до 20% [7, 8].

До настоящего времени точная причина развития амилоидоза при РА остается неизвестной [9, 10]. Было выдвинуто предположение, что развитие вторичного амилоидоза в значительной степени обусловлено особенностями генотипа.

Белок-предшественник амилоидного протеина A (Serum Amyloid A — SAA) — острофазовый белок, близкий по своим свойствам к С-реактивному белку и про-

дуцируемый печенью в ответ на воспаление, при котором его концентрация в крови многократно повышается [11, 12]. Считается, что SAA является более чувствительным белком острой фазы воспаления, чем СРБ [13—15]. SAA состоит из 104 аминокислот, в циркулирующей крови он находится в связи с липопротеинами высокой плотности [16]. Амилоид А образуется из SAA путем протеолиза и представляет собой N-конец SAA, состоящий из 76 аминокислот [17, 18]. Физиологическая роль SAA до конца не установлена [19]. Патологическая же роль изучена достаточно хорошо — SAA является компонентом амилоидных отложений [20, 21].

На индукцию генов SAA, а следовательно, на повышение синтеза SAA оказывают влияние провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6, α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) и некоторые другие. В норме уровень SAA составляет ≤ 10 мкг/мл. При воспалении уровень SAA 1 может повышаться в 1000 раз. Взаимосвязь степени повышения уровня циркулирующего SAA с риском развития AA-амилоидоза в настоящее время является спорным вопросом. Считается, что развитие AA-амилоидоза при РА замедляется, если концентрация SAA находится в пределах нормы, при этом оптимальным считается значение $SAA \leq 3$ мкг/мл [22]. Гены SAA-белков объединены в единый кластер и находятся на коротком плече хромосомы 11 (11p15.1). Кроме SAA1 и SAA2, в этот кластер входит псевдоген SAA3 и ген SAA4 [23]. Последний экспрессируется конститутивно и поддерживает фоновый уровень сыровоточного амилоида А. В гене SAA1 описан ряд полиморфизмов, однако особое внимание исследователей приковано к двум однонуклеотидным заменам в 3-м экзоне этого гена — 2995С/Т и 3010С/Т. Комбинации аллелей данных полиморфных вариантов определяют три SAA1 гаплотипа — α , β и γ (или по альтернативной классификации соответственно SAA1.1, SAA1.2 и SAA1.3). В 1995 г. в исследованиях S. Vaba и соавт. впервые была выявлена ассоциация γ -гаплотипа с риском развития амилоидоза у коренного населения Азии [24]. В работе определены генотипы по локусу SAA1 в группе пациентов, страдающих амилоидозом, и выборке здоровых субъектов. Выявлено, что частота генотипа γ/γ , как и самого γ -гаплотипа, достоверно выше у больных амилоидозом по сравнению с контрольной группой.

Группа японских исследователей также выявила ассоциацию генотипа γ/γ с риском развития амилоидоза: частота γ/γ была достоверно выше в группе лиц, страдающих амилоидозом, по сравнению с субъектами, отягощенными ранним РА. Статистически значимой разницы по генотипу γ/γ между группами РА и здоровых людей не выявлено [25]. Показано, что японские пациенты с РА и являющиеся носителями генотипа γ/γ имеют высокий риск развития у них амилоидоза по сравнению с пациентами, не несущими в своем генотипе γ -аллеля. Следовательно, генотип γ/γ является генетическим фактором риска развития амилоидоза, но не РА. Кроме того, выявлена особая закономерность — продолжительность РА у больного до постановки

дополнительного диагноза «амилоидоз» уменьшается с увеличением числа γ -аллелей по гену SAA1. Таким образом, у носителей γ -гаплотипа амилоидоз манифестирует вскоре после РА [25].

Исследования японских генетиков указывают на повышенный риск развития амилоидоза при генотипе SAA1.3/1.3, то есть SAA1 γ/γ [26]. Наличие аллеля SAA1 γ не влияет на уровень СОЭ, однако связано с повышением уровня SAA и СРБ, а также отношения SAA/СРБ. Кроме того, генотип SAA1 γ/γ является не только фактором риска развития амилоидоза, но и плохим прогностическим фактором. В Японии около 10% пациентов с РА являются гомозиготами по SAA1.3 (SAA1 γ/γ), в то время как гетерозиготы составляют около 20%. Описанный недавно однонуклеотидный полиморфизм в 5'-фланкирующей области гена SAA1 (-13Т/С) продемонстрировал положительную ассоциацию с развитием AA-амилоидоза у больных РА как у японских, так и у некоторых групп европейских пациентов [27]. Фактором риска в случае данного полиморфизма считают носительство аллеля -13Т. В работе Т. Yamada и соавт. доля этого аллеля у японцев, страдающих РА с и без амилоидоза, составила 70,8 и 52,1% соответственно; у американцев (европейского происхождения) — 53,6% в группе РА и 19,6% в группе РА+амилоидоз. Некоторые исследователи предполагают, что именно аллель -13Т является основополагающим генетическим фактором развития амилоидоза у человека, а разница во встречаемости AA-амилоидоза в разных этнических группах является как следствием различий в частотах аллеля -13Т, так и отчасти гаплотипов по полиморфизмам 2995С/Т и 3010С/Т [27]. Однако данное предположение, несомненно, требует проверки на различных этнических группах пациентов.

Определение связи генотипа с риском развития амилоидоза у пациентов с РА в Республике Беларусь ранее не проводилось. В настоящем исследовании приведены данные о связи аллельного полиморфизма гена SAA1 в группе пациентов с РА, осложненным амилоидозом почек, а также пациентов с РА без данного осложнения. Все пациенты являются жителями Беларуси.

Материал и методы

Из лейкоцитов цельной крови у 21 пациента, страдающего РА, осложненным амилоидозом почек, и у 27 пациентов с РА без этого осложнения выделялась нативная ДНК. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом было проведено генотипирование на носительство генотипов риска гена SAA1 по трем полиморфным сайтам: -13Т/С, 2995С/Т и 3010С/Т. Отбор пациентов и взятие образцов крови осуществляли на базе отделения ревматологии 9-й ГКБ Минска. Общий объем выборки составил 48 человек.

У добровольцев после разъяснения целей исследования в случае получения их добровольного согласия проводили забор крови из локтевой вены (3—5 мл) в стерильную пробирку с антикоагулянтом (раствор 0,5 М ЭДТА) или нескольких капель крови из пальца на цел-

Последовательности праймеров к полиморфным участкам гена *SAA1*

Полиморфизм	Прямой праймер, 5'-3'	Обратный праймер, 5'-3'
-13T/C	ACA TCT TGT TCC CTC AGG TTG	GCT GTA GCT GAG CTG CGG
2995 C/T, 3010 C/T	GCC AAT TAC ATC GGC CTC AG	TGG CCA AAG AAT CTC TGG AT

люлозный носитель. Все пробы в тот же день доставляли в лабораторию Института генетики и цитологии НАН Беларуси для последующего ДНК-анализа.

Выделение и очистка ДНК. После взятия венозной крови в тот же день осаждали фракцию лейкоцитов, предварительно лизировав эритроциты с помощью буфера, содержащего неионогенный детергент тритон X-100. Полученную фракцию лейкоцитов промывали и еще раз осаждали в том же буфере (сахароза, трис-HCl, MgCl₂, тритон X-100). Лейкоциты лизировали с помощью другого детергента — додецилсульфата натрия; депротеинизацию ДНК лейкоцитов осуществляли с помощью протеиназы К (16 ч), после чего очистку ДНК проводили последовательно фенолом, смесью фенола с хлороформом (1:1), смесью хлороформа с изоамиловым спиртом (24:1). ДНК осаждали добавлением к водному раствору 10% объема 5 М аммония ацетата и двойного объема 96% этанола, охлажденного до -20°C. Через 5—15 ч осадок ДНК для удаления аммония ацетата промывали последовательно 70, 80 и 96%-ным спиртом, высушивали на воздухе и растворяли в стерильной деионизованной воде. Выделенные образцы ДНК хранили в замороженном состоянии при -20°C.

Для определения аллельных вариантов гена *SAA1* по каждому из трех полиморфных локусов использовали метод ПЦР со специфическими праймерами. ПЦР проводили на амплификаторе «MyCycler™ Termal cycler» (BIORAD). Полиморфный участок генов амплифицировали в 15 мкл реакционной среды, содержащей 10—20 нг геномной ДНК, 2 мкл 10x буфера для амплификации. Состав буфера: 750 ммоль трис-HCl, pH 8,8, 200 ммоль (NH₄)₂SO₄, 0,1% тритон X-100, 10 ммоль/л тартразина и 5% фикола 400, 1,5% ммоль MgCl₂, 200 мкмоль каждого дезоксинуклеотидтрифосфата (дНТФ), 2,5 единицы ДНК-полимеразы *Taq* (НПО «Fermentas», Вильнюс), по 0,3 мкмоль каждого праймера. Последовательности использованных праймеров представлены в табл. 1.

Определение -13T/C полиморфизма гена *SAA1*. Амплификацию полиморфного участка гена *SAA1* проводили по следующей программе: инкубация геномной ДНК при 95°C в течение 5 мин; 35 циклов, включающих денатурацию при 95°C в течение 45 с, отжиг праймеров при 60°C — 60 с и синтез при 72°C в течение 60 с; 1 раунд досинтеза при 72°C в течение 7 мин.

Продукт амплификации участка длиной в 229 пн подвергали обработке эндонуклеазой *Aci1* (НПО «Fermentas», Вильнюс) с последующим электрофоретическим разделением в 8% полиакриламидном геле. Рестриктию проводили согласно инструкции фирмы-производителя («MBI Fermentas»). ДНК в количестве 2—5 мкг инкубировали в реакционной смеси при +37°C в течение 5—12 ч.

Схематическое изображение ПДРФ-анализа полиморфного локуса -13T/C гена *SAA1* показано на рис. 1.

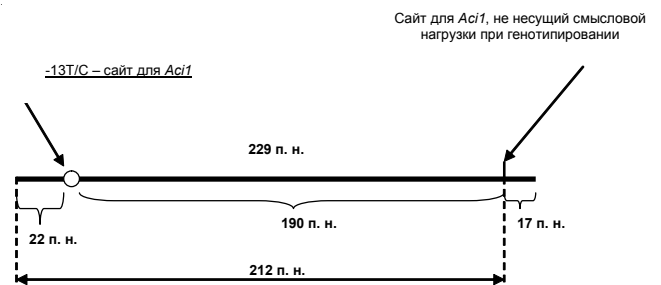


Рис. 1. Схематическое изображение ПДРФ-анализа полиморфного участка -13T/C гена *SAA1*

Возможные варианты длин рестриктных фрагментов после обработки рестриктазой *Aci1* и их соответствие генотипам представлены в табл. 2.

Таблица 2

Полиморфизм гена *SAA1* по точечной замене -13T/C

Длина фрагмента, п.н.	Генотип
212+17	TT
212+190+22+17	TC
190+22+17	CC

На рис. 2 представлен спектр рестриктных фрагментов полиморфного локуса -13T/C, полученный в 8% полиакриламидном геле. Детекцию результатов электрофоретического разделения фрагментов осуществляли в УФ-свете с помощью трансиллюминатора «Vilber Lourmat», результаты фиксировали на цифровую камеру «Nikon 2100». Фрагменты длиной 17 и 22 п.н. в геле не обнаруживаются из-за низкой молекулярной массы и суммарного заряда. Генотипы устанавливаются по тяжелым фрагментам — 212 и 190 п.н. (рис. 2).

Определение полиморфных аллелей 2995 C/T и 3010 C/T гена *SAA1*. Амплификацию фрагмента гена *SAA1* с полиморфными локусами 2995C/T и 3010C/T проводили по следующей программе: инкубация геномной ДНК при 95°C в течение 5 мин; 35 циклов, включающих денатурацию при 95°C в течение 1 мин, отжиг

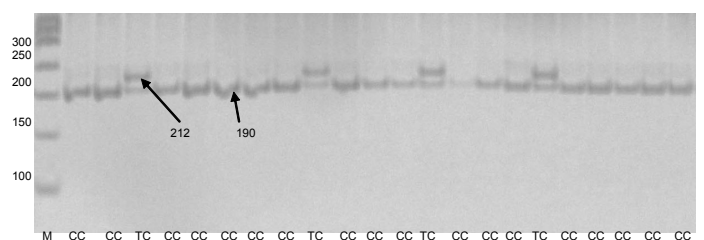


Рис. 2. Электрофореграмма *Aci1* фрагментов -13T/C локуса. Указаны размеры фрагментов рестрикции; слева — маркер длин 1,5+50 п. н., внизу — генотипы

праймеров при 62°C 1 мин и синтез при 72°C 1 мин; 1 раунд досинтеза при 72°C 7 мин. Последовательно используемых праймеров приведены в табл. 1.

Продукт амплификации участка длиной в 518 п.н. подвергали обработке эндонуклеазой *Ban1* для идентификации однонуклеотидной замены С/Т в положении 2995 или *Bcl1* в положении 3010. Манипуляции проводили для определения каждого полиморфизма по отдельности. Рестрикцию выполняли согласно инструкции фирмы-производителя («MBI Fermentas»). ДНК в количестве 2—5 мкг инкубировали в реакционной смеси при +37°C в течение 5—12 ч.

Схематическое изображение ПДРФ-анализа полиморфного локуса 2995С/Т гена *SAA1* показано на рис. 3. Основными фрагментами для генотипирования являются 72, 244 и 316 п. н. Все возможные комбинации длин рестриктных фрагментов после обработки рестриктазой *Ban1* и их соответствие генотипам представлены в табл. 3.

В случае однонуклеотидной замены в положении 3010 гена *SAA1* рестриктаза *Bcl1* разрезает амплифицированный фрагмент (518 п. н.) на 427 и 91 п. н. Возможные варианты длин рестриктных фрагментов после обработки рестриктазой и их соответствие генотипам представлены в табл. 4.

Детекцию результатов электрофоретического разделения фрагментов осуществляли в 2% агарозном геле в УФ-свете с помощью трансиллюминатора «Vilber Lourmat» (Франция), результаты фиксировали на цифровую камеру «Nikon 2100».

Таблица 3

Полиморфизм гена *SAA1* по точечной замене 2995С/Т

Длина фрагмента, п.н.	Генотип
244+177+72+25	СС
316+244+177+72+25	СТ
316+177+25	ТТ

Таблица 4

Полиморфизм гена *SAA1* по точечной замене 3010С/Т

Длина фрагментов, п. н.	Генотип
518	СС
518+427+91	СТ
427+91	ТТ

Результаты и обсуждение

Определены генотипы пациентов по трем полиморфным локусам гена *SAA1* (табл. 5).

Сравнение опытных групп проводили методом хи-квадрат по значениям частот генотипов, а также по частотам трех аллелей. Обнаружены статистически достоверные различия между выборкой больных РА и группой, отягощенной амилоидозом. Наибольшее значение хи-квадрата получено при сравнении этих выборок по генотипу α/α ($\chi^2=11,4$; $P=0,001$). Среди лиц с осложнением РА в виде амилоидоза почек носителями генотипа α/α являются 20 из 21, в то время как среди больных РА этот генотип встречается в 45,8% случаев, что в 2,1 раза реже. Подобная тенденция наблюдается и по частоте α -аллеля в данных группах, разница между ними статистически достоверна.

При вычислении показателя «отношение шансов» (ОШ) по числу носителей генотипа α/α получено значение 23,6, при этом доверительный интервал ДИ составил 1,7—38,8. Таким образом, относительный риск развития амилоидоза на фоне РА статистически значимо возрастает у лиц с генотипом α/α по сравнению с больными РА без этого генотипа. Результаты статистического анализа говорят в пользу того, что генотип α/α является генетическим фактором риска развития амилоидоза как осложнения РА в белорусской популяции.

В отличие от данных, полученных японскими исследователями, наши результаты показывают, что у жителей Беларуси (европейская популяция) наибольшей амилоидогенностью обладает изотип *SAA1* α/α . Частота аллелей гена *SAA1* у представителей разных этнических групп может значительно отличаться. Так, в работе D. J. Faulkers и соавт. при анализе небольшой вы-

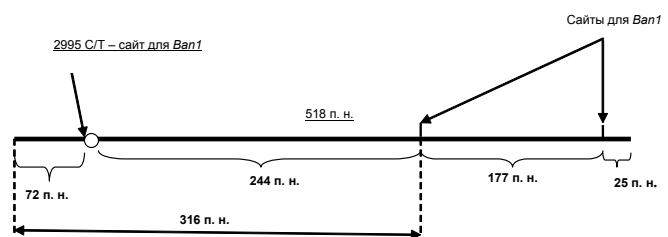
Рис. 3. Схематическое изображение ПДРФ-анализа полиморфного участка 2995С/Т гена *SAA1*

Таблица 5

Результаты генотипирования по полиморфным локусам 2995С/Т и 3010С/Т гена *SAA1*

Генотип			Количество пациентов		P
2995С/Т	3010 С/Т	α, β, γ	РА	РА с амилоидозом	
ТТ	СС	α/α	12 (45,8%)	20 (95,2%)	<0,05
ТС	СТ	α/β	6 (25,0%)	0 (0,0)	<0,05
ТС	СС	α/γ	6 (25,0%)	0 (0,0)	<0,05
СС	ТТ	β/β	1 (4,2%)	0 (0,0)	
СС	ТС	β/γ	0 (0,0)	0 (0,0)	
СС	СС	γ/γ	0 (0,0)	0 (0,0)	
ТТ	ТС			1 (4,8%)	
α			34 (70,8%)	40 (95,2%)	<0,05
β			8 (16,7%)	0 (0,0)	
γ			6 (12,5%)	0 (0,0)	

борки здоровых европейцев (21 человек) не обнаружено ни одного носителя γ -аллеля; α - и β -аллели отмечались в 62% и 38% случаев соответственно [28]. Сравнение результатов исследований азиатских и европейских популяций по частотам аллелей гена *SAA1* показывает, что у японцев γ -аллель встречается гораздо чаще и составляет примерно 37%. Носительство этого аллеля, особенно в гомозиготном состоянии, является достоверным фактором риска АА-амилоидоза у взрослых пациентов-японцев, страдающих РА [24, 25]. В противоположность этим данным, D. R. Booth и соавт. определили частоту встречаемости γ -аллеля в европейской популяции, которая составила лишь 5,3% [29]. У 41 пациента-европейца с ювенильным хроническим артритом и АА-амилоидозом частота аллельного варианта α , особенно гомозигот α/α , была достоверно выше — 90,2% (аллельный вариант α) и 80,5% (генотип α/α) — по сравнению со здоровой выборкой (75,8% и 57,9% соответственно) и с группой больных (n=8) ювенильным хроническим артритом, но без амилоидоза (56,3% и 12,5% соответственно) [29].

Эти результаты говорят в пользу того, что разные изоформы белка *SAA1*, а именно α и γ , являются генетическими факторами риска развития амилоидоза в разных этнических группах: у японцев — *SAA γ* , в исследованных немногочисленных европейских популяциях, в том числе и белорусской — *SAA α* .

Результаты генотипирования по локусу *-13T/C* гена *SAA1* представлены в табл. 6. Аллель риска *-13T* в исследованных выборках встречается лишь в виде гетерозигот, его частота в группе РА без поражения почек составила 13%. У пациентов с амилоидозом все генотипы представлены гомозиготами по аллелю *-13C*. Гомозигот *-13TT* ни в одной из исследованных выборок не обнаружено, что связано, очевидно, с низкой частотой аллеля *-13T* в популяции белорусов. Согласно опубликованным ранее данным, частота *-13T* в европейской популяции составляет около 8%, а встречаемость гомозигот стремится к нулю [30].

Особенностью распределения полиморфных аллелей гена *SAA1* в исследованных группах является то, что в 6 из 7 случаев гетерозиготный генотип по локусу *-13T/C* находится в контексте с генотипом α/γ и в 1 случае — с генотипом α/β . Корреляционный анализ возможен после расширения объема выборок. В исследовании С. Р. Mavragani и соавт. также была обнаружена связь аллеля *-13T* с γ -гаплотипом у греческих пациентов с РА и контролем, несмотря на низкую частоту встречаемости *-13T* в обеих выборках [30].

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что носительство аллеля *-13T* гена *SAA1* не повышает риск развития АА-амилоидоза у белорусских пациентов. Таким образом, приведены результаты определения полиморфных аллелей гена *SAA1* в трех позициях: 5' фланкирующем сайте *-13T/C*, а также сайтах *2995C/T* и *3010C/T* у пациентов с амилоидозом, развившимся как осложнение РА, а также у пациентов с РА без амилоидоза. Выявлено, что генотипы риска развития вторичного амилоидоза у белорусских пациентов коренным образом отличаются от японских и сходны с таковыми для пациентов Англии и Греции.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что носительство аллеля *-13T* гена *SAA1* не повышает риск развития АА-амилоидоза у белорусских пациентов.

Таким образом, приведены результаты определения полиморфных аллелей гена *SAA1* в трех позициях: 5' фланкирующем сайте *-13T/C*, а также сайтах *2995C/T* и *3010C/T* у пациентов с амилоидозом, развившимся как осложнение РА, а также у пациентов с РА без амилоидоза. Выявлено, что генотипы риска развития вторичного амилоидоза у белорусских пациентов коренным образом отличаются от японских и сходны с таковыми для пациентов Англии и Греции.

Выводы

1. Определен генетический полиморфизм гена *SAA1* у белорусских пациентов со вторичным амилоидозом, развившимся на фоне ревматоидного артрита, а также у пациентов с ревматоидным артритом без амилоидоза. Показано, что генотип *SAA1 α/α* является доминирующим в обеих группах, составляя соответственно 95,2% и 45,8%. Пациенты с генотипом *SAA1 α/β* и *SAA1 α/γ* выявлены только в группе пациентов с ревматоидным артритом, и составляют по 25% каждый; 1 пациент имеет генотип β/β (4,2%) и также обнаружен в этой группе.

2. Генотип *SAA1 α/α* (аллельные варианты *2995T* и *3010C*) является генетическим фактором риска развития амилоидоза как осложнения ревматоидного артрита у белорусских пациентов.

3. Встречаемость аллеля *-13T* гена *SAA1* (полиморфный локус *-13T/C*) составила 13% в группе пациентов с ревматоидным артритом, среди пациентов с амилоидозом данный аллель не обнаружен. Не выявлено гомозигот *-13T/T*. Таким образом, аллель *-13T* не является фактором риска для манифестации АА-амилоидоза у белорусских пациентов с ревматоидным артритом.

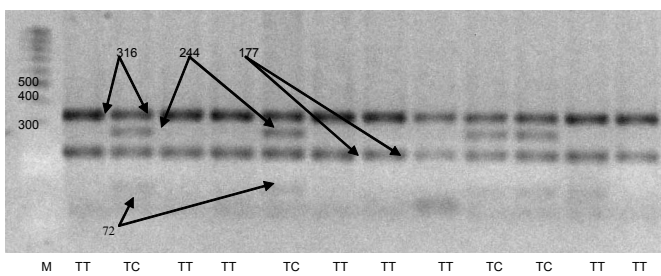


Рис. 4. Электрофореграмма *Van1* фрагментов *2995C/T* локуса. Указаны размеры фрагментов рестрикции; слева — маркер длин 1,5+100 п. н., снизу — генотипы

Таблица 6

Результаты генотипирования по локусу *-13T/C* гена *SAA1*

Генотип по <i>-13T/C</i>	Количество пациентов		P
	РА, абс. (%)	РА с амилоидозом, абс. (%)	
TT	0 (0,0)	0(0,0)	
TC	7 (25,9)	0 (0,0)	<0,05
CC	20 (74,1)	21 (100,0)	<0,05
Аллель <i>-13T</i>	7 (13,0)	0 (0,0)	<0,05
Аллель <i>-13C</i>	47 (87,0)	42 (100,0)	<0,05

4. Впервые проведенное определение полиморфизма гена SAA1 и выявление у белорусских пациентов с ревматоидным артритом аллелей риска формирования вторичного амилоидоза позволит оптимизировать профилактику данного фатального заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Merlini G., Bellotti V. // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349.— P. 583—596.
- Gertz M. A., Kyle R. A. // *Medicine (Baltimore)*.— 1991.— Vol. 70.— P. 246—256.
- Toyoshima H., Kusaba T., Yamaguchi M. // *Ryumachi*.— 1993.— Vol. 33.— P. 209—214.
- Hazenberg B. P. C., Rijswijk M. H. // *Baillieres Clin. Rheumatol.*— 1994.— Vol. 8.— P. 661—690.
- Kobayashi H., Tada S., Fuchigami T., et al. // *Br. J. Rheumatol.*— 1996.— Vol. 35.— P. 44—49.
- Okuda Y., Takasugi K., Oyama T., et al. // *Ryumachi*.— 1994.— Vol. 34.— P. 939—946.
- Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., et al. // *Nephron Clin. Pract.*— 2004.— Vol. 96.— P. 10—114.
- Misra R., Wakhlu A., Krishnani N., et al. // *J. Rheumatol.*— 2004.— Vol. 31.— P. 1013—1014.
- Artl A., Marsche G., Lestavel S., et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2000.— Vol. 20.— P. 763—772.
- Черствый Е. Д., Портянко А. С. // *Здравоохранение*.— 2008.— № 2.— С. 26—30.
- Betts J. C., Edbrooke M. R., Thakker R. V., Woo P. // *Scand. J. Immunol.*— 1991.— Vol. 34.— P. 471—482.
- Yamada T. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 1999.— Vol. 37.— P. 381—388.
- Malle E., deBeer F. C. // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1996.— Vol. 26.— P. 427—435.
- Maury C. P., Wegelius O. // *Int. J. Tissue React.*— 1985.— Vol. 7.— P. 405—407.
- Steel D. M., Whitehead A. S. // *Immunol. Today*.— 1994.— Vol. 15.— P. 81—88.
- Dwulet F. E., Wallace D. K., Benson M. D. // *Biochemistry*.— 1988.— Vol. 27.— P. 1677—1682.
- Beach C. M., de Beer M. C., Sipe J. D., et al. // *Biochem. J.*— 1992.— Vol. 282.— P. 615—622.
- Husby G., Marhaug G., Dowton B., et al. // *Amyloid*.— 1994.— Vol. 1.— P. 119—137.
- Kisilevskiy R. // *Med. Hypoth.*— 1991.— Vol. 35.— P. 337—341.
- Urieli-Shoval S., Reinhold L., Yaacov M. // *Curr. Opin. Hematol.*— 2000.— Vol. 7.— P. 64—69.
- Cunnane G., Whitehead A. S. // *Baillieres Clin. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 13.— P. 615—628.
- Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S., Takebayashi S. // *Mod. Pathol.*— 2000.— Vol. 13.— P. 1020—1028.
- Kisilevsky R. // *J. Struct. Biol.*— 2000.— Vol. 130.— P. 99—108.
- Baba S., Masago S. A., Takahashi T., et al. // *Hum. Mol. Genet.*— 1995.— Vol. 4.— P. 1083—1087.
- Moriguchi M., Terai C., Koseki Y., et al. // *Hum. Genet.*— 1999.— Vol. 105.— P. 360—366.
- Nakamura T., Higashi S., Tomoda K., et al. // *Rheumatology*.— 2006.— Vol. 45.— P. 43—49.
- Yamada T., Okuda Y., Takasugi K., et al. // *Amyloid*.— 2003.— Vol. 10.— P. 7—11.
- Faulkers D. J., Betts J. C., Woo P. // *Amyloid. Int. J. Exp. Clin. Invest.*— 1994.— Vol. 1.— P. 255—262.
- Booth D. R., Booth S. E., Gillmore J. D. // *Amyloid*.— 1998.— Vol. 5.— P. 262—265.
- Mavragani C. P., Yiannakouris N., Zintzaras E., et al. // *Amyloid*.— 2007.— Vol. 14.— P. 271—275.

Поступила 04.02.10.

GENETIC MARKERS OF SECONDARY RENAL AMYLOIDOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

N. F. Soroka, L. N. Sivitskaya, A. K. Chyzh, N. G. Danilenko

Objective. To determine the relation between the genotype and the risk of amyloidosis development in Belarus residents suffering from rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Native DNAs were separated from whole blood leukocytes of 21 patients suffering from RA complicated by amyloidosis of kidneys and of 27 RA patients lacking that complication. Genotyping for bearing genotypes of risk gene SAA1 was performed in polymerase chain reaction with a subsequent restriction analysis by three polymorphism sites: -13T/C, 2995 C/T and 3010 C/T.

Results. The SAA1 gene polymorphic alleles presence at three positions was determined both in patients suffering from amyloidosis developed as a RA complication and in RA patients lacking amyloidosis. It was shown that the genotypes of risk for the secondary amyloidosis development in Belarus residents differed radically from the Japanese ones and were similar those in patients from Great Britain and Greece.

Conclusion. The SAA1 α/α genotype (2995T and 3010C allele variants) is the genetic risk factor of amyloidosis development as a RA complication in Belarus patients. The SAA1 gene -13T allele frequency was 13% in the group of RA patients, that allele was not found in persons suffering from amyloidosis. The results obtained in the study allow optimization of the secondary amyloidosis prevention in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, secondary renal amyloidosis, SAA1 gene, prevention.

Медицинская литература России

- Гаджиева З. К. **Нарушение мочеиспускания.**— М., 2010.
- Гафиятуллина и др. **Физиотерапия: Учеб. пособие.**— М., 2010.
- Гепатиты: Рациональная диагностика и терапия** / Под ред. М. Фукса.— М., 2010.
- Гресс Д. Р., Качмарек Р. М. **Искусственная вентиляция легких.**— М., СПб., 2009.
- Громнацкий Н. И. **Внутренние болезни: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Детские инфекции: Справочник практического врача** / Под ред. Л. Н. Мазанковой.— М., 2009.
- Джатов И., Кауфман М., Пети Ж. И. **Атлас хирургии молочной железы.**— М., 2009.
- Дислипидемия и атеросклероз: Биомаркеры, диагностика и лечение** / Под ред. Р. Г. Оганова.— М., 2009.
- Евсегнеев Р. А. **Психиатрия в общей медицинской практике: Руководство для врачей.**— М., 2010.
- Егоров Е. А., Епифанова Л. М. **Глазные болезни: Учебник.**— М., 2010.
- Ермоленко В. М., Николаев А. Ю. **Острая почечная недостаточность.**— М., 2010.
- Заблудовский И. З. **Техника массажа.**— СПб., 2009.
- Заболевания вен** / Под ред. Х. С. Фронек.— М., 2010.



Е. Ю. МАНИНА, В. С. УЛАЩИК, Е. Н. КУКЛОВА

СКОРОСТЬ РОСТА АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА У МЫШЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПОЛЯРИЗОВАННОГО СВЕТА

Институт физиологии НАН Беларуси

Цель исследования. Изучить влияние поляризованного света различной длины волны на рост асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) у мышей.

Материал и методы. Исследовали влияние поляризованного синего света (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин) в комбинации с магнитным полем или поляризованным светом других длин волн на рост АКЭ в присутствии и отсутствии слабого магнитного поля (индукция 50 мТл). Через 12—13 дней после прививки опухоли начинали курс облучений из 10 процедур. На следующий день после проведения последнего сеанса на торсионных весах определяли вес опухоли или же мышей оставляли на дожитие для определения продолжительности жизни животных.

Результаты. Под воздействием поляризованного синего света в течение 10—12 дней скорость роста АКЭ уменьшалась на 71%. Дополнительные воздействия магнитным полем или поляризованным светом другой длины волны существенно не изменяли противоопухолевого действия синего света. После прекращения фототерапии рост опухоли возобновился, и к концу эксперимента средняя продолжительность жизни животных опытной и контрольной групп достоверно не отличались.

Заключение. Показано тормозящее рост опухоли действие поляризованного света синего диапазона. Определение оптимальных параметров проявления противоопухолевого эффекта и длительности курса облучений требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: рак, асцитная карцинома Эрлиха, поляризованный свет, магнитолазерная терапия, магнитное поле.

Поляризованный свет, к которому относится и лазерное излучение, используется в медицине уже более трех десятилетий, однако механизмы его действия и показания к применению все еще продолжают разрабатываться и уточняться. Считается, что терапевтический эффект достигается при его применении вследствие активации и коррекции сдвигов адаптационно-компенсаторных процессов при самой разнообразной патологии (общесоматической, кардиологической, нервно-психической, эндокринной, обменной и т. д.) [1]. Согласно обобщенным данным, лазерное излучение малой интенсивности оказывает противовоспалительный, анальгетический и противовоспалительный эффект; улучшает микроциркуляцию, оксигенацию и питание тканей, усиливает синтез ДНК, РНК и АТФ; вызывает активизацию факторов неспецифической резистентности: комплемента, интерферона, лизоцима, усиливает общую лейкоцитарную реакцию, повышает фагоцитарную активность макрофагальной системы, активизирует иммунокомпетентные клетки, клеточную и гуморальную иммунологическую защиту, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие [2—4].

Следует подчеркнуть, что стимулирующие эффекты наблюдаются при терапевтических дозах поляризо-

ванного света, при высоких отмечается гиперактивация, при сверхвысоких — ингибция [5]. При этом необходимо отметить спектральную зависимость действия поляризованного света на биологические ткани.

Ультрафиолетовые лучи полностью поглощаются в эпидермисе, синий и зеленый свет — в дерме. В более глубокие слои проникают только красный свет и ближнее инфракрасное излучение в диапазоне 800—1000 нм. В связи с тем, что красный и синий цвета расположены на противоположных границах видимого спектрального диапазона, их можно использовать для дифференцированного лечебного воздействия. Синий лазерный свет усиливает трофику тканей, способствует восстановлению их структуры. Поглощение синего света молекулами билирубина сопровождается фотоизомеризацией и переводом их в водорастворимую форму. В настоящее время благодаря высокой эффективности и незначительным побочным реакциям фототерапия желтухи новорожденных (облучение синим светом) широко применяется во многих родильных домах [6]. Красный лазерный свет проникает более глубоко, активизирует тканевую реактивность, способствует восстановлению функции тканей.

При выделении из оптического диапазона 360—1070 нм областей голубого (470, 480 и 490 нм), желто-оранжевого (570 и 580 нм) и красного (630 и 640 нм) света стимулирующий эффект был отмечен при облучении красным светом. При воздействии голубым и желто-оранжевым поляризованным светом, как правило, отмечалось подавление функциональной активности облучаемых биологических объектов [7]. Показано биостимулирующее действие зеленого (500 нм) и фиолетового (415 нм) света [8]. Обнадеживающие результаты получены при воздействии поляризованного света с длиной волны 890 нм на систему микроциркуляции крови и на вялотекущие раневые процессы [9, 10]. Усиление биостимулирующего эффекта обнаружено при действии комбинаций поляризованного света с различными спектральными характеристиками, в частности при облучении красным и синим светом [11].

Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) оказывает влияние также на иммунный статус животных с перевиваемыми опухолями. Облучение области тимуса, как правило, сопровождается выраженной стимуляцией естественных киллеров у животных-опухолесителей [5]. Для лечения злокачественных заболеваний НИЛИ применяется в виде внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), а также непосредственного воздействия на опухоль. Было показано, что ВЛОК угнетает процессы метастазирования карциномы РЛ-67 мышей, а также обладает способностью усиливать противоопухолевое действие некоторых цитостатических препаратов [12]. У онкологических больных после курса терапии поляризованным светом повышается уровень IgG и снижается, за счет увеличения количества лимфоцитов, содержание IgA, что свидетельствует о хорошем иммуностимулирующем эффекте [13]. Гисто-

логические методы исследования свидетельствуют об усилении дистрофических и некротических процессов в клетках опухоли, продолжительность жизни больных увеличивается в 3 раза [14]. Стимуляция Т-клеток у онкологических больных под влиянием красного света выражена в большей степени, чем у здоровых доноров. При облучении красным светом содержание Т-супрессоров уменьшается, а синим — увеличивается. В-лимфоциты менее чувствительны к поляризованному свету [10]. Вместе с тем, у больных ревматоидным артритом при проведении лазеротерапии отмечается иммуносупрессивный эффект [15]. Такое влияние поляризованного света на иммунную систему можно определить как иммуномодулирующий эффект.

Целью настоящего исследования было изучение влияния поляризованного света с различными длинами волн на рост асцитной карциномы Эрлиха у мышей высококорактовой линии Af.

Материал и методы

Работа проводилась на самках мышей линии Af 2—3-месячного возраста весом 18,0—25,0 г. Животные находились в стационарных условиях вивария при температуре $22 \pm 1,0^\circ\text{C}$ со свободным доступом к воде и пище.

Использовали гипердиплоидный штамм асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ). АКЭ получена из спонтанного рака молочной железы мыши. Солидная форма получена Эрлихом в 1905 г., асцитная — Левенталем и Яном в 1932 г. Исходный гистологический тип — аденокарцинома, в настоящее время — недифференцированный рак. Прививается мышам любой линии и беспородным внутрибрюшинно и подкожно, прививаемость составляет 100%. Латентный период — 4—6 дней, продолжительность жизни после прививки асцитной формы — 7—16 дней. Спонтанно не рассасывается. Число хромосом в клетках модального класса — 44—46, в клетках обнаруживаются маркерные хромосомы, типичные для карциномы Эрлиха [16, 17].

Для приготовления суспензий опухолевых и других клеток использовали пробирочный метод Николаева [18]. Количество жизнеспособных клеток в суспензиях определяли по Шреку, для чего исследуемую суспензию клеток разводили 0,5% раствором трипанового синего в соотношении 1:1, выдерживали 3—5 мин. В камере Горяева подсчитывали количество окрашенных (мертвых) и неокрашенных (живых) клеток на 300 сосчитанных. При перевивке АКЭ учитывали только живые клетки.

Асцит получали из брюшной полости мышей прошлой генерации опухолей при вскрытии убитых животных. Опухоли прививали подкожно с левой стороны спины животных. Каждой мышши прививали по 6 млн клеток АКЭ. Для проведения фототерапии использовали аппарат магнитолазерной терапии «Родник-1» и светодиодный аппарат «Ромашка». Через 10—11 дней после прививки АКЭ начинали воздействие поляризованным светом различных областей спектра и мощности. Мышей помещали в специальные коробочки с отверстием, через которое на область опухоли воздействовали лазерным светом и магнитным полем. Проводили 10 облуче-

ний (по 5 дней в неделю, в рабочие дни). Для изучения продолжительности жизни мышей-опухоленосителей после курса воздействия их оставляли в виварии и ежедневно регистрировали гибель животных.

Влияние поляризованного света на рост АКЭ изучалось в следующих сериях экспериментов:

1-я — облучение светом сверхъярких светодиодов синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин) в присутствии и отсутствии слабого магнитного поля (индукция 50 мТл);

2-я — облучение светом сверхъярких светодиодов синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин) с последующим воздействием непрерывного лазерного излучения красного спектра (длина волны 0,67 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин) в присутствии и отсутствии слабого магнитного поля (индукция 50 мТл);

3-я — облучение светом сверхъярких светодиодов синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин) с последующим воздействием более мощного непрерывного лазерного излучения красного спектра (длина волны 0,67 мкм, мощность 500 мВт, время воздействия 5 мин) в присутствии и отсутствии слабого магнитного поля (индукция 50 мТл);

4-я — облучение светом сверхъярких светодиодов синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин) с последующим воздействием непрерывного лазерного излучения инфракрасного спектра (длина волны 0,89 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин).

В 5-й серии изучено влияние облучения светом сверхъярких светодиодов синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт, время воздействия 5 мин) на продолжительность жизни мышей-опухоленосителей.

Вес опухолей определяли на торсионных весах на 26—27-й дни после прививки опухоли.

Контролем служили мыши с прививкой АКЭ, не подвергавшиеся воздействию ни поляризованного света, ни магнитного поля.

Результаты и обсуждение

Воздействие сверхъярких светодиодов синего спектра (рис., б) привело к достоверному (на 71,1%) торможению роста опухоли по сравнению с контролем (средний вес опухоли: $0,067 \pm 0,018$ г и $0,232 \pm 0,034$ г соответственно, $P < 0,05$). Дополнительное воздействие магнитным полем (рис., в) не оказало достоверного влияния на скорость опухолевого роста (средний вес опухоли $0,090 \pm 0,015$ г, уменьшение по сравнению с контролем на 61,2%), различия между двумя опытными сериями не были достоверными ($P > 0,05$).

В связи с тем, что красный и синий цвета расположены на противоположных границах видимого спектрального диапазона, их можно использовать для дифференцированного лечебного воздействия. Лазерное излучение красного и инфракрасного спектра широко применяется для лечения кожных и раневых инфекций [19—23], мышечно-скелетных болей [24], сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [25—27].

Вес опухолей в опытной серии с применением последовательного воздействия света синего и красного спектров (рис., г) без воздействия магнитного поля оказался на 38,4% меньше по сравнению с контролем ($0,143 \pm 0,042$ г и $0,232 \pm 0,034$ г соответственно, $P > 0,05$), а с применением магнитного поля (рис., д) на 49,6% меньше по сравнению с контролем ($0,117 \pm 0,035$ г и $0,232 \pm 0,034$ г соответственно, $P < 0,05$), но различия между двумя опытными сериями не были достоверными. При увеличении мощности лазерного излучения красного спектра в 100 раз (500 мВт) дополнительное воздействие магнитного поля уже не оказало влияния на вес опухолей опытных серий мышей. Вес опухолей в двух опытных сериях оказался примерно в 2 раза меньше по сравнению с контролем (рис., е, ж) ($0,104 \pm 0,040$ г, $0,113 \pm 0,049$ г и $0,232 \pm 0,034$ г соответственно, $P < 0,05$), и эти отличия были достоверными по отношению к контролю.

При исследовании комбинированного действия синего и инфракрасного поляризованного излучения оказалось, что инфракрасный свет несколько нивелировал воздействие синего света (средний вес опухоли $0,101 \pm 0,017$ г), уменьшение на 56,4%, $P < 0,05$), но по отношению к контролю эти отличия также были достоверными (рис., з).

Подытоживая эту часть исследований, можно констатировать, что поляризованный синий свет приводил к достоверному замедлению роста асцитной карциномы Эрлиха. Комбинирование синего света с поляризованным светом других длин волн не оказало существенного влияния на снижение скорости ее роста.

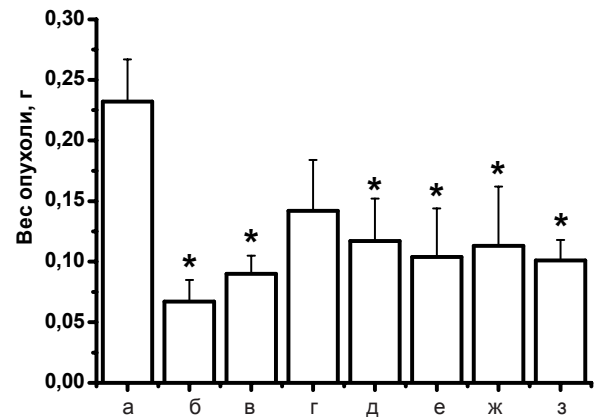
Следующим этапом наших исследований было изучение эффекта одного синего поляризованного света на продолжительность жизни мышей-опухоленосителей АКЭ при тех же условиях воздействия. При визуальном обследовании в период курсового облучения было отмечено торможение роста опухоли. Однако после завершения курса облучений рост опухоли возобновился, и гибель мышей в опытной и контрольных сериях началась почти одновременно на 4-й неделе после прививки опухоли, с небольшим запаздыванием в серии с воздействием синего поляризованного света. Однако через 1,5 мес после прививки опухоли мыши в опытной группе начали гибнуть немного быстрее (через 4 мес после прививки опухоли в группе с облучением синим светом погибло 16 мышей, в контрольной группе — 11 мышей). К концу эксперимента средняя продолжительность жизни мышей была равна $75,35 \pm 8,86$ дня у мышей, подвергшихся воздействию светодиодов синего спектра (уменьшение на 12,0%, $P > 0,05$), у контрольных мышей — $85,63 \pm 6,60$ дня.

Таким образом, под воздействием поляризованного синего света в течение 10—12 дней скорость роста асцитной карциномы Эрлиха уменьшалась на 38—71%. Дополнительные воздействия магнитным полем или поляризованным светом другой длины волны существенно не изменяли противоопухолевого действия синего света. После прекращения фототерапии рост опухоли возобновился и к концу эксперимента сред-

няя продолжительность жизни животных опытной и контрольной групп достоверно не отличались.

Таким образом, полученные результаты еще раз подтверждают сложное биологическое действие поляризованного света, в том числе и на рост опухолей. Отмеченное в ряде случаев его противоопухолевое действие, по-видимому, можно объяснить рядом механизмов. Тормозящее действие света на рост опухоли, вероятно, связано с угнетением биоэнергетики опухолевой клетки, обусловленным влиянием встроенных в дыхательную цепь митохондрий клеток хромофоров, поглощающих красный и синий свет. При этом синие лучи примерно на порядок более действенны, нежели красные. Значимый биологический ответ наблюдается при воздействии оптическим излучением синего диапазона спектра уже при мощности облучения 10—100 мкВт/см² [6].

В последнее время активно разрабатывается фотодинамический механизм первичного действия низкоинтенсивного излучения. Фотосенсибилизаторами могут быть не только внесенные извне соединения, которые селективно накапливаются в опухолевой или в бактериальной клетке, но и эндогенные вещества, присутствующие в живых клетках. Это, прежде всего, порфирины и флавины. Порфирины поглощают в сине-фио-



Вес опухоли после прививки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ), подвергнутой воздействию поляризованным светом и магнитным полем: а — контроль (мыши с прививкой АКЭ без воздействия); б — лазерное излучение синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт)**; в — лазерное излучение синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт) + слабое магнитное поле (индукция 50 мТл); г — лазерное излучение синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт) + лазерное излучение красного спектра (длина волны 0,67 мкм, мощность 5 мВт); д — лазерное излучение синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт) + лазерное излучение красного спектра (длина волны 0,67 мкм, мощность 5 мВт) + слабое магнитное поле (индукция 50 мТл); е — лазерное излучение синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт) + лазерное излучение красного спектра (длина волны 0,67 мкм, мощность 500 мВт); ж — лазерное излучение синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт) + лазерное излучение красного спектра (длина волны 0,67 мкм, мощность 500 мВт) + слабое магнитное поле (индукция 50 мТл); з — лазерное излучение синего спектра (длина волны 0,47 мкм, мощность 5 мВт) + лазерное излучение инфракрасного спектра (длина волны 0,89 мкм, мощность 5 мВт). * Статистически достоверные различия по сравнению с контролем ($P < 0,05$). Время воздействия каждого типа излучения 5 мин

летовой (415 нм) и в красной областях спектра (660 нм); максимум поглощения флавинов находится на длине волны 450 нм. Порфирины, поглощая излучение, индуцируют свободнорадикальные реакции, приводя к увеличению содержания в клетке свободных радикалов и реактивного синглетного кислорода, которые подавляют жизнедеятельность клеток, могут вызывать их апоптоз или некроз. Под воздействием лазерного излучения может происходить неравномерный нагрев, изменяющий редокс-состояние клетки: смещение в сторону более окисленного состояния связано со стимуляцией жизнеспособности клетки, а в более восстановленную сторону — с ее подавлением [28].

Весьма вероятным представляется связать полученные результаты с влиянием поляризованного света на иммунитет животного-опухоленосителя. Как известно, под действием лазерного излучения происходит активация иммунной системы, выражающаяся в повышении активности деления и увеличении функциональной активности иммунокомпетентных клеток и синтеза иммуноглобулинов [29]. Даже однократное воздействие поляризованного света повышает содержание в крови палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов при одновременном снижении количества моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов, что объясняется стимуляцией лейкопоэза и выбросом зрелых клеток из синусов костного мозга, сосудов селезенки и легких, а также усиленным выходом моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов в ткани из циркуляторного русла [9, 10, 29]. Такой механизм действия, согласно полученным данным, присущ синему свету. При комбинировании его с другими видами излучения и магнитным полем усиления противоопухолевого действия синего света не происходило, что может указывать на неадекватность вследствие полипрагматии комплексных воздействий адаптационным и иммунобиологическим резервам пораженного опухоли организма. Возможно, этим же определяется и кратковременность тормозящего эффекта поляризованного синего света: в отдаленный период торможение сменяется прогрессией роста опухоли.

Для более конкретного выяснения механизмов тормозящего действия поляризованного света синего диапазона и его кратковременности, а также для определения оптимальных параметров проявления противоопухолевого эффекта данного физического фактора необходимы дальнейшие углубленные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улащик В.С. *Очерки общей физиотерапии*.— Минск, 1994.
2. Улащик В. С., Лукомский И. В. *Общая физиотерапия*.— Минск, 2005.
3. Гринзайд М. И., Гринзайд Ю. М., Евсеева С. Н. и др. *Иммуномодулирующие эффекты физических факторов: Пособие для врачей*.— Пятигорск, 1996.
4. Takas S., Stojanovic S. // *Med. Pregl.*— 1998.— Vol. 51, № 5—6.— P. 245—249.
5. Гуляр С. А., Лиманский Ю. П., Тамарова З. А., Бидков Е. Г. // *Аппараты «Биоптрон»: действие и лечебное применение / Под ред. В.С. Улащика*. — Минск, 2001.— С. 54—66.
6. Зродников В., Кешишян Е. // *Современные технологии в педиатрии и детской хирургии / Материалы V Росс. конгресса*.— М, 2006.
7. Карандашов В. И., Петухов Е. Б., Зродников В. С. *Фототерапия*.— М., 2001.
8. Phillips S. B., Kollias N., Gillies R., et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1997.— Vol. 37, № 6.— P. 948—952.
9. Iordanou P., Baltopoulos G., Giannakopoulou M., et al. // *Int. J. Nurs Pract.*— 2002.— Vol. 8, № 1.— P. 49—55.
10. Pinheiro A. L., Pozza D. H., Oliveira M. G., et al. // *Photomed. Laser. Surg.*— 2005.— Vol. 23, № 5.— P. 485—492.
11. Shibata Y., Ogura N., Yamashiro K. et al. // *Lasers Med. Sci.*— 2005.— Vol. 27.— P. 245—248.
12. Тарасенко Т. И. *Влияние лазерного излучения на показатели иммунитета и неспецифическую резистентность на фоне развития экспериментальной опухоли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*.— Томск, 1987.
13. Улащик В. С. // *Мед. новости*.— 2006.— № 11.— С. 8—13.
14. Литвинова Т. М., Улащик В. С., Истомин Ю. П., Жаверид Э. А. // *Весті НАН Беларусі: Сер. мед. навук*.— 2005.— № 3.— С. 55—59.
15. Danno K., Mori N., Toda K., et al. // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*— 2001.— Vol. 17, № 6.— P. 261—265.
16. Погосянц Е. Е., Киселева Н. С. // *Вопр. онкологии*.— 1963.— Т. 9, № 8.— С. 103—106.
17. Пригожина Е. Л., Вендров Е. Л. // *Вопр. онкологии*.— 1971.— Т. 17, № 7.— С. 83—85.
18. Меньшиков В. В., Делектореков Л. Н., Золотницкая Р. П. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова*.— М., 1987.
19. Iordanou P., Lykoudis E. G., Athanasiou A., et al. // *Photomed. Laser Surg.*— 2009.— Vol. 27, № 2.— P. 261—267.
20. Flemming K. A., Cullum N. A., Nelson E. A. // *J. Wound Care.*— 1999.— Vol. 8, № 3.— P. 111—114.
21. Gao Y. Q., Liu T. C., Tang X. J. // *Proc. SPIE.*— 1998.— Vol. 3344.— P. 167—170.
22. Bissell J. H. // *J. Hand Surg.*— 1999.— Vol. 24, № 3.— P. 435—448.
23. Basford J. R., Sheffield C. G., Harmsen W. S. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 1999.— Vol. 80, № 3.— P. 647—652.
24. Minor M. A., Sanford M. K. // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*— 1998.— Vol. 25, №1.— P. 233—248.
25. Kipshidze N., Sahota H., Komorowski R., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998.— Vol. 31, № 5.— P. 1152—1157.
26. Polosukhin V. V. // *Virchows Arch.*— 1997.— Vol. 431, № 4.— P. 283—290.
27. Князева Т. А., Носова А. В., Зубкова С. М. // *Вопр. курорт.*— 1997.— № 4.— С. 7—10.
28. Улащик В. С. *Физиотерапия: Универсальная медицинская энциклопедия*.— Минск, 2008.
29. Plaghki L., Mouraux A. // *Neurophysiol. Clin.*— 2003.— Vol. 33, № 6.— P. 269—277.

Поступила 14.05.10.

GROWTH RATE CHANGE OF ASCITIC EHRLICH'S CARCINOMA IN MICE UNDER INFLUENCE OF POLARIZED LIGHT

E. Ju. Manina, V. S. Ulashchik, E. N. Kuklova

Objective. Studying of various wavelength polarized light effect on ascitic Ehrlich's carcinoma (AEC) growth in mice.

Material and methods. The polarized blue light (wavelength 0,47 mm, power 5 mW, period of action — 5 min) has been investigated in combination with magnetic field or polarized light of other wavelengths on AEC growth both in presence and absence of weak magnetic field (50 mTl induction). Courses of 10 sessions of magnetolaser treatment have been carried out in 12—13 days after the tumor inoculation. On the next day after the last session the weight of mice tumors was registered or animals were held in the vivarium for determination of their lifespans.

Results. Under the polarized blue light influence for 10—12 days the AEC growth rate has decreased by 71%. The concurrent influence of magnetic field or polarized light of another wavelength did not appreciably change the blue light antitumor action. After the phototherapy termination the tumor growth has been restored and by the end of the experiment the average lifespans of the experimental animals and in the control groups did not differ significantly.

Conclusion. It has been revealed that blue polarized light action inhibits the tumor growth. Definition of antitumor effect manifestation optimum parameters and of duration of exposure course needs additional studying.

Key words: cancer, ascitic Ehrlich's carcinoma, polarized light, magnetolaser therapy, magnetic field.



В. Е. ШЕВЧУК, Л. А. РЕУТСКАЯ, А. Н. ДОЛГОЛИКОВА,
Н. В. МАЛАШКО

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СЕКТОРА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

В статье описано современное состояние фармацевтического сектора в Республике Беларусь.

Ключевые слова: основные направления, фармацевтический сектор, Республика Беларусь.

В условиях мирового финансового кризиса и глобализации экономики в Республике Беларусь в 2009 г. было обеспечено стабильное функционирование отрасли здравоохранения. Министерству здравоохранения удалось на должном уровне обеспечить оказание медицинской помощи гражданам республики, в том числе проведение высокотехнологичных медицинских вмешательств, и даже успешно выполнить 11 операций по пересадке сердца.

В настоящее время осуществляется переход на модель хозяйствования, в которой преимущество отдается развитию медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях, как менее затратного и наиболее востребованного вида медицинской помощи.

Рациональное использование ресурсов государственного здравоохранения позволило в 2009 г. сохранить тенденции к улучшению основных показателей деятельности системы здравоохранения страны. Поддерживается курс на дальнейшее развитие высокотехнологичной медицинской помощи.

В 2009 г. по сравнению с 2008 г. в республике отмечен рост рождаемости, сокращение естественной убыли населения, дальнейшее снижение показателя смертности в трудоспособном возрасте, что свидетельствует об эффективности мер, принимаемых органами государственного управления и исполнительной власти.

Ведущее место среди причин смерти по-прежнему занимают болезни системы кровообращения, которые вносят основной вклад в смертность, инвалидность и трудопотери населения.

Вместе с тем в республике сохраняется тенденция к улучшению отдельных показателей деятельности онкологической службы; увеличен разрыв между заболеваемостью злокачественными новообразованиями и смертностью от них; снижено до 12,5% выявление новых случаев злокачественных новообразований в IV стадии (2008 г. — 13,3%), а число больных, проживших с момента установления диагноза 5 и более лет, возросло на 1,2% и составило более половины состоящих на учете (53,4%).

Показатель младенческой смертности остается стабильным в пределах значений, характерных для разви-

тых стран. В 2009 г. он составил 4,7‰ (в 2008 г. — 4,5‰).

Весомые результаты достигнуты в области кардиологии и кардиохирургии.

За 2009 г. в республике проведено более 6 тысяч кардиохирургических оперативных вмешательств (2008 г. — 5375), в Центре детской кардиохирургии выполнено 894 оперативных вмешательства у детей с периода новорожденности до 18 лет.

Дальнейшее развитие получила трансплантация органов и тканей, в 2009 г. выполнено 25 трансплантаций печени, 100 трансплантаций почек (в том числе 8 трансплантаций детям), первая пересадка комплекса почка—поджелудочная железа, 127 трансплантаций костного мозга и гемопоэтических клеток взрослым и детям.

В 2009 г. успешно завершена Государственная программа «Туберкулез» на 2005—2009 гг., реализация которой позволила преодолеть неблагоприятные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и достичь основных прогнозных показателей. Утверждена новая Государственная программа «Туберкулез» на 2010—2014 гг., направленная на решение проблемных вопросов по множественно лекарственно-устойчивому туберкулезу, профессиональной заболеваемости медицинских работников, ВИЧ-ассоциированному туберкулезу, инфекционному контролю в противотуберкулезных организациях, развитию материально-технической базы фтизиатрической службы.

Комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий позволил обеспечить в 2009 г. стабильную эпидемическую ситуацию в стране: снижены показатели заболеваемости по 36 нозологическим формам инфекций; не регистрировалась заболеваемость — по 20; не допущены вспышки острых кишечных инфекций, связанные с объектами пищевой промышленности и системой водообеспечения; предотвращен занос на территорию республики особо опасных инфекций.

Норматив бюджетной обеспеченности расходов на здравоохранение на 1 жителя в 2009 г. выполнен по всем регионам республики, составив от 101,5% (Гродненская область) до 126,4% (Минск).

Выполнены в целом по республике нормативы по обеспеченности участковыми врачами, стационарными койками, бригадами скорой медицинской помощи, аптеками, автотранспортом.

С целью решения кадровых проблем в системе здравоохранения продолжается рост объемов подготовки врачебных кадров. Так, прием в медицинские вузы в 2009 г. вырос на 11,7% по сравнению с предыдущим годом, в средние медицинские учреждения образования — на 11%.

Для повышения эффективности деятельности в сфере медицинской науки проведена работа по реорганизации имеющихся научных учреждений и созданию новых. Созданы РНПЦ психического здоровья,

РНПЦ оториноларингологии. НИИ эпидемиологии и микробиологии и НИИ пульмонологии и фтизиатрии реорганизованы в РНПЦ.

Большее внимание уделяется информатизации отрасли, включая развитие компьютерных информационных технологий и осуществление перехода к электронному документообороту.

На сегодняшний день 48,4% амбулаторно-поликлинических учреждений имеют локальные вычислительные сети, в 32,4% врачебных амбулаторий внедрена АИС «Врач общей практики» с подсистемой «Диспансеризация».

В 2009 г. успешно введены в эксплуатацию:

— опытный образец телемедицинской системы электронного консультирования, который охватил 10 организаций здравоохранения республиканского, областного и районного уровней в Минске, Гомельской и Могилевской областях;

— информационно-аналитическая система «Травма» с возможностью удаленного сбора информации по травмам и проведения дистанционных консультаций и электронных консилиумов.

Постоянно увеличивается удельный вес отечественных лекарственных средств в общем объеме закупок. В 2009 г. он составил 28,3% против 27,0% в 2008 г.

Сфера производства и обращения лекарственных средств является одним из основных факторов, обеспечивающих стабильное функционирование системы здравоохранения и доступность медицинского обслуживания.

Фармацевтический рынок Республики Беларусь встретил 2010 г. изменениями в законодательстве, процесс совершенствования которого и гармонизации в условиях Таможенного союза продолжается.

Лекарственное обеспечение населения и организаций здравоохранения Республики Беларусь осуществляется в соответствии с Законами Республики Беларусь «О здравоохранении», «О лекарственных средствах», принятыми с изменениями и дополнениями, а также целым рядом других нормативных правовых актов. В частности, новая редакция статьи 21 Закона «О лекарственных средствах» предусматривает возможность осуществления розничной реализации лекарственных средств медицинским работником государственной организации здравоохранения или ее структурного подразделения, расположенного в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптеки, что будет способствовать улучшению лекарственного обеспечения сельского населения (ранее действовала норма, разрешающая розничную реализацию медицинскими работниками только фельдшерско-акушерских пунктов).

Кроме того, для приведения в соответствие положений новой редакции Закона был разработан ряд нормативных правовых актов, важнейший из которых утвержден 22 декабря 2009 г. Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1677 «О порядке государственного контроля за качеством лекарственных средств, об утверждении Положения о порядке

хранения, транспортировки, изъятия из обращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения лекарственных средств, дополнении, изменении и признании утратившими силу некоторых постановлений Совета Министров Республики Беларусь», которым определены:

— порядок государственного контроля за качеством лекарственных средств;

— порядок хранения, транспортировки, изъятия из обращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения лекарственных средств;

— порядок проверки качества лекарственных средств до поступления в реализацию, а также находящихся в обращении.

Также внесены изменения и дополнения в действующие нормативно-правовые акты, регулирующие вопросы государственной регистрации лекарственных средств, ввоза их на территорию Республики Беларусь, порядок розничной реализации лекарственных средств медицинским работником государственной организации здравоохранения или ее структурного подразделения, расположенного в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптеки.

Совершенствование нормативно-правовой базы способствует улучшению доступности эффективных, безопасных и качественных лекарственных средств.

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрировано около 6000 наименований лекарственных средств, что позволяет практически в полной мере обеспечить лечебный процесс адекватной фармакотерапией.

В 2009 году зарегистрировано 356 лекарственных средств, из них:

— отечественного производства — 100 наименований;
— производства стран Балтии — 3 наименования;
— производства стран СНГ — 92 наименования;
— производства стран дальнего зарубежья — 161 наименование.

Всего в 2009 г. зарегистрировано 84 оригинальных лекарственных средства, 262 генерических и 10 инновационных.

Процесс перерегистрации лекарственных средств происходил в установленном порядке.

В указанный период времени отказано в регистрации 79 наименований лекарственных средств и фармацевтических субстанций (16 наименований лекарственных средств и фармацевтических субстанций в 2008 г.)

При регистрации лекарственных средств отечественными производителями практикуется режим максимального содействия:

— установлены дополнительные часы приема по вопросам регистрации лекарственных средств для отечественных фармпроизводителей в РУП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» (ЦЭИЗ);

— проводится «День открытых дверей» для осуществления контроля за ходом экспертизы документов, поданных на регистрацию, оказания консультативной помощи;

— за каждым отечественным производителем закреплен конкретный сотрудник управления лекарствен-

ных средств РУП ЦЭИЗ, установлены и жестко выдерживаются минимальные сроки проведения апробации методик для контроля качества лекарственных средств (не более одного месяца), проведения посерийного контроля качества лекарственных средств (не более 7 дней);

— оказывается консультативная помощь отечественным фармпроизводителям по вопросам разработки фармакопейных статей.

Важным этапом в обращении лекарственных средств является контроль за побочными реакциями.

Всего за 2009 г. в РУП ЦЭИЗ поступило 165 извещений о выявленных побочных реакциях (в 2008 г. — 266 извещений).

Было разработано руководство для врачей с изложением основных аспектов выявления и представления сведений о побочных реакциях, методологических основ оценки первичных данных, порядка заполнения извещения о подозреваемых побочных реакциях. Организована рассылка данного руководства по организациям здравоохранения и его распространение в рамках проводимых конференций и семинаров. В течение 2009 г. организовано 5 рабочих семинаров по правилам Надлежащей клинической практики, на которых особое внимание уделено вопросам практического мониторинга безопасности лекарственных средств. В рамках этих семинаров проведено обучение 120 специалистов здравоохранения.

В ноябре 2009 г. издана новая редакция постановления, утверждающего инструкцию о порядке представления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства (Постановление Минздрава № 121 от 13 ноября 2009 г.). Однако анализ показал, что специалисты на местах недостаточно хорошо владеют этим вопросом, испытывают затруднения с заполнением извещений. Представляется целесообразным активизировать работу РУП ЦЭИЗ в данном направлении, обратив особое внимание на то, что отсутствие у лекарственного средства терапевтической эффективности, указанной в инструкции по применению, является неожиданной побочной реакцией. Коль скоро доктор установил неэффективность того или иного препарата — его долг заполнить соответствующее извещение и направить его специалистам РУП ЦЭИЗ. Возможно, изучив фактический материал и статистику, удастся развеять миф, бытующий у нашего населения и некоторых медработников о неэффективности белорусских лекарств.

За 2009 г. испытательные лаборатории системы Минздрава проверили более 108 тысяч серий лекарственных средств: из 1580 забракованных серий лишь 125 серий было белорусского производства.

Фальсифицированных лекарственных средств выявлено не было.

В Республике Беларусь сохранена и успешно функционирует государственная аптечная сеть. При этом сформирован сбалансированный фармацевтический рынок, включающий в себя более двух с половиной

тысяч аптек всех форм собственности, из которых 65% — государственные (государственных — 1577, негосударственных — 835).

Около пятисот государственных аптек работают в сельской местности; коммерческих аптек на селе нет. В целях организации доступности лекарственной помощи населению, проживающему в сельской местности, розничную реализацию лекарственных средств также осуществляют медицинские работники в 2860 ФАПх, СВА, БСУ, УБ.

Необходимость приоритетного развития государственной аптечной сети системы РУП «Фармация» обусловлена выполнением ими, в отличие от негосударственных аптек, ряда социальных функций (аптечное изготовление лекарств, содержание сельских аптек) — трудоемких, затратных и зачастую убыточных. Важным моментом является размещение аптек четвертой категории в организациях здравоохранения, что позволяет максимально приблизить медицинскую и лекарственную помощь к населению и объединить их в единый комплекс.

В Республике Беларусь по состоянию на 01.01.10 г. функционирует 1564 аптеки системы УП «Фармация».

Обеспеченность государственными аптеками в целом по республике составляет 6,1 тыс. жителей на 1 аптеку при нормативе 8,0 тыс. жителей (от 4,9 тыс. в Витебской обл. до 6,1 тыс. в Брестской обл.), в том числе в Минске 12,2 тыс. жителей на 1 аптеку при нормативе 11,5 тыс. жителей.

В составе предприятий «Фармация» работает более 9 тыс. человек, из них 63% сотрудников с фармацевтическим образованием.

Свою работу по обеспечению полной и своевременной лекарственной помощи населению предприятия «Фармация» организуют в соответствии с годовыми бизнес-планами развития, согласованными в установленном порядке Министерством здравоохранения.

Доведенные показатели бизнес-плана (объем реализации товаров, услуг; уровень затрат к объему реализации товаров, услуг; прибыль от реализации товаров, услуг; уровень рентабельности продаж и рентабельности реализованной продукции; показатель по энергосбережению) по итогам 2009 г. выполнены всеми предприятиями «Фармация».

В 2009 г. объем реализации лекарственных средств и изделий медицинского назначения по сравнению с 2008 г. составил 134% в текущих ценах, или 105% в сопоставимых условиях, в том числе розничный товарооборот в сопоставимых ценах — 105,8% при доведенном целевом показателе 104%.

В структуре реализации лекарственных средств и изделий медицинского назначения за 2009 г. доля реализации за наличный расчет составила 60,6% против 60,1% в 2008 г. При этом снизилась доля отпуска за счет средств бюджета, составив в 2009 г. 37,7% против 38,4% в 2008 г. Бесплатный и льготный отпуск оценивается в 182,7 млрд руб. (14,1%).

Задолженность бюджетов за отпущенные лекарственные средства лечебно-профилактическим органи-

зациям и населению на льготных условиях на 01.01.10 составила 23,7 млрд руб. против 6,3 млрд руб. на 01.01.09.

Просроченная кредиторская задолженность предприятий «Фармация» за полученные товары аптечного ассортимента составила на 01.01.10 — 5 млрд руб. против 14,7 млрд руб. на 01.01.09.

По состоянию на 1 января 2010 г. товарных запасов в розничной сети республики в среднем хватало на 41 день, на аптечных складах на 45 дней.

Ассортимент лекарственных средств и изделий медицинского назначения на аптечных складах составляет от 3000 до 4500 наименований; ассортимент в аптеках — от 500 до 3500 наименований в зависимости от местонахождения аптеки, среднего возраста обслуживаемого населения, профильности обслуживаемых организаций здравоохранения.

За 2009 г. предприятиями «Фармация» закуплено лекарственных средств, изделий медицинского назначения, продукции аптечного ассортимента на сумму 1 304,5 млрд руб., что в сопоставимых ценах больше, чем в 2008 г. (895,8 млрд руб.), на 13,7%. При этом закупки от производителей составили 62,6%, у поставщиков на территории Республики Беларусь — 37,4%.

Отечественных лекарственных средств закуплено на 369,2 млрд руб., что составляет 119,0% к объему в 2008 г.

У заводов концерна «Белбиофарм» закуплено лекарственных средств на 280,7 млрд руб. (118,8% в сравнении с объемом закупок в 2008 г.).

Удельный вес отечественных лекарственных средств в общем объеме закупок составил 28,3%, против 27,0% в 2008 г.

Лекарственных средств зарубежного производства закуплено на 935,3 млрд руб., или 111,7%, в сравнении с закупками в 2008 г.

Удельный вес зарубежных лекарственных средств в общем объеме закупок составил 71,7% против 73,0% в 2008 г.

Таким образом, в обстановке глобального финансового кризиса и жесточайшей экономии государственных ресурсов Республика Беларусь в 2009 г. не снизила степень социальных гарантий населению в области лекарственного обеспечения. Одновременно в стране развивается фармацевтический рынок, положительной тенденцией которого является увеличение доли присутствия отечественных лекарственных средств как в натуральных, так и в стоимостных показателях.

Вместе с тем в 2009 г. имели место перебои в поставках лекарственных средств отечественного производства из перечня основных лекарственных средств.

По-настоящему сложным испытанием явился непредсказуемый ажиотажный спрос населения на противогриппозные лекарственные средства в октябре 2009 г.

По состоянию на 01.10.09 г. предприятиями «Фармация» был создан неснижаемый запас необходимых лекарственных средств в объеме 4-месячной потребности из расчета реального их потребления в период сезонного подъема заболеваемости в прошлые годы.

С учетом резко возросшего непрогнозируемого спроса на противовирусные препараты белорусским производителям были направлены дополнительные заявки на поставку востребованных лекарственных средств. Однако сроки и объемы поставок ремантадина, мази оксолиновой, ангримакса и арпетола заводы выполнили неполностью, что не позволило обеспечить постоянное наличие в аптеках этих лекарственных средств в условиях ажиотажного спроса.

В условиях кадрового дефицита, обострившегося подъемом заболеваемости среди работников, стоящих у первого стола в аптеках, коллективы аптек и аптечных складов всех семи предприятий «Фармация» работали на пределе возможностей — без выходных и в ночное время.

Работа предприятий «Фармация» с производителями лекарственных средств носит характер тесного делового сотрудничества и строится на основе заявок (годовых и текущих), годовых договоров и спецификаций на поставку (годовых, квартальных и месячных) с ежемесячным двухсторонним контролем исполнения.

В направляемых заводам заявках на лекарственные средства предусмотрено максимальное замещение потребности организаций здравоохранения и населения за счет белорусских лекарственных средств, обеспечение 2—3-месячного запаса на аптечных складах и бесперебойное наличие в аптеках. Дозакупки импортных аналогов лекарственных средств осуществляются по согласованию с концерном «Белбиофарм».

Лекарственное обеспечение государственной аптечной сети и организаций здравоохранения осуществляют предприятия «Фармация», которые в соответствии с возложенными на них функциями выполняют роль товаропроводящей сети и логистических центров в регионах.

С целью усиления контроля за выполнением аптеками действующего законодательства в части соблюдения требований по наличию в реализации лекарственных средств отечественного производства и лекарственных средств, входящих в перечень основных, в 2009 г. Министерством здравоохранения были организованы и проведены целевые проверки 135 аптек 95 субъектов хозяйствования всех форм собственности.

Проверками были установлены нарушения номенклатуры и объемов лекарственных средств, обязательных для наличия, более чем в 100 аптеках. В соответствии с чем:

- подготовлены и направлены 83 предписания об устранении нарушений в установленные сроки;
- приостановлено действие 4 лицензий на фармацевтическую деятельность после повторных проверок;
- аннулировано 2 лицензии.

В ходе проверок было установлено, что большинство юридических лиц имеют прямые договоры с отечественными предприятиями-производителями на поставку продукции. Возможность заключения договоров с производителем зависит от объемов закупок и наличия у юридического лица аптечного склада и значительного количества аптек. Юридические лица, имею-

щие в своем составе отдельные аптеки или небольшие аптечные сети, обеспечивают полный ассортимент отечественных лекарственных средств путем закупки их с аптечных складов других юридических лиц, так как многие отечественные предприятия по-прежнему не осуществляют напрямую мелкооптовые отгрузки для таких юридических лиц.

Анализ поставок лекарственных средств напрямую от производителей Республики Беларусь негосударственным аптекам в 2009 г. показывает, что количество закупленной аптеками продукции в денежном выражении увеличилось в 2,5—4 раза по сравнению с аналогичным периодом 2008 г.

Руководители аптек негосударственной формы собственности отмечают трудности в осуществлении долгосрочного планирования поставок отечественных лекарственных средств: неритмичность поставок, невыполнение заявок по ассортименту, долгий срок доставки, отсутствие рекламной и информационной поддержки, жесткие условия оплаты, возможность изменения поставщиками условий оплаты за поставленную продукцию в одностороннем порядке. Среди негативных фактов при работе с предприятиями-производителями также следует отметить случаи отгрузки лекарственных средств со складов завода без документов, подтверждающих качество, что делает невозможным их реализацию.

В связи с изложенным Министерством здравоохранения было предложено руководителям юридических лиц негосударственной формы собственности инициировать заключение договоров на поставки отечественных лекарственных средств в 2010 г. с отечественными производителями; организовать планомерную работу по формированию годовой потребности в отечественных лекарственных средствах с разбивкой по кварталам и заблаговременно направлять плановые (годовые, полугодовые, квартальные) заявки конкретным предприятиям-производителям лекарственных средств для учета этой потребности в производственных планах предприятий.

Вместе с тем, принимая во внимание многочисленность и разобщенность негосударственных аптек и возникающие у них затруднения по обеспечению наличия белорусских препаратов, представляется целесообразным создание при концерне либо на заводах складов мелкооптового отпуска. Это позволило бы в реальных условиях решить актуальную задачу белорусских производителей по увеличению объемов реализации выпускаемой продукции за счет расширения ее номенклатуры в аптеках негосударственного сектора.

Установленный в 2005 г. Указом Президента Республики Беларусь № 366 от 11 августа 2005 г. порядок формирования цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения снизил и разделил оптовые и торговые надбавки, что привело к реальному снижению цен на медицинские товары в 2005—2006 гг. Указом Президента № 621 от 11 декабря 2009 г., проект которого был подготовлен Минздравом, дано право оте-

чественным производителям предоставлять финансовые и товарные скидки, что позволит организациям здравоохранения приобретать больше белорусских медикаментов.

Серьезным испытанием для фармацевтического рынка явился рост цен на лекарственные средства в начале 2009 г. импортного производства, который был обусловлен рядом факторов:

- разовой девальвацией белорусского рубля и последующим ростом курса валют Нацбанка;
- увеличением цен некоторыми зарубежными производителями на 5—100%;
- ростом отпускных цен заводов-производителей отечественных лекарственных средств.

Жесткая политика закупок с использованием конкурсов и ограничением числа поставщиков-посредников, мониторинг и контроль цен каждого поступления товаров, неприменение при формировании оптовых и розничных цен пересчета расчетных отпускных цен в связи с изменением курса валют и максимально разрешенных надбавок позволили существенно снизить отрицательное влияние объективных экономических факторов и не допустить резкого роста и разброса цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в текущем году.

Тем не менее наблюдаемый рост розничных цен на лекарственные средства вызывает законное недовольство посетителей аптек, сталкивающихся с возросшей ценой на хорошо знакомое лекарство, которое еще вчера было дешевле. В Министерстве здравоохранения в 2009 г. значительно увеличилось количество обращений граждан по вопросам роста цен на лекарственные средства. Ни одно из них не осталось без внимания, каждое обращение было рассмотрено с проведением анализа цен. Управлением фармацевтической инспекции и организации лекарственного обеспечения было проведено более 150 целевых проверок, в ходе которых было установлено, что цены на лекарственные средства в аптеках всех форм собственности формируются строго в соответствии с требованиями действующего законодательства. Ни одного случая нарушения аптеками законодательства о формировании цен установлено не было.

Необходимо отметить, что наблюдается также значительное увеличение отпускных цен официальными дистрибьюторами зарубежных производителей.

Анализ контрактных цен на некоторые лекарственные средства показывает их рост от 40 до 152% при максимальном росте курса доллара по отношению к белорусскому рублю 30%.

В качестве причин повышения цен на лекарства в этом году зарубежные компании и их дистрибьюторы называют ослабление рубля и рост банковских ставок по кредитам, страхование зарубежными поставщиками рисков неплатежей при поставках лекарств в Республику Беларусь в связи с предоставляемой отсрочкой по оплате товаров, зависимость отечественного фармацевтического рынка от иностранных производителей.

В этой ситуации были предприняты все возможные меры по сдерживанию цен на лекарственные средства.

Так, Минздравом в 2009 г. были подготовлены и направлены порядка 100 писем зарубежным производителям лекарственных средств, которые поставляют свою продукцию на фармацевтический рынок Республики Беларусь, с просьбой предусмотреть возможность, чтобы цены на лекарственные средства при поставках в 2009 г. не превышали их уровня в 2008 г., а логистика поставок была максимально прозрачной и оправданной и строилась на дистрибьюторских соглашениях с резидентами Республики Беларусь. В настоящее время поступили ответы, в которых многие компании позитивно отнеслись к предложениям Минздрава.

По результатам этой работы 65 компаний-производителей и дистрибьюторов лекарственных средств подписали важный документ — Меморандум по сдерживанию цен, являющийся основой для осуществления срочных мер, направленных на сдерживание роста цен.

В качестве антикризисной меры при Минздраве работает созданный в апреле 2009 г. Совет по вопросам анализа рынка лекарственных средств и сдерживания роста цен. В состав Совета вошли руководители крупнейших фармацевтических компаний (как государственных, так и частных), представители производителей лекарственных средств из ближнего и дальнего зарубежья, профессиональных и общественных объединений, специалисты по маркетинговым исследованиям рынка.

Минздравом проводится еженедельный мониторинг цен по наиболее востребованным наименованиям лекарств в аптеках всех форм собственности по всей республике. В перечень для мониторинга включены как белорусские, так и зарубежные лекарственные средства.

В сложившейся ситуации с повышением цен на лекарства речь идет больше чем о лекарственном обеспечении — речь идет о здоровье нации, о безопасности государства. В такой ситуации очень важным является то, что удалось добиться взаимопонимания с большинством отечественных и зарубежных производителей лекарственных средств по стабилизации цен на их продукцию.

Подводя итог сказанному, необходимо отметить, что ситуация ноября—декабря 2009 г. явилась проверкой жизнеспособности системы лекарственного обеспечения. Сегодня можно сделать вывод, что совместные усилия врачей, провизоров, отечественных производителей лекарственных средств позволили выдержать проверку. Однако критическая ситуация стала той лакмусовой бумажкой, которая обозначила направления дальнейшего совершенствования существующей системы лекарственного обеспечения, над реализацией которых будет идти работа в ближайшее время.

Поступила 18.05.10.

CURRENT STATE OF PHARMACEUTICAL SECTOR IN REPUBLIC OF BELARUS

V. E. Shevchuk, L. A. Reutskaya, A. N. Dolgolikova, N. V. Malashko

The current state of pharmaceutical sector in the Republic of Belarus is described in the publication.

Key words: *main directions, pharmaceutical sector, Republic of Belarus.*

Медицинская литература России

Агеев Ф. Т. и др. **Хроническая сердечная недостаточность.**— М., 2010.

Акромегалия: Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Под ред. И. И. Дедова.— М., 2009.

Алексеева Л. А., Рагимов А. А. **ДВС-синдром.**— М., 2010.

Аляев Ю. Г. **Органосохраняющие операции при опухоли почек.**— М., 2009.

Аметов А. С., Доскина Е. В. **Акромегалия и гигантизм.**— М., 2010.

Атласы по офтальмологии.— М., 2010.

Афанасьев В. В. **Травматология челюстно-лицевой области.**— М., 2010.

Безопасность пациента.— М., 2010.

Берри Л., Селтман К. **Клиника Мэйо: Менеджмент и сервис мирового уровня.**— М., 2010.

Вайнер Э. Н. **Валеология: Учебник для вузов.**— М., 2010.

ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В. В. Покровского.— М., 2010.

Внутренние болезни: 333 тестовые задачи и комментарии к ним: Учеб. пособие для вузов.— М., 2010.

Внутренние болезни: Т. 1 / Под ред. Н. А. Мухина.— М., 2010.

Военная клиническая токсикология: Учеб. пособие / Под ред. А. Ф. Шепеленко.— М., 2009.

Воробьев А. А., Кривошеин Ю. С., Ширококов В. П. **Медицинская и санитарная микробиология: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.

Воронцов А. В. **Магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной системы в диагностике эндокринных заболеваний.**— М., 2009.

Временная электрокардиостимуляция / Под ред. А. Ш. Ревитшвили.— М., 2009.

Т. В. МАТВЕЙЧИК, Г. Е. ПЕЦЕВИЧ-ШЧЭНСНА,
А. П. РОМАНОВА

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ ЗА РУБЕЖОМ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Люблинский медицинский университет, Польша

В последние десятилетия в мире наблюдается беспрецедентное старение населения. Некоторые страны Европы и США столкнулись с этой проблемой еще в середине XX века и сегодня имеют значительный опыт организации медико-социальной помощи пожилым людям.

Приведен подробный анализ современных подходов по организации гериатрической помощи в Великобритании, Швеции, Франции, Германии, Польше, Японии и США. Там делают упор на оказание помощи на дому. Активно развиваются стационарозамещающие технологии, растет сеть дневных гериатрических стационаров, больниц сестринского ухода. Осознавая, что забота о пожилom человеке не должна сводиться только к оказанию медицинской помощи, в развитых странах особое внимание уделяют правовой защите пожилых граждан, работе органов социальной защиты, а также активизации волонтерских организаций.

Опираясь на опыт ведущих мировых государств, необходимо совершенствовать гериатрическую помощь в Республике Беларусь, чего требует нынешняя демографическая ситуация.

Ключевые слова: старение населения, медико-социальная помощь, пожилые люди.

Снижение активной трудовой деятельности, выход на пенсию неизбежно ведут человека к одиночеству. Ухудшение физического и духовного здоровья вызывает финансовые и социально-бытовые трудности, психологические проблемы. Пожилые люди нуждаются в уходе и поддержке. Понятно, что забота не должна сводиться только к оказанию специализированной медицинской помощи. В Декларации по проблемам старения, принятой Генеральной Ассамблеей ООН в октябре 1992 г., определены характер и объем действий, направленных на обеспечение надлежащего удовлетворения потребностей пожилых людей [1—4].

В странах Западной Европы существует значительный опыт организации и оказания медико-социальной помощи.

Здравоохранение пожилым людям предоставляет широкий спектр услуг: медики оказывают амбулаторную, кратковременную и долговременную помощь, социально ориентированную персональную помощь на дому или в общине. Развиваются также альтернативные виды помощи — открывают дневные медицинские и социальные центры. Амбулаторную помощь, например, в Чехии получают только 4% людей в возрасте 65 лет и старше, в Голландии — 10%, в Великобритании и Швеции — 7%. В Великобритании растет число дневных стационаров: в 1969 г. было 90, а к 1995 г. насчитывалось около 400 гериатрических и, по меньшей мере, 200 психо-гериатрических дневных госпиталей. В Голландии врач общей практики ежегодно осматривает

87,3% людей старше 65 лет, в Великобритании — 75% лиц преклонного возраста (осмотры пожилых составляют 27% врачебного времени) [5, 6].

В США 85% системы здравоохранения ориентировано на развитие амбулаторной службы и оказание помощи на дому. Сокращается количество койко-дней в больницах (в среднем — 6,3 дня). В домах по уходу находится только 5% людей старше 65 лет, почти четверть из них отметили свое 85-летие. Значительное большинство пожилых людей продолжает жить дома, где сертифицированные агентства помощи на дому предоставляют им профессиональные услуги.

О правильности такого подхода свидетельствует заключение ВОЗ: если человека преклонного возраста поместить в дом-интернат, оторвать от привычной социальной среды и связей, то, несмотря на хорошие условия проживания, полноценное питание и культурный досуг, в среднем он живет на 7—12 лет меньше.

В Швеции за два десятилетия снизилось число пожилых людей, проживающих в домах по уходу. Так, в 1980 г. 26% лиц старше 80 лет пребывали в подобных учреждениях, в 1991 г. — 15%, к 1995 г. — лишь 5—7%.

По мнению некоторых авторов, развитие помощи на дому исключит потребность в домах ухода и аналогичных институтах, оправдывает необходимость развития ухода на дому, дневных стационаров, долговременных интернатов для престарелых, больниц сестринского ухода как наиболее экономически выгодных [5—7].

Определенное место занимает и самопомощь — мероприятия, направленные на активизацию личности, семьи, на улучшение и поддержание состояния здоровья, предупреждение заболеваний.

В Швеции режим децентрализации власти позволил установить равновесие со стремлением к местной автономии, обеспечить каждому гражданину единообразию социальных условий, гарантируя равный доступ ко всем услугам, независимо от места проживания. Он опирается на финансовое уравнивание богатых и бедных муниципалитетов.

Конституционная защита находит свое выражение в Законе о социальном обеспечении, который подчеркивает право человека на получение помощи со стороны общества в соответствии с основными принципами.

1. Принцип нормализации. Каждый гражданин по мере возможности должен иметь право трудиться и жить в нормальных условиях.

2. Принцип глобальности человеческих потребностей. Принимается во внимание все, что необходимо для благополучия человека: совокупность психологических, физических и социальных потребностей.

3. Принцип самоопределения предполагает уважение единства и неприкосновенности личности. Каждый вправе самостоятельно выбирать образ жизни. Право на личную безопасность и самостоятельное распоряжение собой должно согласовываться с потребностями в уходе, необходимом для лиц преклонного возраста.

4. Принцип участия определяет возможность каждого человека влиять не только на собственные усло-

вия жизни, но и коллектива. Пожилые люди чувствуют свою необходимость как в семье, так и в обществе.

5. Принцип разумного стимулирования позволяет поручать задания, учитывая возможности пожилого человека, стимулируя сотрудничество с другими.

Наиболее важную часть данного закона составляет ст. «Право на помощь». Комитет по социальным делам обязан следить за тем, чтобы лица преклонного возраста могли вести независимую, активную и наполненную жизнь. Жилье с удобствами, приспособленные транспортные средства, семейная помощь — необходимые составляющие. Защита пожилых основывается на обеспечении их материальной безопасности. Каждый гражданин имеет право на базовую национальную пенсию по старости, независимо от доходов и участия в трудовой жизни. Также может получать дополнительную пенсию, исчисляемую пропорционально профессиональному доходу. Закон подчеркивает, что медицинские услуги должны быть доступны с учетом права пациента на свободный выбор.

Медицинский уход финансируется за счет сборов, взимаемых местными советами, дополняемых государственными дотациями и всеобщей системой страхования. Национальная служба здравоохранения является почти бесплатной. Незначительная оплата взимается за оказание медицинской консультации вне больницы.

Законодательство страны по вопросам здравоохранения включает право человека на получение информации о состоянии здоровья, необходимых исследованиях и лечении; на возможность советоваться и договариваться по поводу ухода; на отказ от лечения; на ознакомление с историей болезни; на обращение с жалобой о грубых нарушениях со стороны персонала.

Применительно к лицам преклонного возраста, утратившим самостоятельность, политика в области здравоохранения направлена на максимальную интеграцию в коллектив.

В Великобритании государственная политика в отношении престарелых граждан и инвалидов ориентирована на создание полноценных условий для проживания в домашних условиях за счет предоставления нестационарных форм и видов социального обслуживания. Такую позицию обуславливает недостаточное развитие сети интернатов, часто не располагающих возможностью оказать полноценную помощь из-за отсутствия собственной медицинской службы, условий интенсивного медицинского и бытового ухода.

Существующие в стране дома-интернаты предназначены для старых одиноких людей. Уход за более активными пожилыми людьми осуществляют в специальных поселениях из группы домов, квартир или одноэтажных строений с верандой, где жильцы могут жить независимо.

Им предоставляют разного рода удобства, а смотритель, проживающий по месту службы, в случае необходимости оказывает срочную помощь.

Помимо персонала из агентств, добровольцы предоставляют ряд услуг: посещают старых людей на

дому, в госпитале, помогают делать покупки, ухаживают за садом, предоставляют транспорт.

Наиболее распространенными формами оказания социальной помощи престарелым являются социальные клубы или кафе, создаваемые религиозными и общественно-благотворительными организациями, а также «система добрососедства» под руководством территориальных органов самоуправления. Единой программы нет. Одни клубы располагают медицинскими и физиотерапевтическими кабинетами, залами ЛФК, комнатами социальных работников, другие имеют только столовую или зал для отдыха.

Часть социальных клубов организована по возрастному критерию, остальные — по общности интересов. По инициативе общественных организаций созданы специальные цеха с использованием простых видов труда и оборудования. В качестве благотворительной деятельности местные фирмы делают заказы и предоставляют таким цехам бесплатные материалы.

Заслуживает внимания опыт по созданию оптимальных условий для проживания престарелых и инвалидов. В случаях, когда жилье перестает соответствовать требованиям, местные органы власти (общественные организации) могут переоборудовать старую или предоставить за умеренную плату специально приспособленную квартиру, оснащенную средствами связи. Когда в одном районе сосредоточено большое число переоборудованных квартир, территориальные комитеты социальных услуг вводят оплачиваемую должность специального управляющего жилищным фондом, нередко с медицинским образованием. Аналогичные действия предпринимаются в нашей стране согласно государственной программе о безбарьерной среде жизнедеятельности физически ослабленных лиц на 2007—2010 годы.

Большая роль в социальной защите престарелых и инвалидов отводится органам здравоохранения, которые предоставляют пожилым гражданам предметы санитарии и гигиены. Медицинские сестры регулярно посещают их на дому, оказывая доврачебную помощь, дают советы по профилактике заболеваний, диете, уходу, в т. ч. организуют дежурства дневных или ночных сиделок.

Во Франции развитие социально-бытовой помощи престарелым и инвалидам направлено на создание условий для максимально долгого пребывания в домашних условиях. Наибольшее распространение получили служба «домашних помощников» (социально-бытовое обслуживание на дому) и сестринский уход на дому.

Служба «домашних помощников» предназначена для оказания пожилым людям услуг преимущественно бытового характера (приобретение продуктов питания, приготовление пищи, содержание жилых помещений). Финансируется она за счет государственного или частного страхования. Государство может предоставить организациям или добровольным объединениям финансовую помощь.

Для престарелых людей, которые не в силах обслуживать себя самостоятельно, предназначена служба

надомного сестринского ухода, включающая элементы доврачебной медицинской помощи, гигиенические услуги. По решению лечащего врача бригада — медицинская сестра и ее помощник — осуществляет уход на дому. Сестры выполняют врачебные назначения и контролируют работу помощников, которые могут переодеть больного, умыться, сделать клизму. Оплата услуг по установленным расценкам производится за счет страхования по болезни.

Объем помощи инвалидам и финансирование не зависят от уровня жизни или места проживания, что ликвидирует разрыв между медицинским и социальным сектором. Только состояние здоровья пожилого человека определяют объем и степень необходимой помощи с учетом его окружения.

В **Германии** традиционно важную роль в социальном обслуживании престарелых и инвалидов играют добровольные объединения, церковные благотворительные союзы и Немецкий Красный Крест. В современных условиях часть их функций вынуждено брать на себя государство. Большое распространение в стране получили центры дневного пребывания, различные клубы для пожилых людей. Несколько лет назад начали создаваться отделения для оказания престарелым медицинской, социальной помощи и ухода за больными в домашних условиях, которые включают в себя службы помощи в хозяйственных делах [6, 8].

В **США** прослеживается тенденция создания условий для проживания престарелых граждан в домашних условиях. Система нестационарных видов социальной помощи предоставляется государственными или частными организациями, а также путем денежных выплат престарелым для возможности самостоятельного выбора и приобретения социальных услуг. Существуют различные фонды, обеспечивающие оплату медицинской помощи, предоставление дешевого жилья, продуктов питания, транспортных услуг. Распространена система выплат пособий семьям по организации ухода за пожилыми людьми в домашних условиях, на ремонт и благоустройство квартир, предоставление телефона во временное пользование.

Быстро развивается сеть специализированных платных центров для оказания социально-бытовой и медицинской помощи пенсионерам-инвалидам, страдающим тяжелыми заболеваниями нервной системы. Посетители таких центров обеспечены диетическим питанием, получают физиотерапевтические процедуры, занимаются лечебной гимнастикой, проходят курс трудотерапии, к их услугам — логопед. Большое внимание уделяется организации их досуга: экскурсии, танцы, щадящие спортивные игры, беседы, диспуты с привлечением врачей, психиатров, сексопатологов, работает салон красоты. За инвалидами наблюдают медицинские сестры, регулярно сообщающие лечащим врачам о динамике их состояния здоровья. Пребывание в таких центрах дешевле, чем в стационарных учреждениях. Немаловажное значение придается возможности освободить родственников инвалидов от необходимости постоянного ухода за ними [6, 7].

В **Японии** продолжительность жизни после второй мировой войны возросла и достигла в 1996 г. 74,3 года для мужчин и 79,8 года для женщин (80% мужчин и 90% женщин достигают возраста 65 лет). Престарелые составляют более 20% населения. Изменение демографической ситуации в начале XXI века требует совершенствования системы социального обслуживания пожилых людей, которая была введена в 1983 г. и состоит из 2-х этапов: для лиц старше 40 лет и 65 лет.

Проблемы медицинского обслуживания стареющего общества на первом этапе решают службы здравоохранения на местном уровне. Каждому человеку, старше 40 лет, выдают медицинскую книжку, проводят детальное медицинское обследование, оценивают состояние здоровья, проводят скрининг на онкологические заболевания (рак желудка, матки) и т. д. Если по состоянию здоровья человек не может работать дальше, оказывают медицинскую помощь на дому и дают советы по уходу.

Людям в возрасте 65 лет и старше медицинскую помощь обеспечивают местные государственные власти и системы страхования.

Сестринское дело в **Польше** включает такие элементы, как образование медицинских сестер, клинический сестринский уход и наука. Центральной фигурой является пациент: не только больной, но и здоровый человек, который, например, нуждается в образовательно-воспитательной работе по формированию и укреплению здорового образа жизни [9].

Демографическая ситуация и состояние здоровья населения ставят перед медицинскими сестрами Польши новые задачи. Так, непрерывный рост числа лиц старше 65 лет (в 1990 г. — 10,2% населения; в 2000 г. — 12,4%; в 2007 г. — 13,5%) и инвалидов (2002 г. — 14,3% населения) склонил руководство здравоохранения к поиску качественных и недорогих форм медицинской помощи для этой категории лиц. Начали создавать больницы сестринского ухода, в которых работают только медсестры и вспомогательный персонал. Врач в таких больницах (отделениях) выполняет функции консультанта, которого медсестры вызывают в случае необходимости. Однако большинство населения Польши обоснованно считает, что старый человек, инвалид лучше всего чувствует себя дома. Тут на помощь пациенту и членам его семьи приходят медсестры первичной медико-санитарной помощи со специализацией по уходу за хроническими больными, по паллиативному уходу и др.

Медсестры Польши во главе с ассоциациями медсестер также работают над тем, чтобы повысить престиж профессии и самостоятельность медсестры. Успех зависит от многоплановых, хорошо продуманных действий.

Существуют общеевропейские принципы получения медико-социальной помощи.

• Принцип достоинства личности определяет право на труд и нормальную жизнь в благоприятных условиях. Характер, уровень и степень помощи лицам преклонного возраста (инвалидам) должны зависеть только от состояния здоровья, а не финансирования.

• Принцип совокупности предполагает единство физических, медицинских, социальных и психологических факторов для обеспечения потребностей человека.

• Принцип свободы выбора и самостоятельности в решении собственных проблем, обусловленных образом жизни, определяет выбор больного: предпочитает он домашнее или общественное пребывание, временное или постоянное.

• Принцип взаимного участия в коллективной жизни, восполняющий потребность в ответственности, общественной значимости, снижает социальное одиночество.

• Принцип разумного стимула обеспечивает возможность сотрудничества с другими людьми.

• Принцип равенства гарантирует уход по состоянию здоровья с приоритетом для групп медико-социального риска.

• Принцип приоритетности и оптимальности ухода на дому наиболее полно отвечает потребностям индивида и общества.

• Принцип предупредительного лечения основан на децентрализованных способах финансирования и иных организационных формах медико-социальной работы.

• Принцип сочетаемости позволяет максимально приблизить медико-социальную помощь к потребностям личности.

• Принцип значимости лиц, оказывающих медико-социальную помощь на дому старикам и инвалидам.

Учитывая демографическую ситуацию, организация системы медико-социальной помощи является свидетельством заботы и силы государства в соблюдении интересов наиболее незащищенной части общества — старых людей.

Международная практика оказания медико-социальной помощи, демографические тенденции в Республике Беларусь позволяют сделать выводы:

— старение населения, рост числа людей старше 75 лет предъявляют новые требования к системе долгосрочного ухода;

— долгосрочный уход будет считаться прерогативой женского населения;

— время требует разнообразить стратегию и программы развития сестринского ухода;

— процесс старения населения географически неоднороден. Изменение характера миграции людей будет способствовать появлению регионов с преобладанием пожилого населения и большей потребностью в долгосрочном сестринском уходе;

— будущие поколения пожилых людей нашей страны будут лучше образованы и более защищены с финансовой точки зрения, чем современное пожилое население;

— наблюдаемая в мире тенденция к объединению семей с несколькими поколениями под одной крышей вряд ли сможет значительно повлиять на объемы необходимой сестринской помощи, предоставляемой государством и общественными институтами.

Учитывая исторические аспекты развития, сестринский уход в разных странах адаптируют, дабы получить наибольшую пользу. Об этом свидетельствуют предпринятые руководством Беларуси действия по совершенствованию нормативно-правовой базы по вопросам организации медико-социальной помощи, адекватной демографической ситуации в экономически выгодной форме. Сестринский уход как форма оказания медико-социальной помощи пожилым, старым и одиноким людям имеет перспективу для развития в больницах и в хосписах сестринского ухода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горчакова А. Г. // *Медицина*.— 2003.— № 1.— С. 8—9.
2. Прендераст О. *Оливия: она была хосписом*.— Минск, 2004.
3. Светлович Т. Г. *История сестринского дела*.— Минск, 2003.
4. Мишаткина Т. В., Фоновина Э. А., Денисов С. Д. *Биомедицинская этика*.— Минск, 2003.
5. Липтуга М. Е. *Паллиативная помощь*.— Архангельск, 2006.
6. Карюхин Э. В. // *Мир медицины*.— 2004.— № 4.— С. 20—23.
7. Запорованный Ю. Б. // *Здоровье населения — основа благополучия страны: Материалы 5 съезда организаторов здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 11—12 мая 2006 г.*— Минск, 2006.— С. 77—79.
8. Miller J. F. *Coping with Chronic Illness: Overcoming Powerlessness*.— Copinght, 1992.
9. *Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2007 r. Wyniki badan*.— Warszawa, 2008.

Поступила 08.07.09.

CHARACTERISTIC FEATURES OF RENDERING ASSISTANCE TO ELDERLY PEOPLE ABROAD

T. V. Matveichik, G. E. Pecevich-Szczensna, A. P. Romanova

Last decades the world population has been growing older as never before. Some European countries and USA have faced the challenge in the middle of the XX century. They have accumulated a significant experience of organizing medical and social assistance to elderly people.

A detailed analysis of the current approaches to organizing geriatric assistance in Great Britain, Sweden, France, Germany, Poland, Japan and USA is presented. Those countries pay particular attention to rendering assistance at home. Technologies allowing substitute staying in hospital are being developed actively, the net of geriatric departments for day stay, of hospitals with nurse care is being extended. Understanding that the elderly person care should not be restricted by rendering medical assistance the developed countries pay special attention to legal protection of elderly citizens, to social institutions work as well to intensification of volunteer organizations.

Basing on the experience of the leading world states it is necessary to improve the geriatric assistance in the Republic of Belarus necessitated by the current demographic situation.

Key words: *population aging, medical and social assistance, elderly people.*

Н. Г. КАДОЧКИНА

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека

Цель исследования. Изучить по данным Гомельского областного регистра распространенность в Гомельской области и Гомеле факторов риска (ФР) ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди больных СД 2-го типа.

Материал и методы. Проведен анализ распространенности в Гомельской области и Гомеле ФР ИБС и ССЗ среди больных СД 2-го типа по данным регистра на октябрь 2009 г.

Результаты. Отмечена высокая распространенность ФР ИБС и ССЗ среди обследованных больных. Распространенность АГ составила 64,4%, стенокардии — 20,7%, инфаркт миокарда перенесли 5,4% пациентов, мозговой инсульт — 6,3% больных. Только у 2,6% больных СД 2-го типа был зарегистрирован уровень АД менее 130/80 мм рт. ст., у 31,9% больных (29,5% мужчин и 32,8% женщин) уровень НbА1с составил менее 7%. Нарушения липидного обмена выявлены у 75% пациентов, признаки МАУ — у 18,3% больных. В ходе исследования выявлена прямая зависимость частоты ССЗ от возраста пациентов с СД 2-го типа.

Заключение. Снижение частоты развития ССО возможно только при внедрении многофакторного подхода, включающего контроль уровней гликемии, липидов и АД, а также меры по изменению образа жизни.

Ключевые слова: профилактика, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Учитывая широкую распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа и сохраняющуюся тенденцию к росту числа больных ассоциированные с ним заболевания системы кровообращения становятся одной из главных проблем здравоохранения всех стран.

Хорошо известно, что у больных СД риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во много раз превышает таковой у лиц без нарушений углеводного обмена [1]. Результаты Фремингемского исследования показали, что даже после корректировки данных по возрасту, курению, уровням АД и содержанию общего холестерина в крови наличие СД повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин на 66%, у женщин — на 203% [2].

Сопряженность СД 2-го типа с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) дала основание Американской кардиологической ассоциации причислить это заболевание к эквивалентам ИБС.

По данным Международной федерации по диабету, в большинстве стран СД поглощает до 10% средств национальных фондов здравоохранения. Более половины их тратится на лечение ССО [3].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях доказано, что медикаментозная терапия, направленная на коррекцию модифицируемых факторов риска (ФР), в частности артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии, а также лечение аспирином [10] существенно уменьшают риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа

[4—10]. В разработанном Европейским кардиологическим обществом совместно с Европейской ассоциацией по изучению СД в 2007 г. «Руководстве по диагностике и лечению сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний» даны четкие рекомендации по ведению кардиальной патологии у больных СД.

Однако, как показывают многочисленные исследования, лишь небольшая часть лиц, страдающих СД 2-го типа, регулярно принимает препараты, способные снизить суммарный сердечно-сосудистый риск [11—14]. Врачи не всегда настойчивы в достижении целей лечения или недостаточно информированы о современных подходах к лечению больных кардиологического профиля, пациенты «не дисциплинированы» в исполнении врачебных предписаний (некомплаентны). Таким образом, несоответствие медикаментозной профилактики и лечения ССЗ у больных СД 2-го типа современным клиническим рекомендациям остается важной и не до конца решенной в условиях практического здравоохранения проблемой, что угрожает жизни этой сложной категории пациентов.

С учетом вышесказанного разработка и активное внедрение современных методов профилактики ССЗ у больных СД 2-го типа приобретает первостепенное значение. Успешное решение этих задач возможно только при четком представлении о реальной эпидемической ситуации в отношении СД и связанных с ним ССО в конкретных регионах страны.

Целью настоящего исследования явилось изучение по данным Гомельского областного регистра распространенности в Гомельской области и Гомеле ФР ИБС и ССЗ среди больных СД 2-го типа.

Материал и методы

Регистр СД (РСД) в Гомельской области был создан в 1998 г. На каждого больного СД врачи-эндокринологи Гомельского областного эндокринологического диспансера (ГОЭД), районных, городских поликлиник заполняют регистрационную карту, в которую вносят фамилию, имя, отчество, адрес, дату рождения, пол больного, антропометрические данные, год установления диагноза, тип диабета, результаты измерения артериального давления (АД), лабораторные данные (креатинин, общий холестерин, триглицериды, гликированный гемоглобин, фруктозамин, мочевины, протеинурия), наличие осложнений СД, вид терапии СД. Наличие осложнений СД подтверждается результатами обследования больных в поликлинике и/или стационаре по месту жительства. Информация из регистрационных карт вводится в электронную программу «Регистр СД». Базой ведения областного РСД является ГОЭД.

Проведено изучение распространенности в Гомельской области и Гомеле ФР ИБС и ССЗ среди больных СД 2-го типа по данным регистра на октябрь 2009 г. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета программ STATISTICA 6.0 для Windows и MS Excel 2003. С учетом нормального распределения признаков рассчитывали средние величины и стандартные отклонения.

Результаты и обсуждение

На октябрь 2009 г. в базу данных РСД Гомельской области введена информация о 16 080 больных СД, в том числе о 13 800 (85,8%) больных СД 2-го типа. Среди пациентов преобладали лица старше 60 лет (70,6%), средний возраст составил $65,64 \pm 10,42$ года, преобладающим полом был женский (71,1%). Эти данные согласуются с опубликованными в литературе [15].

Длительность СД 2-го типа с момента его диагностирования составляла в среднем $8 \pm 6,93$ года, причем впервые было выявлено заболевание в возрасте менее 45 лет. Большая часть (37,6%) пациентов страдала с анамнезом СД 2-го типа менее 5 лет; 33,8% — 5—10 лет; 28,5% — более 10 лет.

Согласно данным РСД, только 2/3 больных СД 2-го типа придерживаются рекомендаций врача по соблюдению диеты (табл. 1).

В среднем индекс массы тела (ИМТ) у больных СД 2-го типа по данным РСД составил $31,24 \pm 5,53$ кг/м², у мужчин — $29,65 \pm 4,77$ кг/м², у женщин — $31,89 \pm 5,68$ кг/м². Большинство из них (41,2% мужчин и 59,4% женщин) страдают ожирением различной степени. У 4506 (36%) пациентов выявлена избыточная масса тела (табл. 2). Эти результаты совпадают с данными Московского государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины [16].

Анализ данных РСД свидетельствует о высокой распространенности ФР ИБС и ССЗ среди больных СД 2-го типа в Гомельской области и Гомеле.

Так, распространенность АГ составила 64,4%, что совпадает с данными других исследователей, указывающих на высокую распространенность этой патологии среди больных СД 2-го типа, достигающую 40—70% [15—19]. Средний уровень систолического АД (САД) составил $144,69 \pm 18,06$ мм рт. ст.: у мужчин — $142,93 \pm 17,55$ мм рт. ст., у женщин — $145,41 \pm 18,21$ мм рт. ст.; диастолического АД (ДАД) — $86,66 \pm 8,92$ мм рт. ст.: у мужчин — $86,51 \pm 8,94$ мм рт. ст., у женщин — $86,72 \pm 8,91$ мм рт. ст. Только у 2,6% больных были зарегистрированы рекомендованные в 2007 г. Европейским кардиологическим обществом и Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета для больных СД цифры АД — менее 130/80 мм рт. ст.

Таблица 1

Выполнение больными СД рекомендаций о соблюдении диеты

Соблюдение диеты	Всего, %	Мужчины, %	Женщины, %
Да	66,7	64,7	67,5
Нет или нерегулярно	33,3	35,3	32,5

Таблица 2

Структура ИМТ больных СД 2-го типа по данным РСД

ИМТ, кг/м ²	Всего, %	Мужчины, %	Женщины, %
Менее 25	9,8	14,1	8,1
25—29,9	36	44,4	32,5
30—34,9	32,7	29,4	34,2
35—39,9	14,7	9,4	16,8
Более 39,9	6,8	2,4	8,4

Хорошо известно, что даже незначительное снижение АД при СД ведет к регрессу его микро- и макросудистых осложнений. В исследовании HOT было показано, что при снижении ДАД до 81,1 мм рт. ст. частота развития ИБС уменьшалась на 60%, мозгового инсульта — на 43%, показатель общей смертности — на 77% по сравнению с таковыми в группе больных, у которых уровень ДАД составлял в среднем 85,2 мм рт. ст. [20].

По данным РСД только у 1362 (9,9%) больных СД 2-го типа проводили обследование на микроальбуминурию (МАУ). Хотя, согласно разработанному в 2007 г. рабочей группой National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) руководству по ведению больных СД и хронической болезнью почек «KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease», все больные СД 2-го типа подлежат обязательному обследованию на МАУ [21]. При этом у 249 (18,3%) обследованных больных выявлены признаки МАУ, что согласуется с данными исследований о распространенности МАУ при СД (18—40%) [22, 23]. Наличие МАУ у больных СД, согласно данным проспективного исследования HOPE, сопряжено с увеличением в 2 раза относительного риска возникновения его основных ССО [24].

Анализ лабораторных данных РСД показывает, что у большинства больных не достигнут контроль над гликемией. Только у 18,2% больных (14,4% мужчин и 19,7% женщин) уровень HbA1c менее 6,5% и у 31,9% пациентов (29,5% мужчин и 32,8% женщин) — менее 7% (табл. 3). Средний уровень HbA1c составил $7,81 \pm 1,42\%$.

Таблица 3

Коррекция гликемии у больных СД 2-го типа

Уровень HbA1c, %	Всего, %	Мужчины, %	Женщины, %
≥ 10	8,7	10,6	8
$\leq 6,5$	18,2	14,4	19,7
$\leq 7,0$	31,9	29,5	32,8

Существенным ограничением проведенного выше анализа является то, что не у всех больных СД определяют уровень HbA1c, вследствие чего не представляется возможным сделать выводы о состоянии компенсации всех больных СД 2-го типа в Гомельской области и Гомеле.

Проведенные в последние годы два крупных исследования ADVANSE и ACCORD подтвердили необходимость достижения целевых значений HbA1c. К сожалению, на практике небольшой процент больных СД достигают целевых значений гликемии. Так, в США только у 36% больных удовлетворительный уровень компенсации ($HbA1c \leq 7\%$) [25, 26]. В Европе доля больных с хорошим гликемическим контролем ($HbA1c \leq 6,5\%$) составляет 31%.

Одним из наиболее важных факторов риска развития ССЗ при СД 2-го типа является атерогенная дислипидемия.

Одним из наиболее значительных исследований, убедительно показавших, что чем выше уровень холе-

стерина (ХС) у больных СД 2-го типа, тем выше риск сердечно-сосудистой смерти, является Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). В этом исследовании было установлено, что при одинаковом уровне ХС смертность среди больных СД 2-го типа в связи с ИБС была в 3—4 раза выше, чем у пациентов без СД. По данным Британского проспективного исследования по диабету, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 1 ммоль/л вызывало увеличение риска ИБС на 57%, а повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 0,1 ммоль/л приводило к снижению риска на 15% [27].

Согласно результатам данного исследования, нарушения липидного обмена выявлены у 75% больных. Лишь у 16,6% уровень ХС составлял менее 4,5 ммоль/л, у 0,3% — менее 3,5 ммоль/л. В РСД представлены сведения об уровнях ХС у 59%, триглицеридов — у 19,4%, ЛВП — у 4,2% больных СД.

С увеличением стажа СД, по данным РСД, увеличивается атерогенность плазмы крови больных СД 2-го типа (табл. 4).

Следствием высокой распространенности основных ФР является высокая частота ССЗ. Согласно данным регистра, сосудистые осложнения СД 2-го типа зарегистрированы у большинства больных: ретинопатия — у 30,5% пациентов, катаракта — у 8,4%, нефропатия — у 9,3%. Однако наиболее часто встречались различные формы макроангиопатий. АГ выявлена у 64,4% больных, 6,3% пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 5,4% — острый инфаркт миокарда (ОИМ), 20,7% больных СД 2-го типа страдали стенокардией.

В ходе исследования выявлена прямая зависимость частоты ССЗ от возраста пациентов с СД 2-го типа (табл. 5). Распространенность АГ составляла 16,7% среди лиц моложе 30 лет, постепенно увеличиваясь в более старших возрастных группах и достигая максимума (80%) к 80 годам и старше.

Атерогенность плазмы крови больных в зависимости от стажа СД

Таблица 4

Биохимические показатели крови	Длительность диабета, лет		
	<5	от 5 до 10	более 10
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,01	5,53±1,02	5,63±1,03
Триглицериды, ммоль/л	1,71±0,68	1,79±0,79	1,76±0,81
ЛВП, ммоль/л	1,07±0,21	1,07±0,21	1,11±0,23

Частота ранее перенесенных нефатальных ОИМ и ОНМК ассоциировалась с частотой АГ: в 40—49 лет она составляла 1,7% и 1,3% соответственно, пик распространенности приходился на 80 лет и старше (см. табл. 5).

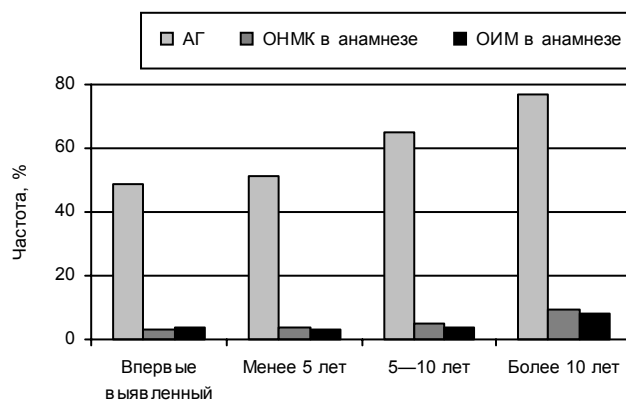
Также установлено, что частота АГ в различных возрастных категориях зависела от пола больных СД 2-го типа: до 40 лет она чаще встречалась у мужчин, в последующем — у женщин. В целом, среди больных АГ преобладали женщины: АГ регистрировалась у них в 66,2% случаев, у мужчин — в 59,9%.

Наиболее тесная взаимосвязь прослеживалась между частотой ССЗ и длительностью СД 2-го типа с момента его выявления (рис.).

Уже при впервые выявленном диабете 48,8% пациентов страдали АГ, 4% больных перенесли ОИМ, 3% — ОНМК, причем частота этих осложнений прогрессивно увеличивалась по мере увеличения длительности заболевания.

Приведенные данные о распространенности в Гомельской области и Гомеле ФР ИБС и ССЗ среди больных СД 2-го типа совпадают с результатами других исследователей [1—5].

Согласно данным Гомельского РСД, среди пациентов с СД 2-го типа высока распространенность ФР ИБС и ССЗ. Большинство больных (54,2%) страдает ожирением различной степени или имеет избыточную массу тела. Только у 2,6% больных СД 2-го типа АД составляло менее 130/80 мм рт. ст., 64,4% страдают АГ различной степени. Только у 31,9% больных (у 29,5% мужчин и у 32,8% женщин) уровень HbA1c менее 7%. Нарушения липидного обмена выявлены у 75% пациентов, признаки МАУ — у 18,3% больных.



Частота ССЗ в зависимости от длительности СД 2-го типа

Таблица 5

Частота ССЗ (%) в зависимости от возраста пациентов с СД 2-го типа

Возраст, лет	АГ, %			ОИМ в анамнезе			ОНМК в анамнезе		
	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.
До 30	16,7	42,9	0	0	0	0	0	0	0
30—39	37,3	44,7	32,8	0	0	0	0	0	0
40—49	39,8	35,1	43	1,7	2,2	1,4	1,3	0	2,3
50—59	52,3	49,4	53,8	2,7	4,5	1,7	3,9	4,7	3,5
60—69	58,2	55,2	59,4	5	9,1	3,2	5,9	7	5,5
70—79	64,4	63,5	64,5	6,6	11,5	4,9	7,6	9,1	7,1
≥80	80	81,8	79,5	7,9	17,7	5,3	8,3	6,1	9

Подобная ситуация является одной из причин высокой частоты ССО, обусловленных СД 2-го типа. По данным РСД, уже при впервые выявленном диабете 4% больных перенесли ОИМ, 3% — ОНМК. Различные формы стенокардии установлены у 20,7% больных.

Выявлена прямая зависимость частоты ССЗ от возраста больных и длительности течения СД 2-го типа.

Снижение частоты развития ССО возможно только при внедрении многофакторного подхода, включающего контроль уровней гликемии, липидов и АД, а также меры по изменению образа жизни [28—29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kramer W. // *Diabetes*.— 1999.— Vol. 107 (Suppl. 2).— P. 52—61.
2. Kannel W. B., McGee D. L. // *Circulation*.— 1979.— Vol. 59.— P. 8—13.
3. *Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to Act.*— International Diabetes Federation, 2001.
4. Curb J. D., Pressel S. L., Cutler J. A., et al. // *JAMA*.— 1996.— Vol. 276.— P. 1886—1892.
5. Estacio R. O., Jeffers B. W., Gifford N., et al. // *Diabet. Care*.— 2000.— Vol. 23 (Suppl. 2).— P. B54—B64.
6. Haffner S. M., Alexander C. M., Cook T. J., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 159.— P. 2661—2667.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. // *Lancet*.— 2000.— Vol. 355.— P. 253—259.
8. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W. H., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 677—684.
9. UK Prospective Diabetes Study // *Br. J. Med.*— 1998.— Vol. 317.— P. 713—720.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration // *Br. J. Med.*— 1994.— Vol. 308.— P. 81—106.
11. Kirk J. K., Poirier J. E., Mattox M. G., et al. // *Clin. Pharmacother.*— 2002.— Vol. 22, № 12.— P. 1541—1546.
12. Rolka D. B., Fagot-Campagna A., Narayan V. // *Diabet. Care*.— 2001.— Vol. 24.— P. 197—201.
13. Narayan K. M., Gregg E. W., Engelgau M. M., et al. // *Diabet. Care*.— 2000.— Vol. 23.— P. 1794—1798.
14. Harris M. I. // *Diabet. Care*.— 2000.— Vol. 23.— P. 754—758.
15. Кудряков С. В., Сунцов Ю. И., Рыжкова С. Г. // *Проблемы эндокринологии*.— 1995.— № 4.— С. 8—11.

16. Хадипаш Л. А., Перова Н. В., Мамедов М. Н. и др. // *Проблемы эндокринологии*.— 2001.— № 4.— С. 30—34.
17. Ахметзянова Э. Х., Аллабердина Д. У. // *Рос. кардиол. журн.*— 2006.— № 1.— С. 48—51.
18. Павленко С. Л., Ефимова Л. П., Пелевин А. Р. и др. // *Сахарный диабет*.— 2008.— № 4.— С. 35—37.
19. Палферова Е. А. // *Рос. кардиол. журн.*— 2005.— № 2.— С. 79—81.
20. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B., et al. // *J. Hypertens.*— 2001.— Vol. 19.— P. 1149—1159.
21. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease* // *Am. J. Kidney Dis.*— 2007.— Vol. 49 (Suppl. 2).— P. S1—S179.
22. Clausen P., Jensen J. S., Jensen C., et al. // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103.— P. 1869—1874.
23. Schmitz A. // *Am. J. Hypertens.*— 1997.— Vol. 10.— P. 189S—197S.
24. Gerstein H. C., Mann J. F., Yi Q. et al. // *JAMA*.— 2001.— Vol. 286, № 4.— P. 421—426.
25. Koro C. E. et al. // *Diabet. Care*.— 2004.— Vol. 27.— P. 17—20.
26. Liebl A. // *Diabetologia*.— 2002.— Vol. 45.— P. 23—28.
27. Turner R. C., Millns N., Neil N. A., et al. // *Br. J. Med.*— 1998.— Vol. 316.— P. 823—828.
28. Gaede P., Vedel P., Larsen N., et al. // *N. Eng. J. Med.*— 2003.— Vol. 348, № 5.— P. 383—393.
29. The Steno type 2 randomized study // *Lancet*.— 1999.— Vol. 353.— P. 617—622.

Поступила 09.03.10.

FREQUENCY OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 BY REGIONAL REGISTER DATA

N. G. Kadochkina

Objective. To analyze retrospectively the frequency of risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 according to the Gomel Regional Register data.

Material and methods. Analysis of CVD RF prevalence among the patients with DM type 2 in Gomel-city and Gomel region according to the data of the Register as on October 2009.

Results. Arterial hypertension, angina pectoris were diagnosed in 64.4% and 20.7% of the examined respectively. History of myocardial infarction and brain stroke was registered in 5.4% and 6.3% respectively.

Conclusion. Reducing of the CVD frequency is possible only when implementing a multi-factor approach including the blood glucose levels, lipids and blood pressure control as well as actions on changing the lifestyle of those persons.

Key words: prevention, risk factors, cardiovascular diseases, diabetes mellitus type 2.

Медицинская литература России

- Оковитый С. В. и др. **Гепатопротекторы**.— М., 2010.
- Осадчук М. А. и др. **Пульмонология: Учеб. пособие**.— М., 2009.
- Пальцев М. А., Аничков Н. М., Литвицкий П. Ф. **Патология человека: Учеб.-метод. пособие**.— М., 2009.
- Пальчун В. Т., Лапченко А. С., Муратов Д. Л. **Воспалительные заболевания гортани и их осложнения**.— М., 2010.
- Патология: Учебник для вузов** / Под ред. М. А. Пальцева, В. С. Паукова.— М., 2010.
- Полунина Н. В. **Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник для вузов**.— М., 2010.
- Применение клинико-экономического анализа в медицине: Учеб. пособие для вузов** / Под ред. А. В. Решетникова.— М., 2009.
- Профессиональные болезни верхних дыхательных путей и уха** / Под ред. В. И. Бабияка, Я. А. Накатиса.— СПб., 2009.
- Роговская С. И. **Практическая кольпоскопия**.— М., 2010.
- Руководство по функциональной диагностике болезней сердца: Науч.-практ. пособие по кардиологии** / Под ред. А. Л. Сыркина.— М., 2009.



Н. Г. ДАНИЛЕНКО, О. Г. ДАВЫДЕНКО

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ: КЛИНИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Институт генетики и цитологии НАН Беларуси

В представленном обзоре рассмотрены особенности манифестации различных митохондриопатий, проблемы диагностики, кратко обсуждены терапевтические подходы. Приводятся данные о природе митохондриальных мутаций, их наследовании и генетическом консультировании семей при наличии митохондриальных синдромов. Представлены первые результаты ДНК-диагностики митохондриальных заболеваний в Беларуси.

Ключевые слова: митохондриальные синдромы, клинические признаки, ДНК-диагностика, наследование, генетическое консультирование.

Новая отрасль медицинской генетики — митохондриальная медицина — возникла чуть более 20 лет назад. Именно тогда впервые были обнаружены генетические причины возникновения ряда митохондриальных синдромов: специфические дефекты в митохондриальной ДНК (мтДНК) пациентов [1—3].

Следует отметить, что некоторые митохондриальные синдромы были описаны задолго до этих открытий. Так, еще в 1871 г. Т. Leber описал клиническую картину внезапной безболезненной потери зрения, чаще поражающей молодых мужчин, назвав ее «семейной нейрооптальмологической болезнью», позднее она была названа наследственной оптической невропатией Лебера (LHON) [4]. D. Leigh, T. P. Kearns, G. P. Sayre, а также Н. А. Pearson и соавт. описали синдромы, носящие их имена (MILS, KSS, PS), соответственно в 1951 [5], 1958 [6] и 1979 гг. [7].

Тот факт, что не только ядро клетки, но и митохондрии содержат генетическую информацию, был установлен еще в 60-е годы XX века [8, 9]. Митохондриальный геном человека состоит всего из 37 небольших генов, он был «прочтен», то есть секвенирован, на 20 лет раньше ядерного генома человека — в 1981 г. [10]. Полученная информация о последовательности нуклеотидов во всех генах мтДНК сравнивалась затем с измененной при различных патологиях предположительно митохондриальной природы. Менее чем за десятилетие удалось обнаружить ряд полиморфных вариантов в митохондриальных генах, выделить среди них патогенные мутации и связать эти мутации с конкретными заболеваниями. В настоящее время число обнаруженных патогенных точечных мутаций в митохондриальном геноме человека превышает 150, а число крупных реорганизаций молекул мтДНК — 100 [11].

Очевидно, что такая сложная внутриклеточная органелла, как митохондрия, не может контролироваться

только собственным небольшим геномом — по разным оценкам, от 1000 до 2500 ядерных генов участвуют в контроле структуры и функционирования митохондрий. Мутации в этих генах также вызывают ряд тяжелых заболеваний. Рассмотрение достижений этой стремительно развивающейся области митохондриальной медицинской генетики выходит за рамки данного обзора, читатель может познакомиться с ними по оригинальным публикациям [12—15].

Целью настоящего обзора является общая характеристика заболеваний, связанных с мутациями в мтДНК с точки зрения особенностей клинической картины, возможных диагностических ошибок и роли ДНК-диагностики в постановке правильного диагноза, а также краткого обсуждения проблем генетического консультирования.

Когда манифестирует заболевание?

Митохондриальное заболевание может проявиться любым симптомом, в любом органе и в любом возрасте [16]. Справедливость этого положения становится очевидной при анализе табл. 1, в которой приведена информация об основных известных митохондриальных синдромах. Действительно, такие фатальные заболевания, как синдром Пирсона, матерински наследуемый синдром Лея (MILS) и синдром митохондриальной деплеции (MDS), манифестируют в неонатальном возрасте или в раннем детстве, синдромы KSS, MELAS, NARP (неврогенная мышечная слабость, атаксия, пигментный ретинит) чаще всего поражают подростков; LHON, матерински наследуемый диабет с глухотой (MIDD), хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия (CPEO), митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE) проявляются обычно у взрослых людей, причем возрастной интервал манифестации одного и того же синдрома нередко составляет несколько десятилетий. Как и при других метаболических заболеваниях, при митохондриопатиях справедливо правило: «чем серьезней заболевание, тем раньше оно проявляется», хотя возможны отклонения — например, синдром MNGIE (см. табл. 1).

Какие органы и ткани поражаются?

Митохондрии, как известно, являются внутриклеточными генераторами энергии — в них синтезируется более 95% всей АТФ, они же поглощают более 90% клеточного кислорода, при этом образуется большое количество ДНК-повреждающих свободных радикалов. Мутации в мтДНК человека происходят в 5 раз чаще, чем в ядерной, что приводит к уменьшению синтеза АТФ, нарушению кальциевого баланса клетки, повышению количества активных форм кислорода (АФК, или ROS). Наиболее метаболически активные, энергетически зависимые ткани в организме — мозг, сердце, скелетная мускулатура, сетчатка глаза, почечные канальцы, эндокринные железы, страдают при митохондриопатиях в первую очередь. Неврологические симптомы,

Таблица 1

Митохондриальные синдромы, основные клинические проявления и тип повреждения ДНК митохондрий

Синдром OMIM	Название, тип повреждения мтДНК*	Возраст манифестации, прогноз	ЦНС, ПНС	Органы чувств	Эндокринная система	Сердце, сосуды крови, СМЖ	Почки	ЖКТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KSS 530000	Синдром Кернса—Сейра КД	4—18 лет Неблагоприятный (пациенты редко доживают до 30—40 лет)	Атаксия мозжечка, офтальмопарез, проксимальная миопатия, возможны бульбарные нарушения, инсультоподобные эпизоды	Офтальмоплегия, птоз. Пигментная ретинопатия, нередко глухота	Диабет, задержка полового созревания, низкорослость, гипопаратиреоидизм, остеопороз, аменорея, тиреоидит Хашимото	Аритмия, полная блокада сердца, кардиомиопатия. Белок в СМЖ > 100 мг/дл; мегалобластная анемия	Часто синдром Тони—Дебре—Фанкони	Гепатопатия
CPEO 157640	Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия КД	После 20 лет, до 50 и старше Удовлетворительный	Мягкая слабость проксимальных и лицевых мышц, нередко депрессия	Офтальмоплегия, птоз, возможны глухота, катаракта, оптическая атрофия	Норма	Нередко аритмия, дефект проводимости миокарда	Норма	Норма
PS 557000	Синдром Пирсона КД	1-й год жизни Плохой (смерть до 3—4 лет), или развитие KSS	Энцефалопатия		Экзокринная дисфункция поджелудочной железы, диабет	Врожденная панцитопения, лактат-ацидоз, гипербилирубинемия, коагулопатия	Часто тубулопатия	Гепатомегалия, энтеропатия
MELAS 540000	Миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды ТМ	7—15 лет (5—60 лет) Заболевание медленно прогрессирует, возможна внезапная смерть	Инсультоподобные эпизоды не ишемической природы, энцефалопатия, рекуррентные мигрени, диффузная слабость конечностей, непереносимость физических нагрузок	Часто оптическая атрофия, корковая слепота, пигментная ретинопатия, тугоухость	Часто низкорослость, диабет	Кардиомиопатия (гипертрофическая, реже дилатационная), лактат-ацидоз	Иногда развивается острый тубулярный некроз, фокальный и сегментарный тубулоптероз; тотальное нарушение функции почек	Тошнота, рвота, возможны: анорексия, диарея рекуррентные абдоминальные боли, иногда псевдообструкция кишечника, paralytic ileus, гастронекроз
MIDD 520000	Матерински наследуемый диабет с глухотой ТМ	20—30 лет Удовлетворительный	Часто миопатия	Билатеральная сенсоневральная тугоухость разной степени; возможна макулярная дистрофия сетчатки	Диабет в результате инсулинопении	Нередко кардиомиопатия	Нефропатия (примерно у трети больных)	Низкий индекс массы тела, в отличие от диабета не митохондриального генеза
MERRF 545000	Миоклонус, эпилепсия и рваные красные мышечные волокна ТМ	10—16 лет (1—60 лет) Варирует от удовлетворительного до неблагоприятного	Энцефалопатия, миоклония, тонико-клонические судороги, мозжечковая атаксия, иногда прогрессирующее слабумие	Иногда периферическая невропатия и потеря слуха	Диабет, низкорослость	Кардиомиопатия, аритмия, иногда кардиомегалия, ассиметричная гипертрофия перегородки. Панцитопения	Норма	Иногда на поздних стадиях болезни паралитическая кишечная непроходимость
LHON 535000	Наследственная оптическая невропатия Лебера ТМ	15—30 лет (1—80 лет) Иногда зрение может спонтанно частично восстанавливаться	Иногда постуральный тремор, периферическая невропатия, неспецифическая миопатия и двигательные нарушения	Внезапная безболезненная атрофия зрительных нервов	Норма	Нередко аритмия, ЛЖГТ**	Норма	Норма

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
MILS 516060	Матерински наследуемый синдром Лея ТМ	Раннее младенчество (редко ювенильный, взрослые) Плохой (подавляющее большинство пациентов не доживают до 5 лет)	Задержка развития, регресс навыков, аномалии дыхания, затрудненное глотание, икота, летаргическое состояние, подострая некротизирующая энцефалопатия, атаксия, тремор, симметричные некрозы в стволе мозга и базальных ганглиях	Пигментный ретинит, нистагм, офтальмоплегия, страбизм, атрофия зрительного нерва и утрата фовеального рефлекса	Иногда гипертрихоз, малорослость	Гипотония, кардиомиопатия, лактат-ацидоз	Норма	Рвота, диарея
NARP 551500	Неврогенная мышечная слабость, атаксия, пигментный ретинит ТМ	Подростковый, взрослые Удовлетворительный	Сенсорная невропатия, атаксия, иногда симптоматические генерализованные приступы эпилепсии, миопатия, деменция	Пигментная ретинопатия разной степени тяжести, иногда макулопатия, потеря слуха	Норма	Кардиомиопатия, лактат-ацидоз (не у всех больных), редко анемия	Норма	Редко непереносимая тошнота, рвота
MNGIE 603041	Митохондриальная нейрорганостроинтестинальная энцефалопатия МД	2—5 декада жизни Плохой (смерть от перфорации стенок кишечника)	Периферическая невропатия, часто диффузная лейкоэнцефалопатия, миопатия висцеральной мускулатуры	Офтальмоплегия, офтальмопарез, птоз	Норма	Повышенный уровень дезоксиуридина в крови	Повышенный уровень дезоксиуридина в моче	Вначале нарушение перистальтики, рекуррентная диарея, затем кахексия, псевдообструкция дивертикулез, перфорация кишечника, интерстициальный фиброз и атрофия стенок желудка и тонкого кишечника
MDDS 251880	Синдром митохондриальной деплеции, гепатоцеребральная форма ИП	Первые недели или месяцы жизни Плохой (смерть в течение первого года жизни)	Энцефалопатия	Осцилляторные движения глазных яблок	Гипогликемия	В плазме повышен уровень альфа-фетопротеина, часто лактат-ацидоз		Фатальная гепатопатия
MDDS 609560	Синдром митохондриальной деплеции, миопатическая форма ИП	3 мес—3 года, иногда врожденная Плохой (смерть наступает при врожденной форме до года, чаще всего от дыхательной недостаточности, при ювенильной форме до 10 лет)	Медленно прогрессирующая энцефалопатия, арефлексия, дыхательная недостаточность			Гипотония, некроз миофибрилл, интерстициальный некроз, часто лактат-ацидоз	Иногда одновременное поражение почек (синдром Тони—Добре—Фанкони)	

* Тип повреждения мтДНК: ТМ — точечная мутация, КД — крупная делеция, МД — множественные делеции, ИП — истощение пула молекул мтДНК (деплеция);

**ЛЖГТ — левожелудочковая гипертрабекуляция.

так же как и проявление заболеваний внутренних органов, при митохондриопатиях не являются специфическими, они представлены и при других патологических состояниях. В зависимости от того, нарушение какого из органов является манифестирующим, больной с митохондриальной патологией может вначале обратиться к неврологу, эндокринологу, офтальмологу, отоларингологу, кардиологу и др. Как вычленишь из всей массы больных тех, у кого первопричина — генетические нарушения в геноме митохондрий? К сожалению, диагностические трудности возникают не только из-за широкого спектра симптомов, которые могут выявляться у одного больного, но и из-за отсутствия такого биологического маркера, который был бы чувствительным и специфическим в случае всех митохондриальных заболеваний [11, 17].

Тем не менее одними из важнейших факторов, которые должны вызвать настороженность у врача, являются мультисистемность и прогрессирующий характер заболевания. Действительно, вовлечение двух, трех, иногда более систем органов при отсутствии четкого диагноза нередко свидетельствует о митохондриальной патологии (рис. 1). Так, при синдроме MIDD отмечается обязательное сочетание глухоты и диабета; при MELAS — миопатия и инсультоподобные эпизоды, нередко сочетающиеся с низкорослостью; при синдроме Пирсона — экзокринная дисфункция поджелудочной железы в сочетании с сидеробластной анемией; наружная офтальмоплегия в сочетании с нарушением проводимости сердечной мышцы и мозжечковой атаксией отмечается в случае KSS; при MILS — энцефаломиопатия в «ансамбле» с кардиопатией, аномалиями дыхания, рвотой и диареей; миоклонус-эпилепсия при MERRF сопровождается наличием характерных красных рваных мышечных волокон, а иногда еще и цервикальных липом и т. д. [18—20].

При презентации митохондриальных синдромов у детей характерны глубокие нарушения функции печени, гемопоэза, чего не наблюдается обычно при митохондриопатиях у взрослых; нарушения в работе почек также более характерны для педиатрических митохондриальных заболеваний [21].

Нетипичное проявление симптомов

Другим необычным признаком митохондриальных патологий является нетипичность многих симптомов. Так, инсультоподобные эпизоды при MELAS отличаются не только тем, что встречаются у молодых людей, но также своей не ишемической природой. Инсультоподобные эпизоды инициируются гипервозбудимостью нейронов в каком-то участке мозга, эпилептическая активность деполяризует прилежащие к нему нейроны, что приводит к распространению эпилептической активности на окружающую кору и к энергетическому дисбалансу. Следует отметить, что механизм гипервозбудимости нейронов у таких больных не выяснен до настоящего времени [22]. Показано, что мозговая гемодинамика нарушена у пациентов с MELAS не только во время инсультоподобных эпизодов, но и в промежутках между ними: всегда наблюдается гипопер-

фузия коры задней части поясной извилины (posterior cingulate cortex), что типично и для болезни Альцгеймера [23].

Диабет, причиной которого является патогенная митохондриальная мутация A3243G, также протекает необычно: больные с такой формой инсулинонезависимого диабета никогда не бывают тучными, что характерно для больных диабетом 2-го типа. Кроме того, развитию митохондриального диабета на десятки лет предшествует возникновение и прогрессирование тугоухости, тогда как у больных типичным диабетом 2-го типа порядок обратный — глухота развивается как следствие диабета [21, 24]. По расчетам специалистов, у 1% и более всех больных диабетом в разных странах эта патология имеет митохондриальную природу [18, 25].

Провоцирующие факторы

Спровоцировать митохондриальное заболевание или значительно ухудшить состояние больного может ряд факторов. Это прежде всего инфекция, голодание, стресс, переохлаждение, общая анестезия. Прием носителями митохондриальных мутаций ряда препаратов различных групп может как привести к манифестации заболевания, так и значительно осложнить его течение. Наиболее яркими примерами являются антибиотики аминогликозидного ряда, провоцирующие полную потерю слуха у носителей мутации A1555G [26], вальпроат, усиливающий судороги при синдроме MELAS [27], антиретровирусные препараты, широко применяющиеся для лечения герпетических инфекций, СПИДа и др., которые приводят к митохондриальной дисфункции [28, 29], проявляющейся, в частности, периферической невропатией [30].

Клинические исследования

Основная трудность определения митохондриальной природы того или иного заболевания обусловлена чрезвычайно широким диапазоном клинических симптомов, что нередко приводит к альтернативным диагнозам. Обычно митохондриальную природу заболевания предполагают после того, как исключают другие, более часто встречающиеся причины. При наличии жалоб на работу сердца, центральной и периферической нервной системы, органов чувств, эндокринной системы и так далее проводят функционально-диагностические тесты, позволяющие исключить соответствующие заболевания. Параллельно выполняют исследования основных показателей метаболизма, среди которых определяются уровень лактата в плазме крови и, при необходимости, в спинномозговой жидкости (СМЖ). Вследствие простоты и доступности определения лактата в плазме крови для большинства клинических лабораторий, анализ обычно выполняется одним из первых в диагностической цепочке.

Лактат-ацидоз. При нарушении аэробного метаболизма накапливается продукт анаэробного распада глюкозы — лактат. Повышение уровня лактата в крови может наблюдаться при самых разных системных заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, гипотонией, кардиомиопатией, почечной дисфункцией, при шоке, сеп-

сисе и под действием ряда токсинов. Уровень лактата в СМЖ повышается при продолжительных судорогах, менингоэнцефалитах, церебральной ишемии, злокачественных заболеваниях ЦНС. Наконец, этот показатель превышает норму при таких метаболических заболеваниях, как органические ацидемии, дефекты циклов мочевины и Кребса, метаболизма пирувата, окисления жирных кислот, метаболизма гликогена в печени и дефекте биотинидазы и тиамин, а также при нарушениях комплекса окислительного фосфорилирования в митохондриях [11, 31]. Таким образом, повышенный титр лактата при отсутствии вышеперечисленных причин может быть признаком митохондриальной патологии. Важно отметить, что у пациентов с митохондриальным заболеванием с преимущественным вовлечением ЦНС (например, синдром MILS) уровень лактата может повышаться только в СМЖ, оставаясь в плазме крови в пределах нормы [32]. Новейший метод магнитно-резонансной спектроскопии (MRS) позволяет проводить неинвазивное измерение уровня лактата в тканях мозга и СМЖ, что значительно облегчает анализ [33]. Повышение уровня лактата при митохондриопатиях может наблюдаться не постоянно, а лишь в периоды метаболической декомпенсации. Наконец, не при всех митохондриальных заболеваниях, особенно у взрослых, этот показатель информативен — такие синдромы, как KSS, LHON, MERRF и др., могут протекать без лактат-ацидоза или с минимальным его повышением [11, 18].

MPT. У большинства пациентов с митохондриопатиями при вовлечении в патогенез ЦНС наблюдаются различные структурные нарушения, отражающиеся при MPT-исследовании. Наиболее часто при MPT выявляются симметричные аномалии сигнала в глубинных слоях серого вещества в отсутствие гипоксии, ишемии или инфекции, характер повреждений при этом может быть либо гомогенным, либо неоднородным [34, www.mitosoc.org/diagnostictoolkitMPT]. При наследуемом по материнской линии синдроме Лея (MILS) изображение свидетельствует о вовлечении ствола мозга, мозжечка, среднего мозга, таламуса и базальных ганглиев, то есть проявляются очаги некроза, глиоза, прораствания сосудов. Наблюдаются также утрата клеток Пуркинье и изменения в коре мозга — спонгиозная дегенерация белого вещества и капиллярная пролиферация [34]. Синдром MELAS проявляется характерной картиной инфарктоподобных повреждений, которые являются преходящими и не локализованы в васкулярных зонах, повреждения белого вещества отмечены в более 80% случаев, типична кальцификация базальных ганглиев [35, 36]. Чрезвычайно информативно при диагностике MELAS применение диффузионно-взвешенной MPT, полученной во время инсультаподобного эпизода: в зонах повреждения отмечается увеличение коэффициента диффузии, тогда как при остром ишемическом инсульте этот коэффициент значительно уменьшается [37]. Несмотря на большую разрешающую способность, использование MPT-методов также не может привести к однозначно определенному диагнозу для всех митохондриопатий.

Электрофизиология. Данные электромиографии могут быть нормальными, даже при наличии клинической картины миопатии. Аномальная миограмма бывает нейрогенной или миогенной, аномалии нередко неспецифичны, с повышенной частотой полифазии и спутниковых потенциалов, но нормальной длительностью MUAP (motor unit action potential). Миогенная ЭМГ обнаруживается примерно у трети больных с митохондриопатиями [36]. Зрительные вызванные потенциалы мозга характеризуются увеличением P100 латентности, особенно у пациентов с клинической картиной вовлечения ЦНС. У пациентов с аномалиями ЦНС либо судорогами на энцефалограмме могут отмечаться специфические изменения, как фокальные, так и генерализованные. Исследование нервной проводимости при митохондриопатиях дает либо нормальные показатели, либо выявляет полиневропатию не более чем у трети больных. В большинстве случаев наблюдаемая полиневропатия аксонального типа. Поскольку повторная нервная стимуляция может быть аномальной, даже в отсутствие миастении, проводить ее при обследовании рекомендуется [36].

Биопсия мышечной ткани может в определенных случаях быть решающей, даже при том, что другие тесты дают нормальные показатели. Биоптаты могут исследоваться:

1) в световом микроскопе с трихромной окраской по Гомори для выявления красных рваных волокон (RRF);

2) иммуногистохимическими методами — проводится анализ цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы (синих рваных волокон), НАДН, АТФ-азы и др.;

3) спектрофотометрическими методами — определяют активность отдельных митохондриальных ферментов или их комплексов в гомогенатах мышц, что применимо для комплексов 1—1У; для анализа комплекса V в последние годы в ведущих клинических лабораториях мира успешно используют метод «blue native» электрофорез в полиакриламидном геле, а также его усовершенствованную модификацию «clear native», применяемую даже при очень маленьком количестве биопсийного материала [21, 38];

4) электронно-микроскопическими методами — выявляют аномалии структуры митохондрий (пролиферации крист, паракристаллических включений) или их локализации — избыточное скопление увеличенных митохондрий в субсарколемном пространстве;

5) полярографическими методами — проводят оценку поглощения кислорода изолированными митохондриями после добавления субстратов. Полярографические показатели позволяют оценить активность процессов окисления, фосфорилирования и дыхания, интегрированную функцию митохондриальных мембран и эффективность транспорта субстратов [39].

Большое количество информации, получаемой при анализе биоптатов, всегда следует интерпретировать с учетом клинического контекста, возраста больного и других особенностей. В ряде случаев у пациентов с явными митохондриопатиями при биопсии наблюдалась

нормальная гистохимическая картина, тогда как у здоровых людей обычно заметны возрастные изменения мышечной ткани, например мышечные волокна с дефицитом цитохромоксидазы встречаются у здоровых людей старше 40 лет. Однако, если число таких волокон превышает 2% у людей до 50 лет или превышает 5% в любом возрасте, это свидетельствует уже в пользу дисфункции дыхательной цепи. Наличие единичных красных рваных волокон у пациента до 30 лет должно вызвать подозрение о возможной митохондриопатии, а превышение их уровня более 2% является серьезным диагностическим аргументом. Следует иметь в виду, что рваные красные и синие волокна — неспецифическая аномалия, которая встречается также при миопатиях другой этиологии: миозите с тельцами включений (inclusion body myositis), дефиците пируватдегидрогеназного комплекса (PDC deficiency), а также дефиците карнитинпальмитинтрансферазы [40].

В целом, несмотря на значительную информативность анализа биоптатов, учитывая инвазивность взятия проб, назначать его следует крайне осторожно.

Таким образом, ограничить обследование одной-двумя универсальными диагностическими процедурами при подозрении на митохондриопатию, к сожалению, невозможно. Комплекс обследований, доступных в условиях современной клиники, представлен в табл. 2.

Терапевтические возможности и прогноз

Анализ данных, приведенных в табл. 1, свидетельствует о неутешительном прогнозе для больного в случае наличия 6 из 11 описанных синдромов. Терапевтические возможности, несмотря на усилия больших коллективов ученых из разных стран, пока весьма ограничены. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы терапии, которые приводили бы к выздоровлению при митохондриальном заболевании. Применяется ряд мер паллиативного лечения, детальное рассмотрение которых не является целью данной публикации [24, 41]. Отметим лишь, что в круг этих мер входит не только назначение витаминов, кофакторов, противосудорожных препаратов, веществ для нейтрализации избытка лактата, но и такие радикальные подходы, как пересадка сердца [42, 43], печени [44, 45], почек [46], не

говоря уже об удалении катаракты, блефаропластике [47] и кохлеарной имплантации [48]. Благодаря применению современных высокоэффективных методов лечения, удается нередко значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с митохондриопатиями, в частности с KSS-синдромом, а также с синдромами MELAS и MERRF [24, 49].

Наследование и генетическое консультирование

Возможности генетического консультирования при заболеваниях, связанных с митохондриальными мутациями или перестройками генома, достаточно ограничены. Если у больного митохондриальная патология вызвана ядерной мутацией, наследование которой происходит по законам классической генетики, то расчет риска появления в потомстве носителей данной мутации осуществляется так же, как и для других моногенных заболеваний. Если повреждена ДНК митохондрий, то определенно можно сказать, что мужчина никогда не передаст этот генетический дефект своим детям, так как сами митохондрии наследуются исключительно по материнской линии (рис. 2).

Повреждения в мтДНК могут быть точечными (замена, выпадение или вставка одного нуклеотида) и

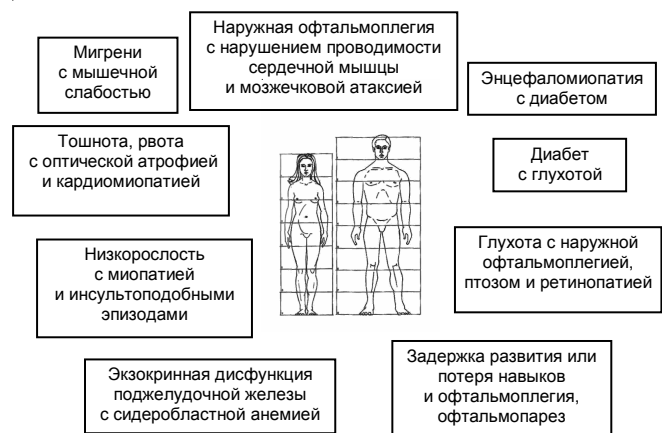


Рис. 1. Вовлечение разных органов и одновременное проявление внешне не связанных между собой аномалий при митохондриальных заболеваниях

Таблица 2

Основные элементы скрининга при подозрении на митохондриальное заболевание: первичное обследование [11]

Метаболический скрининг крови и мочи у всех пациентов	Метаболический скрининг спинномозговой жидкости у пациентов с неврологическими симптомами	Диагностика системных нарушений у всех пациентов	Клиническая нейрогенетическая оценка пациентов с задержкой развития
Основные показатели Ферменты печени и аммиак Полная формула крови Креатинкиназа Лактат, пируват и соотношение лактат/пируват в крови Количественная оценка аминокислот в плазме Количественная оценка органических кислот в моче Анализ ацилкарнитина в плазме	Лактат и пируват Количественная оценка аминокислот Обычные показатели, включая количество клеток, уровни глюкозы и белка	Эхокардиограмма Электрокардиограмма Офтальмологическое обследование Аудиологическое тестирование МРТ мозга	Кариотип Тестирование на синдром ломкой X-хромосомы Консультация детского невролога Генетическая консультация

протяженными (делеции (выпадения) и/или вставки значительного участка мтДНК — от 1000 до 11600 пар нуклеотидов), что в последнем случае составляет более половины всей ДНК молекулы. Самая часто встречающаяся, так называемая обычная (common) делеция имеет длину 4997 нуклеотидов — при этом утрачивается 10 из 37 генов митохондрий. Следует иметь в виду, что крупные делеции мтДНК могут находиться в организме только в гетероплазматическом состоянии, то есть у носителя такой делеции имеются как нормальные, так и укороченные копии митохондриального генома. Точечные мутации мтДНК у пациентов могут быть как гомо-, так и гетероплазматическими [2, 50, 51].

Прогноз передачи точечных митохондриальных мутаций зависит от того, находятся они в гомоплазматическом или гетероплазматическом состоянии, причем уровень гетероплазмы может различаться как в разных тканях носителя, так и изменяться в онтогенезе. Если у матери только мутантные копии мтДНК, то вероятность передачи их потомству составляет 100%. Труднее дать прогноз при гетероплазии, поскольку в этом случае начинают действовать вероятностные законы. В целом, чем выше процент мутантных копий, тем выше опасность передачи их потомкам. Однако в каждом конкретном случае возможны отклонения от ожидаемого как в сторону более высокого, так и сниженного риска. И наконец, крупные делеции не наследуются, женщина — носитель такой дефектной мтДНК, не передаст данную генетическую аномалию своим детям, хотя недавние исследования свидетельствуют о некотором повышенном риске повторного появления крупных делеций мтДНК у потомков (не более 8%) [52]. Пренатальная диагностика митохондриальных заболеваний находится в самом начале своего развития, однако для нескольких митохондриальных синдромов она уже успешно проводится [53—55].

Диагностика митохондриальных патологий в Беларуси

Специализированные клинические отделения, где концентрируются врачи—специалисты в области митохондриопатий, открыты в настоящее время далеко не во всех странах. Наиболее успешно диагностика и терапия для больных с митохондриальными заболеваниями организована в Великобритании, Франции, Италии, Германии, Финляндии, Швеции, США, Израиле, Японии, Австралии. В этих центрах всесторонние клинические обследования сопровождаются при необходимости цитохимическим исследованием биоптатов мышечных или других тканей, а также ДНК-диагностикой с выявлением мутаций в митохондриальном геноме. Организованы и быстро развиваются также центры в Польше, Чехии, Эстонии, России и других странах.

В Беларуси первичное обследование и функциональная диагностика при подозрении на митохондриопатию осуществляется в РНПЦ «Мать и дитя», а ДНК-диагностика митохондриопатий впервые организована и успешно проводится в лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН

Беларуси. В 2005 г. с помощью ДНК-анализа впервые в Беларуси был поставлен диагноз митохондриального заболевания — наследственная оптическая невропатия (LHON) одному из членов семьи Т. — двадцатилетнему пациенту, внезапно потерявшему зрение. У двух других человек в этой семье (мать пациента и его сестра) была найдена та же точечная мутация: замена гуанина на аденин *G11778A* в том же митохондриальном гене *nd4* [56]. Поскольку при этой мутации атрофия зрительного нерва развивается у 50% мужчин — носителей мутации, и только у 10% женщин, наибольшая опасность возникает для будущих детей сестры пациента Т., которые унаследуют мутацию по материнской линии. Если у сестры Т. родятся сыновья, для них вероятность потери зрения в 5 раз выше, чем в случае, если это будут девочки. А если это будут дочери, они обязательно передадут полученную от матери мутацию своим детям, какого бы пола они ни были (рис. 2).

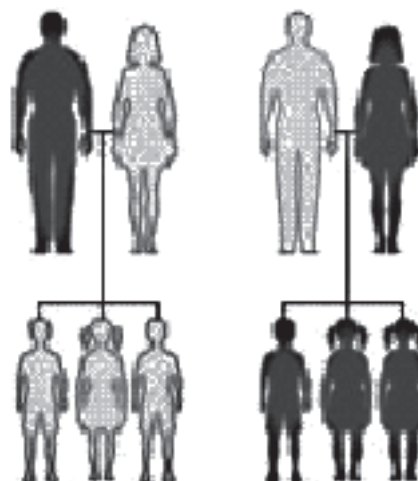


Рис. 2. Наследование точечных мутаций в мтДНК по материнской линии: светлым обозначены носители мутации в мтДНК; темным — отсутствие мутации в мтДНК

Также проведена ДНК-диагностика большого числа семей из разных регионов Беларуси и выявлены семьи с мутацией *A1555G*, приводящей к потере слуха и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков (мутация в гене 12S рибосомальной РНК), с мутацией *A3243G* в гене лейциновой тРНК, приводящей к синдрому MELAS [57] и др. В лаборатории нехромосомной наследственности за три последних года разработаны протоколы ДНК-диагностики всех митохондриальных синдромов, связанных с нарушением структуры митохондриального генома (см. табл. 1). Эта работа выполняется в сотрудничестве прежде всего с РНПЦ «Мать и дитя», а также с РНПЦ неврологии и нейрохирургии, кафедрой ЛОР-болезней БГМУ и с областными медико-генетическими центрами, из которых особенно хочется отметить Гомельский и Могилевский. Несмотря на первые успехи, на основе анализа эпидемиологических данных, опубликованных для других европейских стран, есть все основания полагать, что количество пациентов с митохондриальными мутациями в нашей стране исчисляется сотнями и большинство из них пока ждет диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wallace D. C., Singh G., Lott M. T., et al. // *Science*.— 1988.— Vol. 242.— P. 1427—1430.
2. Holt I. J., Harding A. E., Morgan-Hughes J. A. // *Nature*.— 1988.— Vol. 331.— P. 717—719.
3. Goto Y., Ninaka I., Horai S. // *Nature*.— 1990.— Vol. 348.— P. 651—653.
4. Leber T. // *Arc. Ophthalmol.*— 1971.— Bd 17.— S. 249—291.
5. Leigh D. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*— 1951.— Vol. 14.— P. 216—221.
6. Kearns T. P., Sayre G. P. // *A. M. A Arch. of Ophthalmol.*— 1958.— Vol. 60.— P. 280—289.
7. Pearson H. A., Lobel J. S., Kocoshis S. A., et al. // *J. Pediatr.*— 1979.— Vol. 95, № 6.— P. 976—984.
8. Naas M. M. K., Naas S. // *J. Cell. Biol.*— 1963.— Vol. 19.— P. 613—629.
9. Wallace D. C. // *Microbiol. Rev.*— 1982.— Vol. 46, № 2.— P. 208—240.
10. Anderson S. // *Nucleic Acids Res.*— 1981.— Vol. 9, № 13.— P. 3015—3027.
11. Haas R. H., Parikh S., Falk M., et al. // *Pediatrics*.— 2007.— Vol. 120, № 6.— P. 1326—1333.
12. Mandel H., Szargel R., Labay V., et al. // *Nat. Genet.*— 2001.— Vol. 29, № 3.— P. 337—341.
13. Naviaux R., Nguyen K. // *Ann. Neurol.*— 2004.— Vol. 55, № 5.— P. 706—712.
14. Sarzi E., Goffart S., Serre V., et al. // *Ann. Neurol.*— 2007.— Vol. 62, № 6.— P. 579—587.
15. Copeland W. C. // *Annu. Rev. Med.*— 2008.— Vol. 59.— P. 131—146.
16. Munnich A., Rotig A., Chretien D., et al. // *Inherit. Metab. Dis.*— 1996.— Vol. 19.— P. 521—527.
17. DiMauro S., Bonilla E., De Vivo D. C. // *J. Child Neurol.*— 1999.— Vol. 14 (Suppl. 1).— P. 23—35.
18. Chinnery P. F., Howell N., Andrews R. M., Turnbull D. M. // *J. Med. Genet.*— 1999.— Vol. 36, № 6.— P. 425—436.
19. Pulkes T., Hanna M. G. // *Genetics of Mitochondrial Diseases / Ed. I. Holt.*— 2003.— P. 87—110.
20. Finsterer J. // *Neth. J. Med.*— 2006.— Vol. 64, № 3.— P. 61—71.
21. McFarland R., Turnbull D. M. // *J. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 265, № 2.— P. 210—228.
22. Iizuka T., Sakai F., Ide T., et al. // *J. Neurol. Sci.*— 2007.— Vol. 257, № 1—2.— P. 126—138.
23. Nishioka J., Akita Y., Yatsuga S., et al. // *Brain Dev.*— 2008.— Vol. 30, № 2.— P. 100—105.
24. Rahman S., Hanna M. G. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*— 2009.— Vol. 80, № 9.— P. 943—953.
25. Maassen J. A., Hart L. M., Janssen G., et al. // *Biochem. Soc. Trans.*— 2006.— Vol. 34 (Pt. 5).— P. 819—823.
26. Guan M. X., Fischel-Ghodsian N., Attardi G. // *Hum. Mol. Genet.*— 2000.— Vol. 9, № 12.— P. 1787—1793.
27. Lin C. M., Thajeb P. // *Metab Brain Dis.*— 2007.— Vol. 22, № 1.— P. 105—109.
28. Walker U. A. // *J. HIV Ther.*— 2003.— Vol. 8, № 2.— P. 32—35.
29. Benhammou V., Tardieu M., Warszawski J., et al. // *Environ. Mol. Mutagen.*— 2007.— Vol. 48, № 3—4.— P. 173—178.
30. Dalakas M. C. // *J. Peripher. Nerv. Syst.*— 2001.— Vol. 6, № 1.— P. 14—20.
31. Jackson M. J., Schaefer J. A., Johnson M. A., et al. // *Brain.*— 1995.— Vol. 118, Pt 2.— P. 339—357.
32. Finsterer J. // *Acta Med. Austr.*— 2001.— Vol. 28, № 5.— P. 152—155.
33. Dinopoulos A., Cecil K. M., Schapiro M. B., et al. // *Neuropediatrics*.— 2005.— Vol. 36, № 5.— P. 290—301.
34. Haas R., Dietrich R. // *Mitochondrion*.— 2004.— Vol. 4, № 5—6.— P. 471—490.
35. Shanske A. L., Shanske S., DiMauro S. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2001.— Vol. 155.— P. 1210—1216.
36. Finsterer J. // *Eur. J. Neurol.*— 2004.— Vol. 11.— P. 163—186.
37. Oppenheim C., Galanaud D., Samson Y., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*— 2000.— Vol. 69, № 2.— P. 248—250.
38. Wittig I., Karas M., Schagger H. // *Mol. Cell Proteomics*.— 2007.— Vol. 6.— P. 1215—1225.
39. Gillis L., Kaye E. // *Pediatr. Clin. N. Am.*— 2002.— Vol. 49.— P. 203—219.
40. Walker U. A., Collins S., Byrne E. // *Eur. Neurol.*— 1996.— Vol. 36, № 5.— P. 260—267.
41. DiMauro S., Mancuso M. // *Biosci. Rep.*— 2007.— Vol. 27, № 1—3.— P. 125—137.
42. Bonnet D., Rustin P., Rotig A., et al. // *Heart*.— 2001.— Vol. 86.— P. 570—573.
43. Melancini P., Gambino A., Caforio A., et al. // *Transplant. Proc.*— 2001.— Vol. 33.— P. 1596—1599.
44. Rake J. P., van Spronsen F. J., Visser G., et al. // *Eur. J. Pediatr.*— 2000.— Vol. 159.— P. 523—526.
45. Hassainen T. // *Mitochondrion*.— 2004.— Vol. 4.— P. 609—620.
46. Salviati L., Sacconi S., Murer L., et al. // *Neurology*.— 2005.— Vol. 65.— P. 606—608.
47. Edmonds J. L. // *Mitochondrion*.— 2004.— Vol. 4.— P. 543—548.
48. Chinnery P. F., Griffiths T. D. *Mitochondrial Medicine / Ed. S. Di-Mauro, M. Hirano, E. A. Schon.*— London, Informa Healthcare.— 2006.— P. 161—177.
49. DiMauro S., Hirano M., Schon E. A. // *Muscle Nerve*.— 2006.— Vol. 34.— P. 265—283.
50. Zeviani M., Moraes C. T., DiMauro S., et al. // *Neurology*.— 1988.— Vol. 38.— P. 1339—1346.
51. Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. *Миры геномов организмов*.— Минск, 2003.
52. Chinnery P. F., DiMauro S., Shanske S., et al. // *Lancet*.— 2004.— Vol. 364.— P. 592—596.
53. Dean N. L., Battersby B. J., Ao A., et al. // *Mol. Hum. Reprod.*— 2003.— Vol. 9.— P. 631—638.
54. Bouchet C., Steffann J., Corcos J., et al. // *J. Med. Genet.*— 2006.— Vol. 43.— P. 788—792.
55. Poulton J., Kennedy S., Oakeshott P., Wells D. // *Br. Med. J.*— 2009.— Vol. 338, b94.— P. 345—349.
56. Жидков И. В., Даниленко Н. Г., Сивицкая Л. Н. и др. // *Докл. Академии наук Беларуси*.— 2005.— Т. 49, № 6.— С. 87—90.
57. Даниленко Н. Г., Наумчик И. В., Гусина Н. Б. и др. // *Мед. панорама*.— 2008.— № 9.— С. 32—34.

Поступила 26.01.10.

MITOCHONDRIAL DISEASES: CLINICAL VARIETY, HEREDITARY FEATURES AND GENETIC CONSULTING

N. G. Danilenko, O. G. Davydenko

Peculiarities of various mitochondrial diseases manifestations, certain diagnostic problems and some therapeutical approaches are discussed in the review. Information concerning the mitochondrial mutations nature, their inheritance and the genetic consulting of families having members bearing mitochondrial defects is presented. The first results of the DNA diagnosis of mitochondrial diseases in Belarus are shown.

Key words: mitochondrial syndromes, clinical features, DNA diagnosis, inheritance, genetic consultation.

Выпускникам 1960 года!

25 сентября 2010 года в Белорусском государственном медицинском университете, по адресу: г. Минск, пр. Дзержинского, 83, состоится встреча выпускников 1960 года.

Начало в 15.00. Приглашаются все!

Ж. Г. РОМАНОВА, Е. Л. МАЛЕЦ

ПАПИЛЛОМАТОЗ ГОРТАНИ У ВЗРОСЛЫХ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

В течение многих десятилетий проблеме папилломатоза гортани у взрослых уделяется пристальное внимание оториноларингологов всего мира. Тем не менее остается огромное количество нерешенных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и терапии данного заболевания. Основным методом лечения папилломатоза гортани остается эндоларингеальное хирургическое вмешательство с использованием микроинструментов, электрокоагуляции и лазерной фотодеструкции. Но изолированное хирургическое воздействие не предупреждает повторное возникновение заболевания, поэтому в комплексное лечение необходимо включать применение противорецидивной терапии.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, вирус папилломы человека, эндоларингеальная микрохирургия, противорецидивная терапия.

Папилломатоз гортани у взрослых — сложная и неразрешенная проблема современной оториноларингологии. Это заболевание впервые было описано в XVII веке врачом Marcellus Donalus. Несколько позднее в 1871 г. MacKenzie выделил ювенильный папилломатоз среди заболеваний гортани и предложил термин «папиллома». В структуре доброкачественных заболеваний ЛОР-органов собственно папилломатоз составляет 3,5%, среди которых в 25% случаев папилломами поражены гортань и трахея [1—3]. Для Республики Беларусь данная проблема является актуальной многие годы. В последнее время ряд авторов отмечают рост заболеваемости папилломатозом как у детей, так и у взрослых. Папилломатозом гортани чаще болеют лица мужского пола. Взрослый респираторный папилломатоз в основном диагностируется в возрасте 20—40 лет и характеризуется высоким риском малигнизации, что встречается в 12—25% наблюдений, а в возрастной группе старше 40 лет и при эндофитных формах достигает 45% [4—6].

Этиопатогенез. Установлено, что этиологическим фактором папилломатоза гортани является вирус папилломы человека (ВПЧ), относящийся к ДНК-содержащим из семейства паповавирусов. Вирус папилломы человека состоит из капсида вируса и кольцевой двойной молекулы ДНК, в которой выделяют кодируемый и не кодируемый регионы. В кодирующей части идентифицируют 8 ранних (E1—E8) открытых рамок считывания и 2 поздних (L1—L2). Наиболее изучен опухолеродный эффект E6 и E7, заключающийся в ингибировании нормального функционирования p53, что приводит к аресту клеточного цикла. В настоящее время выделено около 100 типов ВПЧ, отличающихся последовательностью генов, тропностью к эпителиальным тканям и клинической значимостью. Основной причиной интереса к ВПЧ является его онкогенный потенциал, проявляющийся как в клинических наблюдениях малигнизации респираторных папиллом, так и в час-

том обнаружении вирусной ДНК в плоскоклеточных карциномах головы и шеи различных локализаций без предшествующей истории заболевания респираторным папилломатозом. В гортани среди типов ВПЧ с низкой онкогенностью преимущественно встречаются ВПЧ-6, ВПЧ-11, среди типов с высокой онкогенностью ВПЧ-16, ВПЧ-18. Считается, что ВПЧ-11 обуславливает более агрессивное течение папилломатоза гортани, характеризующееся высокой вероятностью внегортанной локализации папиллом, увеличением частоты рецидивов и кратности повторных хирургических вмешательств [7—9].

ВПЧ поражают клетку в виде продуктивной инфекции с выделением новых частиц и в форме интегративной инфекции. При продуктивной форме поражения внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия слизистых оболочек (базальный слой). Трансформированные базальные клетки эпителия начинают делиться, в результате чего образуется папиллома. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия (поверхностных эпителиоцитах слизистой оболочки). При интегративной форме инфекции вирус внедряется в ДНК клетки своим геномом.

Длительность инкубационного периода при инфицировании данным вирусом колеблется, по данным разных авторов, от 3 нед до нескольких лет. Папилломатоз гортани может иметь латентное, субклиническое или активное течение с частыми рецидивами. Возможно длительное латентное существование вируса, не вызывающее роста опухоли, а активизация процесса может быть спровоцирована нарушением гормонально-метаболического статуса, общего и местного иммунитета, вследствие интеркуррентного заболевания, травмы, инфекции и т. д. Также большое значение в развитии папилломатоза гортани играет гастроэзофагеальный рефлюкс, наличие хронического тонзиллита, хронических воспалительных процессов в полости рта, что ведет к постоянной повышенной антигенной нагрузке и развитию вторичного иммунодефицита на местном уровне [9, 10].

Зависимость активизации папилломатоза гортани от состояния иммунной системы не вызывает сомнений и доказана различными научными исследованиями. Так, М. С. Плужников выявил дефект иммунной системы у всех больных папилломатозом гортани, заключающийся в снижении функциональной активности Т-лимфоцитов при сохранении их количественных соотношений в пределах нормы. В ходе иммунологического обследования тенденции к уменьшению количества Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), Т-хелперов (CD4+CD8-) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD4-CD8+) не наблюдалось. Однако отмечено выраженное снижение по сравнению с нормой количества Т-киллеров (CD3+(16+56)+) и естественных киллеров (CD3-(16+56)+), которые являются основными эффекторами специфического и неспецифического звеньев противовирусной защиты. Также проводилось изучение местного иммунитета больных папилломатозом гортани, в результате которого уста-

новлен дисбаланс Th1/Th2 иммунных реакций, о чем свидетельствует обнаружение в ларингеальном секрете повышенного уровня TNF- α и IL-10, модулирующих иммунный ответ по Th1-типу, характерный для противовирусной иммунной защиты. Высокие титры TNF- α и IL-10 в ларингеальном секрете чаще встречались у больных ювенильной формой рецидивирующего респираторного папилломатоза, и не наблюдалось значительного их увеличения при папилломатозе гортани у взрослых [3, 9]. Изучением состояния иммунитета при данной патологии занимались Г. Ф. Иванченко и Ф. С. Каримова, которые также установили дефицит показателей Т-клеточного иммунитета и системы интерферона [7, 8].

Основным путем передачи ВПЧ у взрослых в настоящее время остается половой, что подтверждено многочисленными исследованиями [4]. В литературе описаны случаи внутриутробного заражения ВПЧ и инфицирования при прохождении новорожденного через родовые пути матери, страдающей генитальным папилломатозом. В последнем случае папилломатоз гортани у взрослых является поздним клиническим проявлением латентно текущей инфекции в морфологически здоровой ткани, что подтверждено обнаружением ВПЧ в неизмененном эпителии. Также имеет место контактно-бытовой путь передачи вируса и при медицинских манипуляциях.

В настоящее время реально прослеживается зависимость частоты рецидивирования респираторного папилломатоза от гормонального фона человека. Установлено, что папилломатоз гортани относится к эстрогензависимым опухолям [11, 12]. В норме в организме человека под воздействием цитохрома P450 эстрадиол превращается в 16-гидроксиэстрон или в 2-гидроксиэстрон. ВПЧ изменяет клеточный метаболизм таким образом, что клетка приобретает способность превращать эстрадиол преимущественно в 16-гидроксиэстрон; обеспечивает пролонгированный эффект действия гормона, при котором происходит активный синтез онкобелков E7 ВПЧ, ответственных за опухолевую трансформацию инфицированных клеток. В свою очередь онкобелок активирует патологическую пролиферацию клеток и блокирует механизмы развития иммунологической защиты, то есть продуцирует бурный рост папиллом. Другой метаболит эстрадиола — 2-гидроксиэстрон, наоборот, обладает антипролиферативным эффектом. Концентрация метаболитов эстрадиола в организме коррелирует между собой: при увеличении уровня 16-гидроксиэстрона уменьшается концентрация 2-гидроксиэстрона и наоборот. Данные сведения позволяют лучше понять механизмы патогенеза и открывают новые перспективы в лечении папилломатоза гортани у взрослых.

Морфологическая характеристика. Папиллома гортани — это доброкачественная фиброэпителиальная опухоль, состоящая из соединительнотканной основы, бедной клетками и содержащей широкие сосуды. Вся поверхность ее покрыта многослойным плоским эпителием, достигающим иногда высокой степени орогове-

ния в результате метаплазии. В эпителии папиллом встречаются вторичные изменения в виде вакуольной дистрофии клеток, очагов акантоза и интраэпителиальных кист. Помимо этого в структуре эпителиального пласта можно обнаружить клетки с крупным гиперхромным ядром, окруженным кольцевидным светлым перинуклеарным пространством. Последние известны под названием койлоциты и являются принципиальным проявлением вирусопатического эффекта в опухоли. Отличительной особенностью взрослой формы заболевания является наличие дисплазии эпителия, что рассматривается в качестве предракового изменения. Малигнизация папиллом гортани имеет два морфологических варианта: через стадию «рак на месте», которая встречается чаще, и через разрастание эпителия с изоляцией эпителиальных комплексов и ростом атипичных клеток.

Наиболее часто опухоль локализуется в области передней комиссуры и передней трети голосовых складок, но по мере прогрессирования заболевания папилломы могут распространяться на все внутреннее кольцо гортани и выходить за его пределы. Известны две формы роста папиллом. В первом случае папилломы имеют вид экзофитных сосочковых разрастаний многослойного плоского неороговевающего эпителия в виде ветвящихся сосочков, сидящих на нешироком основании. В литературе принято сравнивать форму данного образования с «кустиком на ножке». Вторая форма роста папиллом представляет собой сочетание экзофитного роста сосочков папиллом на широком основании с умеренно выраженным погружным (инвертированным) ростом. В данном случае сосочки приобретают булавовидную форму.

В зависимости от гистологического строения опухоли можно выделить следующие виды папиллом: плоскоклеточная папиллома без ороговения, плоскоклеточная папиллома с ороговением, переходно-клеточная и респираторно-клеточная папилломы [13, 14].

Предложена гистологическая классификация папилломатоза гортани у взрослых в зависимости от строения эпителиального пласта, согласно которой выделяют следующие группы папиллом: «спокойные», характеризующиеся типичным строением многослойного плоского эпителия; пролиферирующие с широким слоем базальных клеток и с карциномой *in situ* эпителиального пласта.

Также различают мягкую и твердую папилломы. Последняя у взрослых склонна к малигнизации и относится к облигатному предраку. Твердая папиллома имеет бледно-серый цвет, мелкобугристая, развивается из многослойного плоского эпителия. Мягкая папиллома представляет собой образование темно-красного цвета и возникает на слизистой оболочке, имеющей мерцательный эпителий. В твердых папилломах преобладает строма, представленная плотной волокнистой соединительной тканью, тогда как в мягких — паренхима со множеством тонкостенных сосудов [13, 14].

Клиника. Папилломатоз гортани нарушает две основные функции органа: дыхательную и голосообразо-

вательную, приводя тем самым к социальной дезадаптации, инвалидизации больного, а порой, при значительном нарушении функции дыхания, существует реальная угроза жизни пациента. В таких случаях можно говорить о клинически злокачественном течении заболевания. Прогнозировать же течение болезни в каждом конкретном случае весьма затруднительно. Длительно протекающее и часто рецидивирующее течение процесса обуславливает вынужденное увеличение кратности хирургических вмешательств на гортани, что, в свою очередь, часто приводит к деформации структуры органа и развитию рубцовых изменений гортани.

Клиническое проявление заболевания начинается постепенно. Вначале появляется охриплость, одышка, которые могут усилиться вплоть до афонии и асфиксии. Изменение голоса в различной степени является основным и постоянным симптомом. Даже одиночные папилломы, расположенные на свободном крае голосовых складок, вызывают значительную хрипоту. Такие симптомы, как кашель, утомляемость голоса, ощущение инородного тела, неловкость при глотании, являются непостоянными и характерны не для всех больных.

В. С. Погосов и И. Г. Триантафилиди в зависимости от нарушения функций гортани выделяют три стадии развития заболевания: первая — небольшое новообразование без выраженного нарушения функций гортани, вторая — выраженное стойкое нарушение голосовой функции без заметного нарушения дыхания, третья — выраженное нарушение голосовой и дыхательной функций [15].

По распространенности процесса различают две формы папилломатоза гортани: ограниченная, когда имеется односторонняя локализация папиллом с расположением в передней комиссуре и закрытием щели гортани на 1/3; распространенная — одно- или двусторонняя, но с распространением за пределы внутреннего кольца гортани или локализацией в области передней комиссуры с закрытием щели гортани на 2/3 [13, 14]. Распространенные формы заболевания нередко сопровождаются развитием стеноза гортани, что зачастую требует не только многократных хирургических вмешательств, но и приводит к последующей трахеостомии. Это провоцирует дальнейший рост папиллом, распространение процесса на трахею и бронхи, усиливает хроническую гипоксемию, способствующую формированию легочной патологии и дистрофии внутренних органов.

По течению заболевание может быть редко рецидивирующим (рецидивы наблюдаются реже 2 раз в год) и часто рецидивирующим (чаще 2 раз в год).

Диагностика. Алгоритм верификации папилломатоза гортани является достаточно трудоемким и включает в себя целый комплекс диагностических мероприятий [8, 9, 16, 17]. Диагностический поиск начинается еще на амбулаторном приеме при первичном обращении пациента к оториноларингологу, когда после сбора жалоб и уточнения анамнеза больному проводится непрямая ларингоскопия. Этот метод позволяет диагностировать папилломатоз гортани, однако основ-

ной трудностью диагностики является раннее определение малигнизации опухоли. В связи с этим врач не ограничивается обычным зеркальным осмотром и прибегает к комплексному обследованию с применением современных методов, выполнение которых может потребовать госпитализации в стационар.

Современная диагностика респираторного папилломатоза базируется на прямой ларингоскопии с использованием микроскопа. Определенное значение в диагностике малигнизации новообразования придается флюоресцентной микроларингоскопии, суть которой заключается в осмотре гортани под микроскопом после введения в организм флюоресцентных препаратов (натрия флюоресцеин, гематопорфирин и др.). Данные методы позволяют детально осмотреть эпителиальный покров и выявить зоны атипии.

Значительно расширяет диагностические возможности использование фиброволоконной оптики. Фиброскопическое исследование имеет высокую разрешающую способность не только при выявлении опухоли, но и в уточнении границы ее распространения.

Далее диагностический поиск дополняется применением ларингостробоскопического исследования гортани или видеостробоскопического с использованием видеосистемы. Эти методы дают возможность определить подвижность или неподвижность голосовых складок, амплитуду, частоту и асинхронность их колебаний. Так, при поражении голосовой складки папилломами отмечается нарушение колебаний и отставание ее при фонации. В случае малигнизации будет наблюдаться неподвижность голосовой складки, на которой располагается опухоль.

Ведущее значение в верификации папилломатоза гортани придается морфологическому исследованию, которое заключается в патогистологическом анализе материала: биоптатов и/или удаленных папиллом. Трудно переоценить роль биопсии. Она необходима не только для констатации опухолевого поражения и уточнения злокачественного (или доброкачественного) характера процесса, но и для определения структуры образования, что влияет на планирование тактики лечения.

В настоящее время в современной диагностике папилломатоза гортани широкое применение нашли методы полимеразной цепной реакции и ДНК-гибридизации *in situ*, которые позволяют типировать ДНК ВПЧ в биоптатах и операционном материале гортани. Определение типа ВПЧ помогает прогнозировать течение респираторного папилломатоза и позволяет выделить больных из группы риска по агрессивному течению заболевания.

В разных клиниках комплекс диагностических мероприятий может дополняться рентгенологическими методами исследования, такими как обычная рентгенография гортани в боковой проекции, компьютерная и магнитно-резонансная томография гортани, а также исследованием функции внешнего дыхания, компьютерным анализом голоса [9, 16].

К комплексу лабораторных исследований больных папилломатозом гортани необходимо добавить изуче-

ние состояния общего и местного иммунитета с целью разработки индивидуальной терапии у каждого конкретного пациента [3, 9].

Лечение. Папилломатоз гортани — заболевание со сложными патогенетическими механизмами, требующее комплексных подходов в лечении, а также разработки новых методов профилактики. Однако в настоящее время в арсенале медикаментозных средств практически отсутствуют препараты, специфически воздействующие на ВПЧ, поэтому лечение носит больше паллиативный характер.

Основным методом лечения папилломатоза гортани остается хирургический. Из-за агрессивного течения заболевания, связанного с бурным ростом папиллом и частыми рецидивами, приходится прибегать к многократным хирургическим вмешательствам, частым осложнением которых является рубцовое стенозирование. Решение данной проблемы, в первую очередь, заключается в использовании щадящих, минимально инвазивных методик и приемов оперирования.

Новым этапом в лечении респираторного папилломатоза является применение эндоларингеальной микрохирургии и развитие современных методов анестезии. Разработаны многочисленные варианты обеспечения адекватного анестезиологического пособия при операциях на гортани. Среди них — инъекционная и чрескатетерная высокочастотная искусственная вентиляция легких, а также использование общего многокомпонентного интубационного наркоза с миорелаксантами короткого действия и узкой интубационной трубкой. Эти методики позволяют проводить операции в условиях полного обезболивания, поддержания удовлетворительного уровня газообмена и создают условия для удобной работы хирурга [1, 2].

Традиционные методы эндоларингеального механического удаления папиллом с использованием микроинструментов постоянно совершенствуются, появляются новые возможности для щадящей хирургии гортани, позволяющие удалять опухоль, не прибегая к трахеостомии даже при обтурирующей форме. З. М. Ашуров и соавт. использовали эндоларингеальную ультразвуковую хирургию [1]. Суть метода заключается в действии ультразвука высокой интенсивности на ткани организма, запускающего специфические физико-химические реакции: ионизацию тканевой жидкости и расщепление молекул воды с образованием свободных радикалов атомарного водорода и кислорода. С помощью специального волновода проводится дезинтеграция папиллом и превращение их в бесклеточную эмульсию. Однако данная методика имеет ряд недостатков. Во-первых, конструктивные особенности волновода усложняют доступ к труднодоступным отделам гортани, пораженным папилломатозным процессом. Во-вторых, содержание ВПЧ в разбрызгиваемом эмульгате во время операции может провоцировать развитие рецидивов заболевания. Несоблюдение правил оптимальной настройки волновода и поверхностного воздействия способствует повреждению окружающих

тканей с последующим образованием рубца в области комиссуры.

Г. Ф. Иванченко и Ф. С. Каримова позиционируют использование криохирургического метода при операциях на гортани [8]. В основе повреждающего механизма криовоздействия на опухолевую ткань лежит необратимая деструкция папиллом, возникающая вследствие дегидратации клеток в процессе образования кристаллов льда (соматический шок), прекращения подвижности протоплазмы (терминальный шок) и прекращения кровообращения в зоне замораживания (ишемический шок). Данная методика характеризуется бескровностью и отсутствием последующего грубого рубцевания. К недостаткам криохирургии следует отнести возможность развития послеоперационного отека слизистой оболочки гортани и эффективность метода только при ограниченной локализации папиллом, в связи с чем он противопоказан у больных с распространенной и обтурирующей формой респираторного папилломатоза.

В настоящее время для удаления папиллом наиболее целесообразным является применение хирургического лазера, что обосновано особенностями лазерного излучения и его воздействием на ткани. Благодаря широкому диапазону интенсивностей, высокой степени фокусировки, селективности, использованию гибких световодов возможно максимально локальное и в то же время радикальное воздействие на патологический очаг. Относительная бескровность лазерной хирургии улучшает обзор операционного поля, позволяя максимально щадяще для здоровых тканей элиминировать патологический очаг. Вокруг коагуляционного кратера в результате действия лазерного излучения появляется зона некроза (так называемая зона необратимых изменений), которая обеспечивает аластику вмешательства. Для достижения лучшего результата хирургического лечения папилломатоза гортани зачастую используют не изолированное лазерное воздействие на пораженные ткани, а сочетание лазерной хирургии с механическим удалением папиллом. В лечении больных респираторным папилломатозом традиционно использовали в основном излучение CO_2 -, ИАГ-неодимового и ИАГ-гольмиевого лазеров, которые в настоящее время широко применяются в практике. Значительным недостатком CO_2 -лазера является небольшая глубина проникновения его излучения в ткани, отсутствие полноценного импульсного режима работы и гибких световодов. В связи с этим наиболее предпочтительным в эндоларингеальной хирургии является использование ИАГ-неодимового и ИАГ-гольмиевого лазеров, которые при максимальной радикальности вмешательства минимально травмируют гортань, что ведет к возможности сохранения не только дыхательной функции гортани, но и компенсированию голосовой функции [1, 2, 8, 18—21].

Новые возможности в хирургическом лечении папилломатоза гортани появились при внедрении в медицинскую практику микродебридеров [20]. Рабочая часть этого устройства представлена трубкой, внутри которой вращается фреза или другой режущий инст-

румент. Микродебридер соединяется с отсосом. К отверстию в трубке присасываются папилломы и срезаются вращающейся фрезой. Кусочки патологической ткани и кровь удаляются через трубку струей жидкости в банку отсоса. Использование данного хирургического метода особенно эффективно при больших экзодифтных новообразованиях. Однако надо быть предельно осторожным при работе с эндофитными папилломами, так как более глубокое воздействие может привести к повреждению подслизистого и мышечного слоев гортани, что чревато рубцовыми процессами и нарушением фонаторной функции.

В последнее время появились новые перспективные направления в лечении папилломатоза гортани, одним из которых является метод фотодинамической терапии [9, 22, 23]. В основе данного метода лежит воздействие света определенной длины волны на опухолевую ткань после предварительного местного или системного введения фотосенсибилизирующего вещества. В результате фотохимических реакций происходит селективное разрушение опухоли без нарушения структуры окружающих здоровых тканей за счет повреждения микроциркуляторного русла. Процедуру фотодинамической терапии проводят под общей анестезией при прямой ларингоскопии после введения фотосенсибилизаторов первого (фотофрин) или второго (фоскан, радахлорин) поколений. Лазерное воздействие осуществляется путем наружного облучения видимых через трахеостому участков слизистой оболочки и/или внутриполостного облучения в просвете гортани и трахеи. По данным М. С. Плужникова и соавт., применение фотодинамической терапии в лечении респираторного папилломатоза имеет явные преимущества: полная резорбция папиллом наступает в 80—100% случаев, скорость роста опухоли снижается на 25—30%, данный метод не вызывает повышенной кожной фоточувствительности, не приводит к развитию резистентности и имеет малое количество побочных эффектов [9, 22].

В клинике оториноларингологии СПбГМУ им. И. П. Павлова впервые разработан и с успехом применен метод интерстициальной лазерной термотерапии папиллом гортани. Метод основан на локальном воздействии высокой температуры (43—60°C), вызывающей необратимое повреждение патологических структур при отсутствии грубых повреждений со стороны окружающих здоровых тканей. Во время процедуры торец кварцевого волокна вводят в ткань папилломы и проводится лазерное воздействие мощностью 1,5—2 Вт, в результате чего происходит денатурация опухолевых тканей. Деструктурированные массы легко удаляются механически или холодным волокном, исключая переднюю комиссуру гортани с целью профилактики рубцового стенозирования этой зоны, так как папилломы могут самостоятельно лизироваться и отторгаться в послеоперационный период. Недостатком метода интерстициальной лазерной термотерапии является невозможность гистологического исследования денатурированной ткани папиллом. Такие преимущества данного способа лечения, как техническая простота, бескровность, отсут-

ствие воспалительных изменений в послеоперационный период, сохранение базальной мембраны слизистой оболочки, предотвращающей развитие рубцов в гортани, открывают новые возможности в эндоларингеальной хирургии папилломатоза гортани у взрослых [9, 24].

Хирургическое лечение, хотя и является основным методом лечения респираторного папилломатоза, не предупреждает развитие рецидивов заболевания, поэтому в большинстве случаев необходимо назначение противорецидивной терапии, для проведения которой в современной медицине существует огромный арсенал медицинских препаратов. Наиболее оправданным является применение интерферонов [20, 25—27]. Интерфероны (ИФН) — это группа биологически активных белков или гликопротеинов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты. В настоящее время создано большое количество препаратов интерферона первого и второго поколений. К первому поколению относятся природные интерфероны трех типов: альфа- (человеческий лейкоцитарный интерферон, эгиферон, виллферон), бета- (человеческий фибробластный интерферон, ферон) и гамма-интерфероны (человеческие иммунные интерфероны). Второе поколение — это рекомбинантные формы, среди которых хорошо известны такие препараты, как реаферон, виферон, реалдирон, интрон А [28].

Широкое применение препаратов интерферона обусловлено целым спектром биологических эффектов, таких как антивирусный, иммуномодулирующий, противоопухолевый, антипролиферативный, радиопротективный и антимуtagenный. Но существует ряд факторов, которые сдерживают широкое назначение препаратов интерферона, что связано с побочными реакциями на их введение. Чаще всего при системном введении данных препаратов развивается гриппоподобный («flu-like») синдром, проявляющийся ухудшением общего состояния, повышением температуры тела, ознобом, потливостью, астенией, миалгиями и головными болями. Длительное применение массивных доз интерферонов приводит к изменениям биохимических показателей крови с повышением уровня некоторых печеночных ферментов, билирубина, может наблюдаться протеинурия и альбуминурия, расстройства кроветворения в виде лейко- и тромбоцитопении, а также зачастую отмечаются такие симптомы, как парестезии, нейропатии и судорожный синдром.

Курс лечения препаратами интерферонов рассчитан на парентеральные методы введения длительностью от 6 до 12 мес. Но, учитывая большое количество побочных реакций такой терапии, все чаще назначают местное применение данных препаратов в виде ингаляций, аппликаций и инъекций в слизистую оболочку после хирургического лечения.

В настоящее время достойное место в рамках коррекции иммунитета и профилактики возникновения рецидивов папилломатоза гортани у взрослых занимают индукторы интерферона, механизм действия которых заключается в стимуляции синтеза эндогенного интерферона, что более физиологично, чем постоянное вве-

дение больших его доз. Интерфероногены обладают широким диапазоном терапевтических эффектов: противовирусным, антимикробным, иммуномодулирующим и радиопротекторным действием. А побочные явления и противопоказания к применению данных препаратов сведены до минимума. Наиболее часто в практике используют синтетические низкомолекулярные интерфероногены, такие как амиксин и циклоферон [29, 30].

Большое значение в противорецидивном лечении папилломатоза гортани у взрослых имеет группа противовирусных препаратов [9, 31, 32]. Среди них выделяют ациклические фосфаты нуклеозидов, к которым относятся цидофовир, адефовир, тенофовир, дипивоксил, вызывающие элиминацию вирусов и уменьшающие вероятность развития их резистентных штаммов. Главный механизм их противовирусного действия связан с нарушениями синтеза ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы. Также в группу противовирусных препаратов входят хорошо известные и активно используемые ацикловир и рибавирин.

Одним из компонентов комплексной терапии папилломатоза гортани у взрослых является применение цитостатиков [9, 32, 33]. Данные лекарственные средства необходимо назначать с большой осторожностью из-за их высокой токсичности. Среди противоопухолевых препаратов хорошо зарекомендовал себя проспидин, который в отличие от других цитостатиков, не оказывает в лечебных дозах выраженного угнетающего влияния на кроветворение. Проспидин рассчитан на парентеральное введение и назначается курсами по соответствующей схеме. Длительность курса зависит от распространенности процесса, частоты рецидивирования и индивидуальной переносимости препарата пациентом. Также имеется опыт местного применения проспидина в виде ингаляций.

Перспективным направлением в лечении папилломатоза гортани у взрослых является применение индол-3-карбинола [11, 12]. Индол-3-карбинол — пищевой индол, обладающий противоопухолевым и противовирусным эффектами, применяемый при любых функциональных расстройствах, обусловленных гиперэстрогемией. Препарат препятствует образованию 16-гидроксистерона, блокирует синтез онкобелка E7 и подавляет рост эстрогензависимых опухолей, представителем которых является папиллома гортани.

Курс противорецидивной терапии необходимо дополнять витаминными препаратами и физиотерапевтическими методами воздействия [9, 33]. Кроме хирургического и медикаментозного лечения больным папилломатозом гортани проводят такие реабилитационные мероприятия, как психологическая либо психотерапевтическая коррекция, а также курс речевой фонетической коррекции [34].

В течение многих десятилетий проблеме папилломатоза гортани у взрослых уделяется пристальное внимание со стороны оториноларингологов всего мира. Тем не менее остается огромное количество нерешенных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и терапии данного заболевания. Так, ни один из методов лечения респираторного папилломатоза не явля-

ется безупречным, поскольку при использовании любого из них возможно рецидивирование опухолевого процесса, поэтому на сегодняшний день большие надежды возлагаются на вакцинацию. Активная иммунизация девочек позволит снизить риск возникновения не только папилломатоза гортани, но и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Возможно, внедрение вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции в национальный календарь прививок поможет решить проблему папилломатоза в XXI веке, но пока врачам всего мира придется найти ответы на многие вопросы, прежде чем новые технологии профилактики и лечения данной патологии будут внедрены в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашуров З. М., Зенгер В. Г., Исаев В. М. и др. // *Рос. оториноларингология*.— 2004.— № 3(10).— С. 128—131.
2. Зенгер В. Г., Ашуров З. М., Слоева А. И. // *Вестн. Рос. АМН*.— 2005.— № 5.— С. 25—28.
3. Плужников М. С., Катинас Е. Б., Рябова М. А. и др. // *Рос. оториноларингология*.— 2006.— № 3(22).— С. 22—27.
4. Антониу В. Ф., Мицконас А., Антониу Т. В., Матела И. И. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2004.— № 3.— С. 54—57.
5. Rehberg E., Kleinsasser O. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 1999.— Vol. 256.— P. 450—454.
6. Ensley J. F., Gutkind J. S., Jacobs J. R., Lippman S. M. *Head and Neck Cancer (Emerging Perspectives)*.— California, 2003.
7. Герайн В., Расторгуев Е. А., Селявко В. В. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*.— 2005.— № 2.— С. 80—84.
8. Иванченко Г. Ф., Каримова Ф. С. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2000.— № 1.— С. 44—49.
9. Плужников М. С., Рябова М. А., Карпищенко С. А., Катинас Е. Б. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2008.— № 4.— С. 29—37.
10. Солдатский Ю. Л., Онуфриева Е. К., Погосова И. Е. и др. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2008.— № 2.— С. 17—22.
11. Солдатский Ю. Л., Киселев В. И., Онуфриева Е. К. и др. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2006.— № 1.— С. 46—48.
12. Козлова Е. П. *Комплексное лечение папилломатоза гортани с применением индол-3-карбинола: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2009.*
13. Каримова Ф. С., Быкова В. П. // *Рос. оториноларингология*.— 2003.— № 3(6).— С. 3—7.
14. Вознесенская И. А. *Папилломы верхних дыхательных путей*.— М., 1974.
15. Погосов В. С., Триантафилиди И. Г. *Доброкачественные и злокачественные опухоли гортани*.— М., 1967.
16. Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В., Щербо С. Н. *Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей*.— М., 2005.
17. Кадырова Э. В. *Диагностические критерии оценки эффективности лечения респираторного папилломатоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2006.*
18. Virgilius U. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 2000.— Vol. 257.— P. 498—501.
19. Вожагов В. В. *Гольмиевый лазер и лейкомакс в комплексном лечении респираторного папилломатоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1999.*
20. Andrus J. G., Shapshey S. M. // *Otolaryngol. Clin. N. Am.*— 2006.— Vol. 39.— P. 135—158.
21. Zeitels S. M., Burns A. J. // *Ibid.*— P. 159—172.
22. Плужников М. С., Рябова М. А., Улупов М. Ю. // *Рос. оториноларингология*.— 2007.— № 5.— С. 140—144.
23. Соколов В. В., Гладышев А. А., Телегина Л. В. и др. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2007.— № 6.— С. 4—9.
24. Карпищенко С. А., Гурьева И. А. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2008.— № 4.— С. 62—67.
25. Верещагина О. Е. // *Рос. оториноларингология*.— 2007.— № 1(26).— С. 30—37.

26. Кучерова Л. Р., Сысоев К. А. // *Рос. оториноларингология*.— 2009.— № 1(38).— С. 77—81.
27. Плужников М. С., Катинас Е. Б., Рябова М. А. и др. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2008.— № 4.— С. 57—61.
28. Ершов Ф. И., Киселев О. И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*.— М., 2005.
29. Каримова Ф. С., Иванченко Г. Ф., Григорян С. С. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2000.— № 5.— С. 54—57.
30. Сидоренко С. И. *Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*.— М., 2001.
31. Bergler W. F., Gotte K. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 2000.— Vol. 257.— P. 263—269.
32. Солдатский Ю. Л., Онуфриева Е. К., Стрыгина Ю. В., Погосова И. Е. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2009.— № 4.— С. 66—71.
33. Романова Ж. Г. // *Новые технологии в оториноларингологии: Материалы VI съезда оториноларингологов Республики Беларусь*.— Минск, 2008.— С. 190—191.

34. Василенко Ю. С., Патыкин В. В., Иванченко Г. Ф., Орлова О. С. *Восстановление голоса при комплексном лечении папилломатоза гортани: Метод. рекомендации*.— М., 1992.

Поступила 31.03.10.

LARYNX PAPILLOMATOSIS OF ADULTS

Zh. G. Romanova, E. L. Malets

The problem of larynx papillomatosis in adults has been paid particular attention by the world otolaryngologists for many decades. Nevertheless there are still numerous questions concerning the disease etiology, pathogenesis and therapy. The otolaryngeal surgical interference applying microinstruments, electrocoagulation and laser photodestruction still remain the main method for managing larynx papillomatosis. However an isolated surgical interference do not prevent the disease recurrence, thus the complex therapy should include anti-recurrent therapy as well.

Key words: larynx papillomatosis, virus of human papilloma, endolaryngeal microsurgery, anti-recurrent therapy.

Ю. К. АБАЕВ

КУЛЬТУРА МЫШЛЕНИЯ ВРАЧА

Белорусский государственный медицинский университет

В статье изложены основные законы, категории диалектики и законы логики, применение которых, повышая культуру мышления врача, содействует росту качества диагностики и эффективности лечебно-профилактической работы.

Ключевые слова: диалектика, логика, культура, мышление, врач.

*Будьте внимательны к своим
мыслям — они начало поступков.*

Лао-цзы

Профессиональная деятельность врача зависит от многих факторов, в том числе от качества мышления. Однако именно эта сторона мышления выпускников медицинских вузов является наиболее уязвимой. Не секрет, что многие из них плохо представляют, какие требования к мышлению предъявляет избранная специальность и как его развивать. А ведь именно мышление является важнейшим инструментом врачебной деятельности, от которого зависит здоровье и жизнь пациента [1—4]. Выдающиеся представители медицины хорошо понимали это. Еще Гиппократ хвалил врача, который достигал «вывода из явлений методическим путем», а К. Гален в полемике с Асклепиадом упрекал его в незнании «принципов логического мышления» [5, 6].

Основоположник ряда областей отечественной хирургии профессор С. П. Федоров (1869—1936) подчеркивал: «Гораздо больше ценен врач мыслящий, чем доверяющий или отрицающий; врачу нужно воспитывать в себе логическое мышление, ибо такой врач принесет гораздо больше пользы больным, чем другой, знающий, может быть, сотни реакций и все процентные отношения составных частей крови и мочи. Мыс-

лящий врач не так скоро попадет на ложный путь и, даже попавши, скорее сойдет с него» [7].

Недостаточно развитое мышление приводит к некорректности рассуждений врача. Об этом свидетельствует не уменьшающееся число врачебных ошибок в диагностике и лечении [8]. Академик Е. И. Чазов писал: «Практика свидетельствует, что с годами в комплексе причин диагностических ошибок уменьшается их возможная связь с недостаточностью достоверных научных данных в медицине, недостаточностью специальных методов исследования, ошибок этих методов и возрастает значение квалификации, знаний и ответственности врача как причины таких ошибок» [9]. Получается, принцип работы того или иного прибора, имеющего вспомогательное значение в диагностике, будущие врачи изучают более обстоятельно, чем принцип работы основного «инструмента» диагностики — мышления.

Появление новых технических методов исследования не упрощает, а усложняет мышление врача, так как он вынужден осмыслить гораздо больше информации, чем ранее. Поэтому справедливо мнение о том, что самый простой, организационно и экономически выигрышный путь повышения эффективности врачебной деятельности лежит не столько через новые методы исследования, сколько через совершенствование мышления. Диагностическая техника приказывает врачу, у которого нет своего мнения, тогда как думающего врача она обеспечивает лишь дополнительной информацией, делая его решение более убедительным [10, 11].

В медицинской литературе нередко подчеркивается специфика мышления врача. Однако врачебное мышление, как юридическое, педагогическое и другие его виды, подчиняется общим, универсальным законам, следование которым составляет неперемное условие правильности и эффективности мышления вообще. Точнее было бы говорить не о специфике, а о применении универсальных по своей природе законов

диалектики и логики в решении специфических задач врачебной деятельности [12—15].

Другой распространенный предрассудок состоит в отрицании необходимости изучения философии и логики для развития врачебного мышления. При этом ссылаются на то, что многие врачи, в том числе выдающиеся, специально философию и логику не изучали и тем не менее становились прекрасными клиницистами. Действительно, навыки умозаключений, оперирование логическими понятиями усваиваются, как правило, стихийно, на основе практического опыта, в процессе обучения и освоения выверенных в логическом отношении учебников, руководств, монографий. Поэтому даже опытные врачи обычно не отдают отчета, какими законами и правилами они пользуются в своей мыслительной деятельности и пользуются ли ими вообще. Однако отсюда вовсе не следует, что данными законами и правилами можно пренебрегать [8, 16, 17].

В последние десятилетия возможности успешной диагностики и лечения болезней существенно возросли. Однако заметными стали и негативные тенденции, нарастающие в современном врачевании. Бесспорно, вспомогательная диагностическая служба играет важную роль в работе врача. Но она приобретает все большую самостоятельность, оттесняя лечащего врача от процесса принятия решения об окончательном диагнозе и лечении. Казалось бы, нет ничего плохого в обилии разносторонней дополнительной информации о патологических отклонениях у пациента. Однако все большее распространение получает практика переоценки возможностей лабораторно-инструментальных методов исследования. Способствует этому, во-первых, наивная вера в то, что чем современнее и технологичнее метод, тем выше его диагностические возможности. Новым методам зачастую верят на слово, не принимая во внимание пределы их чувствительности и специфичности. При этом нечеткость границ нормы обуславливает частые находки патологии у здоровых лиц [11, 18].

Во-вторых, играет определенную роль человеческий фактор. Чем меньше опыта и квалификации у врача, тем чаще хочется обнаружить патологию. Пациент любит, когда у него находят отклонения, полагая, что знание причин позволит ему быстрее обрести утраченное здоровье. Нечеткость критериев, субъективизм, неумение аргументировать свои заключения приводят врача к лавине ложной информации о больном. В итоге ситуация как для врача, так и для больного становится все более сложной. С одной стороны, ложная информация уводит врача от правильного диагноза, с другой — пациент, уже информированный о наличии у него целого ряда отклонений, требует лечения их всех. В результате — неадекватное лечение, способное нанести вред здоровью больного [19, 20].

Сегодня клинической медицине угрожают две опасности: фетишизация техники и пренебрежение врачебным мышлением. Современная медицинская техника с ее небывало возросшими возможностями все больше нуждается во враче-мыслителе с широким медицинским и философским кругозором. С получением

новой информации обеспечить правильное мышление без применения основных принципов материалистической диалектики — объективности и всесторонности исследования, изучения явлений и процессов в развитии, раскрытия противоречий в самой сущности предмета, единства количественного и качественного анализа — становится практически невозможным [21—24].

Диалектика, являясь важнейшей составной частью философии, состоит из ряда принципов, назначение которых заключается в познании противоречий развития. Отражая наиболее общие моменты объективной связи и развития, законы и категории диалектики ориентируют мышление врача в правильном направлении, ускоряют и сокращают путь познания истины [25—27]. Среди законов диалектики три являются основными, всеобщими: 1) *закон единства и борьбы противоположностей*; 2) *закон перехода количественных изменений в качественные*; 3) *закон отрицания отрицания*.

Ядром материалистической диалектики является *закон единства и борьбы противоположностей*. Он вскрывает и объясняет внутренний источник развития (саморазвития, самодвижения) предметов, явлений, процессов вообще и живого организма в частности. Все процессы, происходящие в организме, представляют собой наглядное либо скрытое проявление закона единства и борьбы противоположностей. Во время болезни в организме противодействуют две стороны — «поломка» (патогенез) и «защита» (саногенез). Взаимопревращаемость защитных и повреждающих реакций организма следует понимать как единство противоположностей. При этом один и тот же механизм может выступать как функция защиты, так и в качестве патологического процесса. То есть защитно-приспособительные механизмы при определенной степени их нарастания превращаются в свою противоположность [26].

Например, фибринолиз можно рассматривать как защитно-приспособительный механизм, способствующий устранению отложений фибрина и восстановлению кровотока. Однако чрезмерное усиление фибринолиза, возникающее как приспособительная реакция при распространенном внутрисосудистом свертывании крови, ведет к афибриногенемии и патологической кровоточивости. Так приспособительная реакция перестает быть защитной.

Нельзя забывать предостережение И. П. Павлова против одностороннего, метафизического воззрения на болезнь: "Вы должны в картине болезни отличать, что в ней есть результат повреждения и что есть результат противодействия организма данному повреждению. Эти две категории явлений спутываются. Дело науки и талантливому врачу разделить их и понять, что есть истинная болезнь и что есть физиологическая мера против болезни". Неумение применить закон единства и борьбы противоположностей в научном исследовании приводит к одностороннему взгляду на эволюцию организма лишь как на прогрессивный процесс. На самом деле эволюция является сложным и противоречивым процессом. Кроме того, прогрессивной эволюции одних организмов может противостоять регрессивная

эволюция других. Даже один и тот же организм в процессе эволюции может сочетать линию прогрессивного и регрессивного развития. Нередко эволюция организма в целом сопровождается деградацией отдельных клеток, органов и т. д.

Закон перехода количественных изменений в качественные неразрывно связан с законом единства и борьбы противоположностей. Если первый закон вскрывает внутренний источник развития предметов, явлений и отвечает на вопрос, почему происходит развитие, то второй закон характеризует внутренний механизм этого развития и отвечает на вопрос, как происходит развитие. Врач всегда должен помнить диалектическую закономерность — количественные изменения непрерывны, а качественные прерывны. Непрерывность количественных изменений в определенный момент прерывается возникновением нового качества. Количественные изменения тех или иных физиологических процессов в сторону их увеличения или уменьшения происходят непрерывно и, достигнув определенного уровня, порождают новое состояние организма — болезнь [6].

Закон отрицания отрицания будучи тесно связан с двумя предыдущими законами отвечает на третий важный вопрос — в каком направлении идет развитие? Умелое применение данного закона способствует глубокому пониманию процессов, которые происходят в организме.

В клинической практике врач обычно переходит от формально-абстрактного диагноза болезни к патогенетическому диагнозу. Этот переход, с одной стороны, представляет углубление знаний от менее глубокой сущности болезни к более глубокой сущности, с другой — патогенетический диагноз диалектически отрицает формально-абстрактный. Не преследуя цель вскрыть конкретные особенности болезни у данного пациента, формально-абстрактный диагноз ограничивается выявлением общих закономерностей, присущих той или иной форме заболевания. При этом он дает характеристику болезни в ее статической форме, не вскрывая сложного и противоречивого характера болезни.

Патогенетический диагноз позволяет выявить индивидуальные особенности течения болезни у конкретного больного. Отрицание патогенетическим диагнозом формально-абстрактного диагноза заключается в преодолении его односторонности, абстрактности и ограниченности с удержанием и использованием положительного — установления нозологической формы заболевания. Опираясь на выявленную на ступени формального диагноза нозологическую форму, патогенетический диагноз дополняет болезнь индивидуальными особенностями течения патологического процесса у конкретного пациента [13].

Творческое применение законов материалистической диалектики дисциплинирует мышление врача, делает более гибким. Врач всегда должен исходить из важнейшего положения материалистической диалектики о всеобщей связи явлений и процессов. Игнорирование этого положения приводит к односторонней переоценке значения макро- или микроорганизма в возникновении

болезни, клинических или лабораторных исследований в диагностике, роли отдельных систем регуляции в жизнедеятельности организма и т. д. [13, 28—30].

Основные законы диалектики являются определяющими при исследовании проблем медицины. Однако помимо основных законов существуют так называемые *категории* — *опорные научные понятия, выражающие наиболее важные свойства, особенности предметов и явлений объективного мира*. Категории выявляют содержание и действие основных законов, являясь гносеологическими ступеньками на пути проникновения в причины, сущность и содержание изучаемых процессов [25, 31].

Универсальность и всеобщность категорий диалектического материализма обуславливают необходимость их применения при изучении любых процессов и явлений в медицине. Не давая конкретного ответа на вопросы, категории диалектики вооружают врача правильными методологическими принципами изучения и толкования изучаемых процессов и явлений [32].

Категории сущности и явления. Сущность — это выражение внутренних связей предмета, свойства, действия и т. д., тогда как явление — лишь одно из многих обнаружений этой сущности. В повседневной деятельности врачу постоянно приходится совершать переход от доступных органам чувств явлений к скрытой от них сущности. Любая болезнь проявляется совокупностью симптомов, обусловленных сложной причинно-следственной связью и взаимозависимостью. В данном случае в роли внешних проявлений болезни выступают симптомы. Под аналогичными внешними проявлениями болезни (симптомами) могут быть скрыты разные причины заболеваний и разные болезни (сущность). В клинической практике знать сущность патологического процесса — значит во многом предусмотреть течение болезни и таким образом иметь возможность правильно построить лечение.

Категории формы и содержания. В медицине форма и содержание мыслятся как структура и функция. Возникновение противоречий между структурой и функцией часто является началом патологии. Значение для врача проблемы соотношения категорий формы и содержания можно проиллюстрировать следующим образом. На кафедре философии студента учат единству структуры и функции, а в клинике ему внушают, что существуют чисто «функциональные» болезни, не имеющие материального (структурного) субстрата. То есть теоретическое признание единства структуры и функции мирно уживается с уверенностью о том, что в начале болезни изменения органов и систем не выходят за рамки так называемых функциональных расстройств. И это в то время как достижения современной медицины позволяют «уверенно отрицать существование функциональных болезней и дают возможность находить морфологический субстрат, адекватный любому нарушению функций» (А. И. Струков).

Конечно, сами функциональные изменения могут быть обратимыми, что связано с различным характером морфологических перестроек. В организме существуют мощ-

ные генетически детерминированные механизмы, которые обеспечивают компенсацию измененных функций. Именно в связи с компенсаторными процессами функция может сохраняться при разрушении части структурных элементов, обеспечивающих ту или иную функцию [26].

Категории необходимости и случайности. Необходимость — это категория для отражения общего, типичного, устойчивого в явлениях и процессах действительности. Категория случайности, наоборот, отражает единичное, поверхностное, преходящее. Под необходимостью диалектический материализм понимает такое развитие процессов и явлений, когда они с неизбежностью вытекают из предшествующих событий. Эта установка должна быть для врача исходной по отношению ко всем исследуемым процессам, в том числе случайным. Необходимо помнить, что нет беспричинных случайностей. Там, где на поверхности происходит игра случайности, там сама эта случайность всегда подчинена внутренним, скрытым законам. Задача состоит в том, чтобы открыть законы, лежащие в основе категорий необходимости и случайности.

Причина необходимости всегда внутренняя, то есть заключена в ней самой, тогда как причина случайности обычно внешняя, посторонняя. Применение в медицине статистических методов исследования способствует выявлению необходимой, закономерной основы изучаемых единичных явлений, кажущихся на первый взгляд совершенно случайными. При помощи данных методов за кажущимся нагромождением случайных явлений познается их необходимая и закономерная основа [27, 33].

Категории причины и следствия. Под причинно-следственной связью понимается необходимая связь двух явлений, при которой одно предшествует другому и порождает его. Применительно к медицине под причиной следует понимать то, что придает специфичность и качественное своеобразие тому или иному процессу. Только учитывая этот весьма важный и типичный признак, присущий причине, можно найти объективный критерий, с помощью которого возможно проведение грани между причинами заболеваний и условиями, способствовавшими возникновению болезни. Сложность причинно-следственных отношений состоит еще и в том, что действие причины по времени часто совпадает с одним из сопутствующих условий. Методологическая безоружность часто приводит к тому, что врач в своей практической деятельности отождествляет такие факторы, как причина, условие, повод.

Этиология болезни — это не внешнее и не внутреннее, а их взаимодействие. Однако до сих пор в некоторых учебниках медицинских вузов причина болезни сводится к отдельному этиологическому фактору. Современное состояние медицинской науки дает право утверждать, что никакое заболевание нельзя сводить к случайному эпизоду экзогенного происхождения, к простому попаданию в организм, например, инфекционного возбудителя. Сущность болезни состоит не во внешнем воздействии, а в содержании нарушенной жизнедеятельности, что еще полвека назад утверждал патолог-философ И. В. Давыдовский (1887—1968) [13].

Причина болезни — не только внешний фактор, но и реакция организма на этот фактор. Забвение диалектического принципа органического детерминизма, устанавливающего, что внешнее воздействие специфично преломляется через внутренние особенности живых систем, демонстрирует не только философскую, но и медицинскую некомпетентность.

Категории возможности и действительности. Возможность — это неосуществленная действительность, состоящая из совокупности предпосылок, которые при наличии определенных условий реализуются в действительность. В организме человека постоянно происходит процесс превращения возможности в действительность. Болезнь человека содержит возможность выздоровления, а здоровый организм обладает возможностью заболевания. Так, попадание возбудителей инфекции в организм не ведет автоматически к возникновению болезни, являясь лишь возможностью заболевания. Для превращения возможности заболевания в реальную болезнь необходимы благоприятные условия (ослабление иммунологической реактивности, вирулентность возбудителя, наличие входных ворот и др.) [6, 34].

Категории части и целого, местного и общего. Под целым понимается взаимодействие, взаимосвязь и единство частей, входящих в тот или иной предмет, процесс или явление. Если в механических системах наблюдается определенная самостоятельность, некоторая независимость частей от целого, то в биологических системах, напротив, имеется тесная взаимосвязь частей и в то же время относительная независимость целого от составляющих его частей. Организм как целое — это нечто большее, чем все его части (клетки, ткани, органы) в их вещественном проявлении. Это большее — результат нового качества, возникшего в процессе взаимодействия составляющих организм частей в ходе длительного эволюционного развития.

Целое и часть, как и их «близнецы» — общее и местное, играют важную роль в методологическом вооружении врача. Часть и местное, целое и общее, хотя и очень близкие, родственные категории, но они не тождественны друг другу. Различие между ними, в частности, заключается в неодинаковости их объема. Часть и целое — более общие категории, отражающие определенные взаимосвязи как в органической, так и в неорганической природе. Категории местного и общего — более узкие и характеризуют главным образом взаимосвязи явлений живой природы. Диалектическое единство местного и общего в течении болезни проявляется в том, что степень локализации патологического процесса, его относительная автономность, характер протекания зависят от состояния организма как целого.

Анализируя значение диалектического метода в медицине, нельзя не отметить, что врач, не владеющий диалектическим мышлением, каким бы хорошим специалистом он не был, в лучшем случае интуитивно сможет правильно оценить ситуацию, поставить диагноз, назначить соответствующее лечение [21, 35]. Диалектический метод, применяемый сегодня в различ-

ных областях знания, основывается прежде всего на системном мышлении. Использование системного мышления в медицине предполагает соблюдение следующих основных постулатов:

- анализировать организм как совокупность малых систем и, в свою очередь, слаженную единую систему, действующую по определенным закономерностям;
- рассматривать человека (пациента) как единство души и тела, своего рода психосоматическую систему, закономерности существования и развития которой не сводятся только к соматическим изменениям;
- стремиться к объединению разрозненных медицинских данных и формированию общей теории патологии, которая должна стать фундаментом современной медицины.

Повышению качества мышления врача, кроме использования законов и категорий диалектики помогает применение законов логики. Знание логики повышает культуру мышления, вырабатывает навык мыслить более грамотно, развивает критическое отношение к своим и чужим мыслям. Академик П. К. Анохин (1898—1974) писал: «Логика — необходимый инструмент, освобождающий от лишних, ненужных запоминаний, помогающий найти в массе информации то ценное, что нужно человеку. Она нужна любому специалисту, будь он математик, медик, биолог». Мыслить логично — значит мыслить точно и последовательно, не допускать противоречий в своих рассуждениях, уметь вскрывать логические ошибки [36—38].

Первой предпосылкой качественного логического мышления врача служит знание основных положений материалистической философии, второй — конкретное приложение диалектической логики к вопросам здравоохранения.

Диалектическая логика — учение о формировании знаний и применении их на практике, опирающееся на общие и специфические законы, а также принципы материалистической диалектики. Для овладения диалектическим методом мышления в качестве предпосылки необходимо уметь мыслить в соответствии с законами и правилами формальной логики [39, 40].

Формальная логика — наука о законах и формах правильного мышления. Соблюдение законов и правил формальной логики — неременное условие правильного мышления врача. Законы и правила логики иногда кажутся столь примитивными и очевидными, что врачи иной раз даже сомневаются в полезности их изучения. О необходимости мыслить логично говорится часто, однако многие врачи не имеют должного представления о формальной логике. Самые элементарные правила мышления нарушаются чаще, чем это принято считать. Дело в том, что усваиваются они, как правило, стихийно, эмпирически под воздействием жизни, образования, литературы. Однако такое овладение логикой оказывается недостаточным для контроля над правильностью мышления. Об этом свидетельствуют логические ошибки в диагностике и лечении, бесплодность многих споров, отсутствие логической стройности в некоторых статьях, докладах и даже диссертациях [15, 17, 20].

Логические законы должны применяться на всех стадиях и при всех формах мыслительных операций врача, определяя качество диагностического процесса. Без знания логических законов невозможно установить истинность врачебного мышления. Логика не может в полной мере ответить на вопрос: как нужно мыслить в любом конкретном случае, но она может твердо сказать: как не нужно мыслить [36].

Мышление врача не только по содержанию и задачам, но и по своему логическому аппарату имеет некоторые особенности, так как общие законы логики и диалектики преломляются через своеобразие объектов и задач, с которыми имеет дело врач. При этом не отменяется ни один закон логики. В медицине, как и в любой другой науке, оперирование понятиями предполагает прежде всего уяснение их содержания. Понятие — форма мысли, в которой предметы отображаются в совокупности своих существенных признаков [37, 41].

Наука требует строгой однозначности понятий и терминов. «Определяйте значения слов, и вы избавите свет от половины его заблуждений», — говорил Р. Декарт (1596—1650). «Нельзя внести точность в рассуждения, если она сначала не введена в определения», — считал Ж. А. Пуанкаре (1854—1912). В клинической медицине такая однозначность нередко отсутствует. Это проявляется не только в употреблении различных терминов для обозначения одного и того же явления, но и в многозначности содержания ряда понятий, которыми оперирует клиницист.

Часто за неопределенностью терминологии скрывается непонимание сущности или происхождения того или иного симптома или заболевания. Незнание маскируется надуманными терминами. Справедливы слова Г. А. Рейнберга: «До сих пор много нозологических форм носят в патологии и клинике такие бессодержательные определения, как «спонтанный», «аутохтонный», «идиопатический», «криптогенный» и тому подобные греческие эпитеты, что по-русски означает — неизвестного происхождения или невыясненной этиологии. Но так ли это? Вместо конкретного объяснения причин и сущности данного заболевания... значительно легче и проще отделаться простой ссылкой на наследственность или на неизвестное происхождение. Это делается по общеизвестному принципу: где не хватает понятий и неясна сущность, там выручает удачно подобранное словечко» [42].

Каждый медицинский термин необходимо раскрыть, уяснить его смысловое значение. Достигается это посредством определения понятия — раскрытия существенных признаков самого предмета мысли.

Еще сложнее реализовать требования логики к построению суждения — формы мышления, в которой утверждается или отрицается существование предмета либо связь между предметом и его свойствами, либо отношения между предметами. Причина ряда врачебных ошибок заключается в том, что врач в своем мышлении опирается на суждения, неверные по своему содержанию или составленные с нарушением правил логики. В формулировке суждений необходимо избегать субъективизма и поспешного обобщения. Напри-

мер, в высказывании: «Проникающие ранения черепа опасны для жизни» допустимо общеутвердительное суждение. Однако в другом случае общеутвердительное суждение может оказаться ложным. Так, положение «Причиной мезоаденита является вирусная инфекция» является ложным, так как здесь необходимо суждение частноутвердительное: «Причиной мезоаденита в некоторых случаях является вирусная инфекция».

Качество суждений необходимо учитывать в логических операциях, называемых умозаключением, а также в доказательствах. Здесь от истинности одного из суждений будет зависеть истинность вывода. Качество суждений — очень важная сторона установления диагноза и его оценки. От этого зависит истинность диагностического суждения в целом [20].

Знание логики особенно необходимо при построении умозаключения — формы мышления, посредством которой из суждений, содержащих в себе известное знание, выводятся суждения, несущие в себе новое знание. Это свойство умозаключения — логическая необходимость правильного вывода из достоверных суждений — делает его важнейшим средством утверждения истинных положений, развивающих науку. Отсюда вытекает огромная познавательная роль умозаключений как более высокой формы логического мышления. Истинность выводного знания зависит от истинности посылок и логической правильности их связи. Умозаключения делятся на три группы: дедуктивные, индуктивные, по аналогии [40].

Роль *дедукции* в мышлении врача определяется тем, что рассуждения всегда включают форму дедуктивного умозаключения, когда частное явление (болезнь пациента) подводится под общее правило (нозологическая единица) или из общего положения (руководства, инструкции) делается вывод относительно состояния отдельного больного и тактики лечения. Каждый шаг в диагностике и лечении врач соотносит с общими выводами, правилами и положениями, описанными в пособиях, монографиях, справочниках и т. д. *Индуктивным* называется умозаключение от знания меньшей степени общности к знанию большей степени общности, от знания фактов — к обобщениям. В дедукции истинные посылки приводят к достоверным выводам, в индуктивном умозаключении даже из верных посылок вывод часто получается вероятный, ибо истинность частного не определяет однозначно истинности общего [38].

В процессе мыслительной деятельности врача индукция и дедукция действуют всегда в неразрывной связи, они дополняют друг друга и в «чистом», изолированном виде невозможны. «Чистая» индукция без дедукции не может дать ни одного положения в качестве достоверного. Дедукция, в свою очередь, также невозможна без индукции, ибо всякая большая посылка, лежащая в основе дедуктивного вывода, образуется с помощью индуктивных обобщений.

В любом акте психической деятельности, связанном с получением и осмыслением новой информации, может быть выделен этап поиска аналогии изучаемого

объекта с другими, уже известными, на основании сопоставления наиболее существенных признаков. В клинической практике неизбежно решается задача отнесения рассматриваемого заболевания к какой-либо группе или классу, что предполагает сравнение болезни у пациента с уже описанными нозологическими формами для установления степени их сходства или различия. Дифференциальный диагноз в логическом отношении рассматривают как диагноз по аналогии. Его результатом является получение гипотетического вывода о характере данной болезни. Однако неоправданно широкое применение метода аналогии как метода познания в клинической практике приводит к стереотипности мышления врача и, как следствие, к диагностическим ошибкам [43].

Мышление, будучи субъективной деятельностью, подчиняется объективным законам, изучаемым диалектической и формальной логикой. Мышление врача должно быть: 1) *определенным*; 2) *последовательным*; 3) *доказательным*. Основные логические правила этого процесса раскрываются в законах логики.

Первый закон логики — *закон тождества требует, чтобы каждая правильная мысль или понятие о предмете были определенными и сохраняли свою однозначность на протяжении всего рассуждения и вывода*. Требования закона тождества выступают в качестве самоочевидной формы правильного мышления, обязательной для выведения истинного знания. Нарушение их ведет к логической ошибке, которую можно характеризовать как потерю (подмену) предмета мысли. Она может возникнуть или произвольно, или умышленно в результате преднамеренного игнорирования закона тождества [40].

В медицинской практике этот закон требует прежде всего конкретности и определенности диагноза. Врачебное мышление в этом направлении чрезвычайно затрудняет использование многочисленных синонимов болезненных состояний, например функциональный мегаколон, синдром раздраженного кишечника, психогенный запор и т. д. Различные специалисты (хирурги, терапевты, педиатры) трактуют эти термины по-разному, хотя они являются отражением одного и того же патологического процесса. С другой стороны, клиническая определенность данного диагноза также представляется не совсем четкой.

Второй закон логики — *закон противоречия гласит: не могут быть истинными два противоположных суждения об одном и том же предмете, по крайней мере одно из них необходимо ложно*. Суть данного закона состоит в недопустимости логического противоречия во всяком истинном высказывании. Закон, не допуская противоположных высказываний, сохраняет непротиворечивость правильного мышления, обеспечивает убедительность аргументации, определенность выводов и тем самым способствует их объективной истинности. Приписывая предмету несовместимые свойства, мы нарушаем совпадение мысли с объектом, допускаем логическую ошибку — логическое противоречие. В то же время данный закон не отменяет

наличие объективного диалектического противоречия в процессах и явлениях окружающего мира [37].

Значение закона противоречия для мышления врача состоит в том, что он обеспечивает логическую стройность мысли, способствует достижению истины в решении любой задачи (диагностика, лечение, медицинская экспертиза и т. д.). Логически непротиворечивая мысль может оказаться ложной по содержанию, но истинная мысль никогда не может быть логически противоречивой по своей структуре. Примером использования данного закона в медицине является ситуация, когда диагноз, выставленный при клиническом обследовании больного, не подтверждается лабораторно-инструментальными данными, на основании чего врач отвергает первоначальный диагноз и продолжает диагностический поиск. В данном случае целесообразно руководствоваться следующими соображениями: 1) в диагностике следует основываться прежде всего на клинических данных и не исключать, а искать подтверждение им другими методами исследования; 2) наличие симптома подтверждает диагноз, а отсутствие симптома его не исключает.

Из закона противоречия следует третий закон логики — *закон исключенного третьего*: *два противоречащих суждения не могут быть одновременно ложными, одно из них необходимо истинно и третьего не дано*. Закон противоречия устанавливает обязательную ложность одного из логически несовместимых суждений, однако не решает вопрос о характере другого суждения, которое может быть истинным или ложным. Закон исключенного третьего, как и закон противоречия, не указывает, какое из двух противоречащих высказываний будет истинным по своему содержанию. Решение данного вопроса осуществляется посредством практики, устанавливающей соответствие или несоответствие объективной действительности. Закон только ограничивает круг исследования истины двумя взаимно исключающими альтернативами. Если вопрос поставлен правильно, логика требует определенного ответа «да» или «нет», требует рассуждать по формуле «или—или», потому что третьего решения вопроса не существует [38]. Например, нет и не может быть третьего решения между действиями: оперировать или не оперировать пациента.

Необходимо четко различать противоречивые и противоположные понятия. Описываемый закон не действует при анализе противоположных понятий. Они отрицают друг друга, но не исчерпывают объема родового понятия, то есть они не могут быть одновременно истинными, но могут быть одновременно ложными. Так, противоположные (общеутвердительное и общеотрицательное) суждения всегда будут ложными, например: «Все болезни вызываются микробами» и «Ни одна болезнь не вызывается микробами». Истинным здесь будет частное суждение: «Некоторые болезни вызываются микробами». Наконец, закон исключенного третьего не действует при оценке истинности сопоставимых суждений. Например, два непротиворечивых единичных суждения «У данного больного пневмония» и

«У этого больного бронхит» могут быть одновременно и истинными и ложными, и использовать здесь закон исключенного третьего неправомерно.

Четвертый закон логики — *закон достаточного основания требует: всякое утверждение, чтобы быть истинным, должно иметь достаточное основание, то есть всякая мысль, чтобы стать достоверной, должна быть обоснована другими мыслями, истинность которых доказана или самоочевидна*. Согласно этому закону наши суждения о предмете и его свойствах должны быть не голословными, а логически вытекать из достоверных фактов и аргументов. Доказательным будет такое мышление, в котором не только утверждается истинность известного вывода, но и указываются основания, позволяющие признать это положение истинным [40]. Врач с ненаучным стилем мышления часто делает общие выводы из единичных, случайных фактов, переоценивая значение личного опыта («я видел», «я знаю» и т. п.). Закон достаточного основания лежит в основе процесса обоснования клинического диагноза.

Ни одна врачебная мысль не может быть истинной, если нарушен хотя бы один из законов логики. Причем в каждой операции мышления все логические законы взаимосвязаны и взаимообусловлены, так как не может быть мышления врача без определенности, последовательности и доказательности.

Благодаря научному прогрессу наши возможности «заглянуть» внутрь человеческого организма сказочно увеличились. Однако с ростом информации процесс мыслительной деятельности врача усложняется, повышаются требования к логической обоснованности, правильности, точности диагностики и лечения. При этом для развития и совершенствования мышления врачу недостаточно изучения специальной медицинской литературы. Необходимо знание и использование законов и категорий диалектики, законов и правил логики, без которых нельзя проверить и установить, правильно ли осуществляется мыслительный процесс.

Вопрос о повышении культуры мышления поднимает сама жизнь, предъявляя все более строгие требования к интеллекту, знаниям, общей культуре и профессиональной подготовке врача. Врачебную деятельность в настоящее время не могут удовлетворить ни здравый смысл, ни случайный опыт клинициста. Логико-методологические возможности мышления повышают не только качество диагностики, но и эффективность лечебно-профилактической работы. В конечном итоге именно повышение культуры мышления в значительной степени определяет квалификацию врача и успехи его профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Билибин А. Ф., Царегородцев Г. И. *О клиническом мышлении*.— М., 1973.
2. Боголепов Л. П. *Законы и правила мышления и общая врачебная методология*.— М., 1899.
3. Володин Н. Н., Шухов В. С. // *Леч. врач.*— 2000.— № 4.— С. 68—70.
4. Пальцев М. А. // *Врач.*— 2000.— № 5.— С. 39—41.

5. Козаченко В. И., Петленко В. П. *История философии и медицина*.— СПб., 1994.
6. Царегородцев Г. И. *Диалектический материализм и медицина*.— М., 1966.
7. Федоров С. П. // *Новый хирургич. арх.*— 1926.— Т. 10, кн. 1—2.— С. 10—23.
8. Бенедиктов И. И. *Происхождение диагностических ошибок*.— Свердловск, 1977.
9. Чазов Е. И. *Очерки диагностики*.— М., 1988.
10. Билибин А. Ф. // *Терапевт. арх.*— 1981.— Т. 53, № 5.— С. 8—10.
11. Кассирский И. А. *О врачевании (проблемы и раздумья)*.— М., 1979.
12. Горбач Т. В., Лягушевич М. В. *Логика: Учеб.-метод. пособие*.— Минск, 2006.
13. Давыдовский И. В. // *Арх. патологии*.— 1969.— № 6.— С. 3—9.
14. Долинин В. А., Петленко В. П., Попов А. С. // *Вестн. хирургии*.— 1984 — Т. 132, № 6.— С. 3—8.
15. Кротков Е. А. *Логика врачебной диагностики: Учеб. пособие*.— Днепропетровск, 1990.
16. Петленко В. П. *Философские вопросы теории патологии*.— Л., 1968.
17. Рудницкий Н. М. *Недисциплинированное врачебное мышление*.— Л., 1925.
18. Попов А. С., Кондратьев В. Г. *Очерки методологии клинического мышления*.— Л., 1972.
19. Сырнев В. М., Чикин С. Я. *Врачебное мышление и диалектика (истоки врачебных ошибок)*.— М., 1973.
20. Тарасов К. Е., Великов В. К., Фролова А. И. *Логика и семиотика диагноза: Методологические проблемы*.— М., 1989.
21. Гиляревский С. А., Тарасов К. Е. *Диалектический материализм и медицинская диагностика*.— М., 1973.
22. Карпин В. А. // *Арх. патологии*.— 2004.— № 5.— С. 56—60.
23. Кедров Б. М. *Единство диалектики, логики и теории познания*.— М., 1963.
24. Саркисов Д. С. // *Клин. мед.*— 1999.— № 1.— С. 17—21.
25. Алексеев П. В., Панин А. В. *Философия*.— М., 1998.
26. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. *Общая патология человека*.— М., 1997.
27. Тейчман Д., Эванс К. *Философия*.— М., 1997.
28. Осипов И. Н., Копнин П. В. *Основные вопросы теории диагноза*.— Томск, 1962.
29. *Философия медицины / Под ред. Ю. Л. Шевченко*.— М., 2004.
30. Чазов Е. И., Царегородцев Г. И., Кротков Е. А. // *Вопр. философии*.— 1986.— № 9.— С. 65—85.
31. Копнин П. В. *Диалектика, логика, наука*.— М., 1973.
32. Черкасов С. В. // *Вопр. философии*.— 1986.— № 9.— С. 86—97.
33. *Философский энциклопедический словарь*.— М., 1983.
34. Царегородцев Г. И., Кротков Е. А., Афанасьев Ю. И. // *Терапевт. арх.*— 2005.— Т. 77, № 1.— С. 77—79.
35. Соколыч В. Н. // *Воен. мед.*— 2006.— № 1.— С. 19—21.
36. Арно А., Николь П. *Логика, или искусство мыслить*.— М., 1991.
37. Иванов Е. А. *Логика*.— М., 1996.
38. Фогараши Б. *Логика*.— М., 1959.
39. Гетманова А. Д. *Логика*.— М., 1986.
40. Ивин А. А. *Логика*.— М., 2002.
41. Кондаков Н. И. *Логический словарь*.— М., 1973.
42. Рейнберг Г. А. *Методика диагноза*.— М., 1951.
43. Винокур В. А. // *Вестн. хирургии*.— 1988.— № 1.— С. 9—12.

Поступила 06.10.09.

CULTURE OF PHYSICIAN THINKING

Yu. K. Abaev

The dialectics basic laws, categories as well as the logics laws allowing improve the physician thinking culture and thus favoring the diagnosis quality and the treatment-and-prophylaxis work are described in the article.

Key words: dialectics, logics, culture, thinking, physician.

И. П. ДАНИЛОВ

ДИСФИБРИНОГЕНЕМИЯ

РНПЦ гематологии и трансфузиологии

При обследовании 2376 человек с наследственной дисфибриногенемией (ДФ) установлено, что у 55% пациентов ДФ протекает бессимптомно, у 25% — в виде геморрагического синдрома и лишь у 20% появляется склонность к тромбозам различной локализации, преимущественно к тромбозам вен нижних конечностей. В статье описана связь между ДФ и тромбозами, выделены три причинных фактора хронической тромбозмболической болезни легких, описаны признаки веноокклюзионной болезни. При хронической тромбозмболической болезни легких показано проведение теста на медикаментозный лизис, который следует проводить во всех случаях предстоящих плановых операций при наличии соответствующих анамнестических данных, а также при наличии угрозы тромбозмболии. Следует также иметь в виду, что приобретенная ДФ довольно часто сопутствует хроническим заболеваниям печени.

Ключевые слова: дисфибриногенемия, фибриноген, тромбоз, хроническая тромбозмболическая болезнь легких.

Дисфибриногенемия (ДФ) — структурная аномалия молекулы фибриногена врожденного (чаще всего) или приобретенного генеза. Недостаточная осведомленность

клиницистов о данной патологии обусловлена относительной ее редкостью и сложностью проведения дифференциальной диагностики. Большинство клинико-лабораторных исследований акцентируется на отклонениях от физиологической нормы отдельных звеньев коагуляционного каскада, а в отношении фибриногена ограничивается только определением его уровня без расшифровки конформационных изменений молекулы данного протеина. Известно, что завершающий этап свертывания крови характеризуется трансформацией растворенного в плазме фибриногена в нерастворимый полимер фибрин, который в виде волокон формирует основной каркас сгустка крови. Сам фибриноген, или фактор 1, синтезируется паренхиматозными клетками печени и относится к классу гликопротеинов. Он состоит из двух идентичных субъединиц, соединенных дисульфидным мостиком. Каждая из субъединиц состоит из трех полипептидных цепей: альфа, бета и гамма, которые кодируются тремя разными генами, локализованными на длинном плече 4-й хромосомы. Его молекулярная масса составляет около 340 000 Да, а сама молекула фибриногена состоит из 2946 последовательных аминокислот [4]. Нормальное количество фибриногена в циркулирующей крови колеблется от 1,7 до 4 г/л. При различных

воспалительных процессах и при онкологических заболеваниях уровень фибриногена в крови повышается за счет ускоренного синтеза его в гепатоцитах, и по уровню этого протеина можно судить об остроте воспалительного процесса (ревмокардит, пневмония, гепатит, нефрит, опухолевый процесс и др.) Увеличенное СОЭ как универсальный индикатор воспаления или онкологического заболевания также обусловлено повышением уровня этого белка [1]. Следует отметить, что высокое содержание фибриногена способствует формированию более плотного кровяного сгустка и, наоборот, при снижении его уровня (гипофибриногенемии) сгусток довольно рыхлый и формируется медленнее [8].

Трансформация фибриногена в фибрин происходит под воздействием тромбина, который отщепляет фибринопептид А от цепи альфа и фибринопептид В от цепи бета, обнажая тем самым в молекуле фибриногена центры полимеризации. Установлено, что скорость полимеризации и образование фибрина (в нормальных условиях этот процесс длится 2—5 с) обусловлены только временем отщепления фибринопептида А и не зависят от времени отщепления фибринопептида В. Рост полимерной молекулы и формирование сгустка ускоряются под влиянием фактора XIII (фибринстабилизирующий фактор), который активируется тем же тромбином и путем образования ковалентных связей скрепляет нити фибрина со скопившимися в результате хемотаксиса тромбоцитами в цельный тромб. Последний в физиологических условиях подвергается в дальнейшем воздействию фибринолитической системы. Скорость лизиса сгустка (устранение тромба) зависит не только от количества фибриногена, но и от возможных изменений в структуре его молекулы [7]. В настоящее время установлено, что структурная аномалия молекулы фибриногена — довольно частое явление и возникает в результате нарушения порядка аминокислотной последовательности. В большинстве случаев такие отклонения протекают бессимптомно. Мозаика их также довольно сложная, так как каждая из полипептидных цепей кодируется разными генами. Но исходя из основной функции фибриногена любое структурное изменение его молекулы может проявиться только двумя клиническими синдромами: геморрагическим (чаще всего) или тромботическим. Последний синдром может манифестировать как чисто тромботический (чаще всего) или как тромбгеморрагический [6].

При обследовании 2376 человек с наследственной дисфибриногенемией (пациенты и их родственники) установлено, что у 55% ДФ протекает бессимптомно, у 25% — в виде геморрагического синдрома и только у 20% появляется склонность к тромбозам различной локализации, преимущественно — к тромбозам вен нижних конечностей [3]. В других исследованиях с использованием ДНК-анализа обследовано 187 родственников 26 пациентов с клиническими проявлениями тромбофилии. ДФ обнаружена у 99 из них, у 88 лиц не найдено каких-либо отклонений в структуре молекулы фибриногена. У 5 из указанных 26 пациентов первые тромбозы возникли в молодом возрасте (до 30 лет) [4].

Наследование ДФ происходит в основном по ауто-сомно-доминантному типу и только в редких случаях — по ауто-сомно-рецессивному. У женщин клинические проявления ДФ (тромботическая форма) обнаруживаются несравненно чаще, чем у мужчин, и диагностируются главным образом в период беременности и особенно в послеродовой период. Это объясняется тем, что гиперкоагуляция при беременности — физиологическое состояние, которое обеспечивает эффективную имплантацию яйцеклетки, адекватное соединение плаценты с маткой и остановку кровотечения во время родов. Изменения показателей гемостаза наступают обычно со 2-го месяца беременности и прогрессивно нарастают вплоть до родов. Так, по данным ряда авторов, уровень факторов свертывания к концу беременности может увеличиваться на 20—200% [2, 3]. Это касается фибриногена, протромбина, проакселерина, проконвертина, фактора VIII, фактора Хагемана и фактора Виллебранда. Отмечается также увеличение первичной и вторичной агрегации тромбоцитов. В то же время уровень антикоагулянтов и скорость фибринолиза при беременности снижаются. Указанные сдвиги в итоге и способствуют более частому проявлению ДФ у женщин [4, 5].

ДФ и тромбозы. Патофизиология тромбозмболий при ДФ недостаточно изучена. Структурное изменение молекулы фибриногена может ускорять образование сгустка, что определяется методом Клауса по тромбиновому времени, либо (чаще всего) образовавшийся сгусток при ДФ более устойчив к ферментному расщеплению плазмином (фибринолиз). Так как существует много вариантов конформационных изменений молекулы фибриногена, то в иностранной литературе эти патологические фибриногены обозначены по месту их первого выявления (Marburg, Caracas V, Paris V, Chapel Hill III, Hannover II, New York I, Nijmegen и др.). К настоящему времени выявлено 15 форм «тромбофилических» ДФ. Все указанные мутации преимущественно локализованы в терминале С-домена Аα-цепи и (реже) — Бβ-цепи. Несмотря на раскрытие молекулярных дефектов ДФ, до сих пор остается неясным, почему образовавшиеся пристеночные тромбы при этой патологии легко отрываются, вызывая тромбозмболию преимущественно легочных (венозные тромбозы) или мозговых, коронарных и др. (артериальные тромбозы) сосудов [4].

Хроническая тромбозмболическая болезнь легких. В патогенезе данного заболевания следует выделить три причинных фактора: 1) при тромботической форме ДФ учащается вообще образование венозных (преимущественно) и артериальных пристеночных тромбов; 2) указанные тромбы недостаточно прочно сцеплены (фиксированы) со стенкой сосуда и легко отрываются, превращаясь в эмболы; 3) из-за конформационных изменений молекулы фибриногена такие эмболы более устойчивы к фибринолизу. В результате сочетания указанных патогенетических факторов возникает рецидивирующий тромбоз русла легочной артерии, который неизбежно ведет к персистирующей обструкции проксимальных легочных артерий с фиброзом их стенок, повышением сопротивления току крови

и к легочной гипертензии с угрозой развития правожелудочковой сердечной недостаточности. Провоцирующим моментом первичного тромбоза ветвей легочной артерии чаще всего является ортопедическая или какая-нибудь другая операция на нижних конечностях [7].

Показано, что фибриноген, выделенный из плазмы таких пациентов и превращенный *in vitro* в сгусток фибрина, более устойчив к медикаментозному лизису (например, стрептокиназой) по сравнению с контролем. И это шаг к познанию этиологии хронической тромбоэмболической болезни легких и легочной гипертензии [6]. С другой стороны, этот простой метод может быть использован как скрининговый тест во всех случаях предстоящих плановых операций на костной и сосудистой системе при наличии у больных соответствующих анамнестических данных. Можно предполагать, что он окажется также полезным в акушерской практике и во всех других случаях при наличии угрозы тромбоэмболий.

Приобретенная ДФ. В большинстве случаев (80—90%) такая форма ДФ является следствием хронических заболеваний печени. При хронических гепатитах и циррозах печени наряду со снижением уровня фибриногена в его молекуле увеличивается содержание сиаловых кислот, что существенно замедляет полимеризацию фибрина. Приобретенная ДФ может наблюдаться также при почечной карциноме, при использовании некоторых химиопрепаратов (митрамицин, изоретиноин и L-аспарагиназа) и при проведении аллогенной трансплантации клеток костного мозга [4]. Последняя довольно часто осложняется веноокклюзионной болезнью.

Веноокклюзионная болезнь (ВОБ). Это очень грозное осложнение любой аллогенной трансплантации, проводимой на фоне миелоаблативного режима. При аллогенной трансплантации клеток костного мозга заболевание обычно возникает в ранний посттрансплантационный период, в среднем через 2—3 нед после операции. В основе ВОБ лежит повреждение синусоидов печени, которое приводит к так называемой синусоидальной обструкции, развитию васкулита печеночных венул и вен. Возможен некроз гепатоцитов, облитерация венул и фиброз части паренхимы. В иностранной литературе ВОБ именуется как «Синдром синусоидальной обструкции» (Sinusoidal Obstruction Syndrome). ДФ при этой патологии носит такой же характер, как и при других печеночных заболеваниях. Первым признаком данного осложнения является повышение массы тела, боли в животе и желтуха. Затем наступает увеличение печени и появляется асцит. Лабораторные тесты выявляют тромбоцитопению, повышение активности ингибитора плазминогена, снижение активности антитромбина III, повышение уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. В результате воспалительной реакции повышается экспрессия фактора Виллебранда. Допплеровское УЗИ дает визуальное подтверждение синусоидальной обструкции [3].

По тяжести течения ВОБ различают легкую степень, среднюю и тяжелую. При легкой степени нет серьезных осложнений, поэтому ограничиваются назначением только антикоагулянтной терапии. При средней сте-

пени тяжести возникают умеренно выраженные осложнения со стороны других внутренних органов и в лечении помимо антикоагулянтной терапии показаны диуретики и обезболивающие препараты. При тяжелой форме ВОБ возникают полиорганные осложнения со стороны почек, дыхательной и сердечно-сосудистой системы; развивается энцефалопатия; лечение симптоматическое, мало эффективное. Смертность высокая.

Таким образом, наследственная ДФ может манифестировать в виде геморрагического (чаще всего) или тромбоэмболического синдрома. У женщин клинические проявления ДФ (тромботическая форма) встречаются несравненно чаще, чем у мужчин, и обнаруживаются в период беременности, которая сама по себе повышает коагуляционные свойства крови (физиологическая гиперкоагуляция).

Нередко следствием врожденной ДФ является хроническая тромбоэмболическая болезнь легких. Показано, что фибриноген, выделенный из плазмы таких больных и превращенный *in vitro* в сгусток фибрина, более устойчив к медикаментозному лизису (например, стрептокиназой) по сравнению с контролем. Этот простой метод может быть использован как скрининговый тест во всех случаях предстоящих плановых операций при наличии у больных соответствующих анамнестических данных. Он может оказаться полезным в акушерской практике и во всех других случаях при наличии угрозы тромбоэмболии. Следует также иметь в виду, что приобретенная ДФ является довольно частым спутником хронических заболеваний печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Е. П. *Руководство по гемостазиологии.*— Минск, 1991.
2. Стуров В. Г., Чупрова А. В., Анмут С. Я. // *Тромбоз, гемостаз и реология.*— 2003.— № 4.— С. 24—30.
3. Fedullo P. F., Auger W. R., Kerr K. M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 1465—1472.
4. Hayes T. // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2002.— Vol. 126.— P. 1387—1390.
5. Janieson S. W., Kapelanski D. P., Sakakibara N., et al. // *Ann. Thorac. Surgery.*— 2003.— Vol. 76.— P. 1457—1462.
6. Morris T. A., Marsh J. J., Chiles P. G., et al. // *Blood.*— 2009.— Vol. 114.— P. 1929—1936.
7. Novak-Gottl U., Weiler H., Hermander I., et al. // *Ibid.*— 2009.— Vol. 114.— P. 1947—1953.
8. Westrich H., Weksler B., Glueck C., et al. // *J. Bone Joint Surg.*— 2002.— Vol. 84.— P. 2161—2163.

Поступила 07.04.10.

DYSFIBRINOGENEMY

I. P. Danilov

While examining 2376 persons with hereditary dysfibrinogenemy (DFG) it has been determined that DFG does not demonstrate any symptoms in 55% of patients, manifests by the hemorrhagic syndrome in 25% and shows an inclination to thromboses of various localizations mainly to the low limbs thromboses only in 20% of cases. The relation between DFG and thromboses is described in the article as well as three causal factors of the chronic thromboembolic disease of lungs are separated and the signs of vein occlusion are described. In case of a chronic thromboembolic disease of lungs the medicinal lysis test is indicated every time a planned operation is to be performed on a person having relevant anamnestic data as well as in case there is a treat of thromboembolism. It should be borne in mind that the acquired DFG accompanies chronic diseases of liver often enough.

Key words: dysfibrinogenemy, fibrinogen, thrombosis, chronic thromboembolic disease of lungs.

Г. В. ВАШКЕВИЧ

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

В обзоре освещены исторические аспекты применения амниотической мембраны, свойства, результаты экспериментальных исследований возможности использования ее в хирургии глаукомы и существующие клинические работы в данной области. Амниотическая мембрана обладает обоснованным на биохимическом и иммунологическом уровне и многократно доказанным экспериментально свойством регуляции процесса заживления и ремоделирования соединительной ткани, сопоставимым с действием известных антифибротиков. Материал обладает низкими антигенными свойствами и содержит факторы, оказывающие местное ингибирующее действие на иммунные реакции. Однако существующие клинические исследования применения амниотической мембраны в хирургии глаукомы являются малоинформативными из-за малого количества пациентов, коротких сроков наблюдения и отсутствия групп контроля.

Ключевые слова: амниотическая оболочка, амниотическая мембрана, глаукома, хирургия глаукомы, амниопластика.

Амниотическая оболочка (амнион) является внутренней плодной оболочкой, обеспечивающей среду для развития плода во внутриутробный период. Гистологически она состоит из 4 слоев: эпителия, базальной мембраны, слоя плотной волокнистой соединительной ткани, подразделяющегося на клеточную часть, содержащую фибробласты, и бесклеточную часть, расположенную под базальной мембраной, и губчатого слоя из рыхлой волокнистой соединительной ткани, связывающей амнион с хорионом [1]. При некоторых методах консервации амниотической оболочки эпителий ее может сохраняться, но при хранении его жизнеспособность падает. Таким образом, все препараты амниотической оболочки в конечном итоге представляют собой дезэпителизованную базальную мембрану и стромальные слои [2].

Первые упоминания о трансплантации амниотической мембраны (АМ) с лечебной целью относятся к 1910—1913 гг., когда J. W. Davis, W. Stern и N. Sabella независимо друг от друга исследовали возможности применения плодной оболочки при кожной трансплантации [3]. Первые работы по применению АМ в офтальмологии относятся к 1940-м годам: АМ применялась для разделения ожоговых поверхностей конъюнктивы при химических ожогах второй степени и пластики конъюнктивы глазного яблока после удаления новообразований [4, 5]. Однако на протяжении дальнейших 50 лет интерес к использованию этого материала практически остыл, вероятно, из-за отсутствия научного обоснования механизма его действия на процессы регенерации.

Последние 10 лет были ознаменованы всплеском интереса к применению АМ в медицине, в том числе на волне разработок в области стволовых клеток и тканевой биоинженерии [6, 7]. В настоящее время амнио-

тическая оболочка используется в офтальмологии как материал для пластики роговицы и конъюнктивы при персистирующих дефектах роговицы, эрозиях роговицы, кератитах различной этиологии, при удалении птеригиумов и новообразований, ожогах роговицы, недостаточности лимбальных клеток, симблефароне, буллезной кератопатии, перфорациях роговицы, нейротрофических язвах роговицы [3, 8—13]. Проводятся экспериментальные исследования по использованию АМ в качестве базальной мембраны для культивации стволовых эпителиальных клеток, в том числе секреторных клеток слезной железы, клеток эндотелия роговицы, клеток ретинального пигментного эпителия, лимбальных клеток роговицы [6, 14—18]. Существуют отдельные сообщения о том, что АМ может выступать в роли источника мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в хрящевую, костную, васкулярную и нервную ткань [7, 19]. Отдельные авторы используют АМ как протектор роговицы при облучении новообразований радужки и цилиарного тела [20].

Безопасность. АМ является биологическим материалом, и при ее клиническом применении главная задача состоит в обеспечении стерильности и биологической безопасности. Свежая амниотическая оболочка не стерильна, но в АМ, полученной при кесаревом сечении, выявляется меньшее количество и разнообразие микроорганизмов, чем при родах [21]. По данным отдельных авторов, 51,85% микроорганизмов в свежей АМ представляют собой грамотрицательные палочки, а 69,23% грамположительных микроорганизмов являются спорообразующими [22]. Однако АМ, используемая в клинике, в зависимости от способа консервации проходит либо дезинфекцию в растворе антибиотиков и антисептиков, либо стерилизацию гамма-излучением, либо применяется комбинация этих методов [3, 12, 22, 23]. Благодаря этому процент бактериальных инфекций при трансплантации АМ с целью реконструкции поверхности глаза достаточно низок, и большинство из них являются грамположительными [24]. При экспериментальном применении АМ в глаукомной хирургии для первичного закрытия дефекта конъюнктивы в области дренажа не было выявлено ни одного случая послеоперационной интраокулярной инфекции [25].

Анализ научных публикаций с 1996 по 2005 г. по безопасности человеческих тканей, используемых в биоинженерии поверхности глаза, проведенный I. R. Schwab и соавт., показал, что вероятность потенциального вреда от использования этих тканей очень мала [26]. Однако, как и при трансплантации любого аллогенного материала, при использовании АМ существует, хоть и довольно низкий, риск возникновения вирусных инфекций, несмотря на детальное обследование доноров. По мнению авторов, снижение этого потенциального риска может быть достигнуто за счет тщательности в подборе донора и удлинении времени между повторными тестами на парентеральные вирусные инфекции. Авторы считают необходимым в обязательном порядке включать информацию о возможном риске в информированные согласия [26].

Свойства. Известно, что дезэпителизованная АМ является подходящим субстратом для культивации эпителиальных клеток, обеспечивая нормальный процесс их адгезии и образование монослоя с правильной структурой [27].

Однако также доказано, что АМ содержит факторы, регулирующие процесс регенерации: трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP-1 и TIMP-2), интерлейкин-1 (IL-1), фактор роста соединительной ткани (CGTF) и др. [28—30]. В эксперименте показано, что АМ подавляет пролиферацию фибробластов теноновой капсулы, а субстанции, содержащиеся в строме криоконсервированной АМ, вызывают обратное развитие миофибробластов в фибробласты [31—32]. Применение АМ оказывает ингибирующее действие на миофибробластическую дифференцировку фибробластов и активность матричных металлопротеиназ, которые при физиологическом заживлении вызывают преобразование коллагена, ведущее к образованию рубца [33]. Антипролиферативное действие АМ подтверждается результатами клинко-иммунологического исследования, проведенного Н. И. Курышевой и соавт. [34]. Так, после проведения антиглаукомной операции с имплантацией криоконсервированной АМ в слезе пациентов было выявлено значительное снижение по сравнению с контрольным показателем и в группе лиц, в которой применяли антимаболиты, уровня трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) — цитокина, стимулирующего пролиферацию соединительной ткани и способствующего формированию рубца. Кроме того, в группе пациентов, в лечении которых использовали АМ, в послеоперационный период значительно выросло содержание в слезе γ -интерферона, обладающего выраженной антипролиферативной активностью, в то время как при использовании антимаболитов и в контроле его уровни повысились менее значительно [34].

В АМ содержатся факторы, ингибирующие как врожденные, так и адаптивные механизмы иммунитета. Факторы, выделенные из амниотического эпителия *in vitro*, ингибируют миграцию нейтрофилов и макрофагов, вызывают уменьшение пролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов на митогены, а также вызывают апоптоз активированных Т-клеток [35]. Основную роль в индукции апоптоза лимфоцитов играют Fas-лиганды, определяющиеся не только в эпителии, но и в мезенхимальных клетках, что может предотвращать лимфоцитарную инфильтрацию стромы АМ при трансплантации [35, 36]. Сама АМ экспрессирует антигены гистосовместимости I класса и содержит небольшое количество позитивных на антигены II класса фибробластов, однако является относительно иммунопривилегированной тканью даже при ксенотрансплантации и не подвергается полному разрушению, несмотря на возникновение умеренной клеточной реакции при имплантации в область, не обладающую иммунопривилегированностью [36]. На гистологическом уровне ксенотрансплантация АМ в области роговицы вызывает большую стромальную васкуляризацию и воспалительную инфильтрацию по сравнению с аллогенной трансплантацией, однако значительных клинических различий не выявляется: в обоих случаях наблюдается эпителизация

роговицы и реабсорбция АМ [37]. Механизм реабсорбции АМ не совсем ясен. Существуют исследования, подтверждающие, что в сроки более 14 дней после трансплантации АМ остается интактной, но отмечается гранулематозное воспаление в области ее имплантации, и спустя 36 дней под клинически интактной эпителизованной поверхностью глаза гистологически определялся лизис АМ [25]. По другим данным, при выполнении конъюнктивальной пластики у кроликов свежей человеческой АМ она приживается без признаков отторжения и фиброза, при этом базальная мембрана сохраняется и служит основой для роста нормального конъюнктивного эпителия, а строма замещается волокнистой соединительной тканью [38]. Исследование трансплантации аллогенного амниотического эпителия показало, что жизнеспособность его зависит от иммунопривилегированности места имплантации: в конъюнктиве клетки теряли жизнеспособность в течение 1 нед, в то время как в передней камере сохраняли жизнеспособность более 8 нед, но некоторые исчезали к 56-му дню без признаков воспаления. Авторы считают, что в исчезновении клеток амниотического эпителия играли роль в том числе не иммунные механизмы, поскольку сингенные клетки, имплантированные в роговицу и конъюнктиву, исчезали подобно аллогенным [39].

Влияние консервации на свойства материала.

Процесс дезинфекции, стерилизации и консервации АМ, предположительно, может влиять на биологические свойства АМ. Как сообщают S. Hennerbichler и соавт., консервация АМ в глицерине приводит к немедленной гибели амниотического эпителия [2]. При замораживании также значительно уменьшается жизнеспособность эпителия, хотя криовысушенная АМ гистологически сохраняет свою структуру относительно неповрежденной [2, 40]. Криоконсервированная АМ вообще лучше сохраняет структуру ткани, чем высушенная, но содержит гораздо меньше дисульфидных связей [41]. По данным других исследователей, при криоконсервации АМ в диметилсульфоксиде при -80°C в течение 2 мес по крайней мере 50% клеток амниотического эпителия остаются жизнеспособными и сохраняют способность роста в культуре [36]. При исследовании методом лазерной конфокальной микроскопии *in vivo* образцов криоконсервированной и свежей АМ выявлено, что обе они идентичны по составу слоев, включая эпителий. Однако в свежей АМ микроскладки базальной мембраны выражены сильнее, а в клеточном стромальном слое мезенхимальные клетки определялись более отчетливо [42].

В эксперименте при реконструкции поверхности глаза высушенной АМ и АМ, консервированной в глицерине, не выявлено значительных клинических различий, но при гистологическом исследовании базальная мембрана в случае применения высушенной АМ выглядела более однородной и цельной, а при использовании глицериновой консервации выявлено более интенсивное воспаление [43]. Также известно, что высушенная АМ в отличие от криоконсервированной не содержит ламининов, что делает ее менее пригодной для поддержания роста эпителиальных клеток [30]. Одна-

ко при клиническом использовании в реконструкции поверхности глаза высушенной и криоконсервированной АМ эффективность их одинакова [12].

Что касается антипролиферативных и иммунологических свойств, то установлено, что криоконсервированная АМ проявляет антигенные свойства даже спустя 6 мес после консервации и способна подавлять пролиферацию фибробластов и активность нейтрофилов [36, 44]. В криоконсервированной АМ определяется большее количество цитокинов, чем в высушенной [30]. По данным S. Wolbank и соавт., криоконсервированная АМ содержит высокие уровни ингибиторов металлопротеиназ, причем при консервации в глицерине их содержание значительно снижается [28]. Однако, по данным другого исследования, криоконсервированная в глицерине АМ в отличие от высушенной проявляет сходные свойства со свежей АМ, секретируя TIMP-1 и TIMP-2, причем даже спустя 12 мес хранения их активность сохраняется. Изменение биологических свойств АМ при консервации связано с потерей эпителия, тем не менее даже при полной деэпителизации АМ проявляет антипролиферативные и иммуносупрессивные свойства, но выражены они в меньшей степени, чем при сохранном эпителии [29, 45].

Экспериментальная хирургия глаукомы. При исследовании морфологических препаратов, полученных в экспериментах на кроликах с имплантацией консервированной человеческой АМ под склеральный лоскут при трабекулэктомии, было выявлено отсутствие развития рубцовой ткани, меньшее количество фибробластов, макрофагов и наличие большей воспалительной инфильтрации в месте операции при применении АМ, чем в контроле [46—48]. В эксперименте J. Wang и соавт. фильтрационные подушечки при трабекулэктомии с имплантацией конъюнктивального экстрацеллюлярного матрикса и АМ оставались выраженными дольше, а гипотензивный эффект был сильнее, чем в контроле [46]. Это подтверждает потенциальную способность АМ к модуляции процесса рубцевания.

Наиболее масштабным и показательным является экспериментальное исследование K. Barton и соавт., которое проводили на 24 кроликах с использованием криоконсервированной человеческой АМ [25]. АМ использовали для первичного закрытия дефекта конъюнктивы при антиглаукомной операции с имплантацией трубчатого дренажа. Эпителизация АМ за счет лимбального и конъюнктивального эпителия выявлена к 11-му дню во всех случаях, кроме одного, в котором отмечалась наружная фильтрация в области лимба. В этом случае эпителизация проходила за счет конъюнктивы. Во всех случаях определялась относительно медленная васкуляризация трансплантата, причем вращение сосудов наблюдалось со всех сторон лоскута. Внутриглазное давление у пациентов к 11—16-му дню после операции с использованием АМ было значительно ниже, чем в контроле. При этом гипотензивный эффект у этих пациентов сохранялся статистически значимо дольше, чем в контроле. При исследовании культивированных в течение 14 дней образцов ткани, взятых из места хирургического вмешательства, выявлено, что рост фиброблас-

тов из образцов в области АМ в ранние сроки после хирургического вмешательства отсутствовал. При этом различие было статистически значимым по сравнению с образцами конъюнктивы, взятыми из области, отстоящей по лимбу на 180 градусов от места операции. При исследовании образцов тканей, взятых в более поздние сроки, разрастание фибробластов из АМ наблюдалось в небольшой степени, значительных отличий между образцами из области АМ и интактной конъюнктивы из места, отстоящего на 180 градусов по лимбу от места операции, не наблюдалось. Разрастание фибробластов в поздние сроки было в значительной степени большим в образцах конъюнктивы из области вокруг АМ, чем в образцах не оперированной конъюнктивы [25].

При сравнении антипролиферативного эффекта АМ и цитостатиков (митомидин С) обнаружено, что количество фибробластов в случае имплантации АМ при трабекулэктомии было значительно меньшим, чем в контроле, в то время как при сравнении с группой пациентов, у которых использовали аппликации митомидина С, значительных различий не наблюдалось [49]. Однако воспалительных клеток в зоне операции при имплантации АМ было больше, чем в контроле и при аппликациях митомидина С. Количество осложнений после имплантации АМ не отличалось от такового в контроле. Таким образом, АМ оказывает антипролиферативный эффект, сопоставимый с антифибротиками, но вызывает более выраженное воспаление, чем другие способы операции. Авторы считают, что в данном случае воспаление могло быть проявлением реакции на чужеродный материал [49]. В аналогичном исследовании выявлено статистически значимое уменьшение количества фибробластов и макрофагов в месте операции в обеих экспериментальных группах в сравнении с таковым в контроле [50]. По количеству макрофагов между опытными группами не выявлено статистически значимых различий, но установлено различие по количеству фибробластов, из чего авторы заключили, что АМ оказывает меньший подавляющий эффект на заживление, чем митомидин С, но может оказаться более безопасной альтернативой в случаях, когда возможны тяжелые побочные эффекты, связанные с применением антиметаболитов [50].

Таким образом, экспериментальные данные о применении АМ в хирургическом лечении глаукомы доказывают, что АМ имеет выраженный антипролиферативный эффект и может применяться в качестве альтернативы антиметаболитам. Примечательно, что антипролиферативный эффект носит, предположительно, долговременный характер, что трудно проследить в эксперименте, но можно оценить при клиническом применении у пациентов, ранее оперированных с применением АМ по поводу дефектов конъюнктивы. Так, T. Ipoue и соавт. отмечали необычно легкое отделение рубцовой ткани от конъюнктивы и эписклеры при проведении трабекулэктомии у пациента с рубцовыми изменениями конъюнктивы после химического ожога, перенесшего ранее трансплантацию лимбальных клеток и АМ. Авторы в качестве одной из возможных причин этого явления предположили наличие предшествующей амниопластики [51].

Все вышеперечисленное создает предпосылки для расширения показаний к применению АМ в офтальмологии и использованию ее в качестве средства, модулирующего рубцевание в хирургии глаукомы.

Клиническое применение. В глаукомной хирургии с использованием амниотической мембраны на сегодняшний день можно выделить 2 направления:

1) устранение дефектов конъюнктивы: пластика конъюнктивы при прорезывании дренажных устройств и пластика конъюнктивы фильтрационной подушечки при наличии дефектов и наружной фильтрации [52—59];

2) модуляция процесса рубцевания после антиглаукомных операций: первичное формирование операционной зоны при вариантах трабекулэктомии и пластика окружающих дренаж тканей при имплантации полимерных дренажей [34, 60—69].

Для устранения дефектов конъюнктивы во всех случаях, представленных в доступной литературе, применяли криоконсервированную АМ.

При прорезывании трубки дренажного устройства АМ используют как дополнительный материал, роль основной «заплатки» при этом выполняет аллогенная склера. Техника амниопластики у разных авторов отличается. G. Ainsworth и соавт. использовали два слоя АМ [53]. Внутренний укладывали эпителиальной стороной вверх в области дефекта и края заправляли под конъюнктиву, а наружный укладывали над дефектом эпителиальной стороной вниз, он выполнял роль биологической повязки (оба слоя фиксировались швами 10/0 к конъюнктиве). P. Rai и соавт. накладывали АМ поверх склерального трансплантата в виде монослоя, заправляя края АМ под конъюнктиву в области дефекта, и фиксировали швами к конъюнктиве [52]. Оба коллектива авторов считают метод эффективным, но отсутствие группы контроля и малое количество наблюдений в обоих случаях не позволяют считать эти исследования доказательными в полной мере.

При наличии дефектов конъюнктивы фильтрационной подушечки и наружной фильтрации в разные сроки после антиглаукомной операции описано несколько вариантов хирургических вмешательств с применением АМ. С. Кее и J.-M. Hwang использовали АМ в качестве биологической повязки, фиксируя ее эпителием вниз в области дефектов конъюнктивы, в поздние сроки после антиглаукомной операции с применением антиметаболитов [55]. Аналогично использовали АМ T. Kiuchi и соавт. при дефекте фильтрационной подушечки, сопровождающемся склеритом, однако они укладывали материал эпителием вверх [59]. G. Li и соавт. выполняли аналогичную процедуру при перфорациях конъюнктивы во время ушивания конъюнктивальной раны при трабекулэктомии с митомицином С [56]. Другой вариант пластики, представленный A. Nagai-Kusuhara и соавт., выполнялся как ревизия фильтрационной подушечки с иссечением субконъюнктивальной фиброзной ткани, аппликацией митомицина С и субконъюнктивальной имплантацией АМ эпителиальной стороной вниз в области склерального лоскута и окружающей его эписклеры [57]. В одном из случаев авторы не смогли отделить рубцовую ткань от конъюнктивы и произвели иссечение фильтрационной подушечки с пластикой образовав-

шегося дефекта АМ: материал укладывали эпителиальной стороной вверх, края его заправляли под конъюнктиву по краю дефекта и фиксировали швами к конъюнктиве [57]. Во всех описанных случаях операции имели положительный эффект, однако так же, как и при пластике дефектов конъюнктивы у пациентов с дренажными устройствами, количество наблюдений было малым и сравнительные исследования не проводили.

Единственным исключением является сравнительное исследование амниопластики фильтрационной подушечки при поздней наружной фильтрации, в котором участвовало 30 пациентов и контрольную группу составляли пациенты, у которых пластику выполняли местными тканями [54, 58]. Фильтрационную подушечку полностью иссекали, АМ укладывали на место дефекта, края ее заправляли под конъюнктиву и фиксировали швами. Первоначально, на ранних сроках наблюдения, авторы получили неудовлетворительный результат амниопластики более чем у половины всех пациентов в группе с применением АМ к концу срока наблюдения (1—2 года) либо сохранилась наружная фильтрация, либо потребовалась повторная антиглаукомная операция [58]. Однако при проведении длительного наблюдения за этими пациентами результаты опыта и контроля оказались сопоставимы в поздние сроки. При этом в группе пациентов, у которых выполняли амниопластику, в отличие от группы контроля не наблюдалось осложнений, связанных с рубцеванием конъюнктивы, таких как двоение, птоз, кисты теноневой капсулы, из чего авторы заключили, что в тех случаях, когда наружная фильтрация контролируема, АМ обеспечивает хорошие долговременную структурность фильтрационной подушечки и контроль ВГД. По мнению авторов, пластика АМ при поздней наружной фильтрации может быть рекомендована, если у пациента имеется послеоперационный птоз либо тонкая, рубцово измененная или сократившаяся конъюнктивa, не подходящая для обычного вмешательства [54].

Первое упоминание об использовании АМ для формирования операционной зоны при трабекулэктомии относится к 1998 г. H. Fujishima и соавт. удалось добиться стабилизации ВГД на 13 из 14 глаз, имевших высокий риск рубцевания. Имплантация АМ под склеральный лоскут в этом исследовании сочеталась с аппликациями митомицина С [66].

В дальнейших работах имплантацию АМ применяли в основном при глаукоме с наличием факторов риска избыточного рубцевания и при рефрактерной глаукоме. Но, как и в случаях с пластикой фильтрационных подушечек, большинство этих исследований включало небольшое количество наблюдений без группы контроля, некоторые авторы при этом сочетали применение АМ с аппликацией митомицина С или пропитыванием им самого материала [60—62, 66]. При сочетанном применении АМ с антиметаболитами в отсутствие контрольной группы антипролиферативный эффект может быть выражен за счет применения одних антиметаболитов, поэтому результаты этих исследований не могут считаться в полной мере убедительными.

Результаты исследований без контрольных групп, с применением только лишь АМ довольно противоречивы. Так, Z. R. Liu и J. Wang, проводившие при юношеской глаукоме непроникающее антиглаукомное вмешательство с имплантацией АМ, отмечали довольно низкий его эффект [65]. Однако в исследованиях Н. Lu и В. Mai, А. А. Каспарова и соавт. трабекулоэктомия с имплантацией АМ при рефрактерных формах глаукомы показала высокую эффективность в течение всего срока наблюдения [64, 67].

Исследования с большим количеством пациентов и наличием контрольной группы при трабекулэктомии с имплантацией АМ проводили только при первичной открытоугольной глаукоме, результаты оказались так же противоречивы, как и в исследованиях без контрольных групп. Результаты трабекулэктомии с имплантацией АМ, по данным R. N. Eliezer и соавт., не имели отличий от контроля, в то время как Н. И. Курышева и соавт. сообщали о высокой эффективности метода по сравнению со стандартной хирургией [34, 63]. Авторы использовали разные модификации операций, поэтому сделать общий вывод об эффективности амниопластики на основе уже проведенных исследований не представляется возможным.

Амниопластика с использованием высушенной АМ при имплантации дренажей, по данным А. А. Каспарова и соавт., является высокоэффективной мерой профилактики рубцевания вокруг дистального конца дренажа, однако в этом исследовании при достаточном количестве наблюдений отсутствовала группа контроля. С другой стороны, Y. Liu и соавт. при сравнении эффективности имплантации дренажного устройства Мольтено и трубки-шунта с амниопластикой в области ее дистального конца не выявили статистически значимых различий. Использование АМ приводило к образованию менее плотной фиброзной ткани вокруг дренажной трубки и обеспечению фильтрации, сопоставимой с эффектом дренажного устройства [68]. Собственный опыт эписклеральной амниопластики при имплантации гидрогелевых дренажей показывает, что эффект хирургического вмешательства при рефрактерной глаукоме в значительной степени зависит от исходной тяжести состояния глаз, однако применение АМ приводит к формированию фильтрационных подушечек без видимых признаков субконъюнктивального фиброза [69].

Осложнения. У пациентов, которым во время антиглаукомной хирургии была имплантирована АМ, наблюдалось сравнительно небольшое количество послеоперационных осложнений [34, 61—63, 67].

По данным Н. И. Курышевой и соавт., отслойка сосудистой оболочки при антиглаукомных операциях с амниопластикой встречается в 5 раз реже, чем в контроле. В то же время у этих пациентов наблюдается достаточно часто гипотония (17%) без признаков цилиохориоидальной отслойки в ранние сроки после операции [34]. В некоторых случаях после операции отмечается обострение существующего увеита [62], однако послеоперационный увеит при трабекулэктомии с амниопластикой отмечается в 2 раза реже, чем в контроле [34].

Как сравнительно частое осложнение при трабекулэктомии с субконъюнктивальной имплантацией АМ

С. Bruno и соавт. отмечают наличие диастаза конъюнктивальной раны в первые две недели после операции [62]. В отдельных случаях его возникновение может быть объяснено распространенным рубцовым изменением конъюнктивы, ее сокращением и натяжением, способствующим открытию раны в первые сутки. Но в большинстве случаев расхождение краев раны возникает на 6-е сутки — авторы связывают этот эффект с антипролиферативными свойствами АМ. При диастазе обычно не требуется дополнительная пластика — рана заживает самостоятельно к 3-й неделе после операции [62].

В собственном исследовании с участием 12 пациентов, у которых выполняли эписклеральную амниопластику, большинство осложнений (гифема, гипертензия) было связано с исходным тяжелым состоянием глаз (неоваскулярная глаукома, злокачественная глаукома), и лишь у одного пациента отмечена цилиохориоидальная отслойка [69]. Воспалительных осложнений ни у одного из пациентов в течение срока наблюдения не выявлено.

При пластике фильтрационных подушечек с наружной фильтрацией лоскут АМ, находящийся на поверхности конъюнктивы, может отслаиваться через 3—4 нед, а в некоторых случаях — через 5—14 дней [53]. Однако возможно и более раннее его отслоение — на 4—5 день после трансплантации, причем без морфологических признаков отторжения ткани [59].

Таким образом, использование АМ в хирургии глаукомы является заманчивой перспективой. Амниотическая оболочка обладает обоснованным на биохимическом и иммунологическом уровне и многократно доказанным экспериментально свойством регуляции процесса заживления и ремоделирования соединительной ткани, сопоставимым с действием известных антифибротиков. Материал обладает низкими антигенными свойствами и содержит факторы, оказывающие местное ингибирующее действие на иммунные реакции. АМ частично резорбируется и заменяется собственными тканями в первые месяцы после операции, однако на исход хирургии это, похоже, мало влияет, так как грубые фиброзные изменения не развиваются. При внимательном подборе доноров и точном соблюдении протоколов консервации трансплантация АМ не вызывает тяжелых осложнений. Однако существующие клинические исследования в этой области применения АМ являются малоинформативными из-за малого количества пациентов, коротких сроков наблюдения и отсутствия групп контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А., Котовский Е. Ф. и др. *Гистология: Учебник / Под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной.* — М., 2002.
2. Hennenbichler S., Reichl B., Pleiner D., et al. // *Cell Tiss. Bank.* — 2007. — Vol. 8. — P. 1—8.
3. Dua H. S., Azuara-Blanco A. // *Br. J. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 748—752.
4. Sorsby A., Symons H. M. // *Br. J. Ophthalmol.* — 1946. — Vol. 30. — P. 337—345.
5. Dansey-Browning C. // *Br. J. Ophthalmol.* — 1949. — Vol. 33. — P. 518—520.
6. Young M. J., Borrbas T., Walter M., Ritch R. // *Arch. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 123. — P. 1725—1731.

7. Alviano F., Fossati V., Marchionni C., et al. // *BMC Developmental Biology*.— 2007.— № 7.— P. 11.
8. Момозе А., Ксяо-Хонг К., Джунсуке А. // *Офтальмохирургия*.— 2001.— № 3.— С. 3—9.
9. Saw V. P. J., Minassian D., Dart J. K. G., et al. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 91.— P. 1042—1047.
10. Prabhasawat P., Tesavibul N., Komolsuradej W. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2001.— Vol. 85.— P. 1455—1463.
11. Sangwan V. S., Sridhar M. S., Vemugant G. K. // *Arch Ophthalmol.*— 2003.— Vol. 121.— P. 278—280.
12. Miljudin E. S., Zolotaryov A. V., Volova L. T., Ahmerova U. M. // *Cell Tiss. Bank.*— 2004.— Vol. 5.— P. 271—275.
13. Chen H.-J., Pires R. T. F., Tseng S. C. G. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2000.— Vol. 84.— P. 826—833.
14. Schrader S., Wedel T., Kremling C., et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 245.— P. 1699—1704.
15. Ishino Y., Sano Y., Nakamura T., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2004.— Vol. 45.— P. 800—806.
16. Lai J.-Y., Chen K.-H., Hsu W.-M., et al. // *Arch. Ophthalmol.*— 2006.— Vol. 124.— P. 1441—1448.
17. Capeans C., Pineiro A., Pardo M., et al. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2003.— Vol. 81.— P. 271—277.
18. Koizumi N., Rigby H., Fullwood N. J., et al. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 245.— P. 123—134.
19. Kim J., Kang H. M., Kim H., et al. // *Cloning Stem Cells.*— 2007.— Vol. 9, № 4.— P. 581—594.
20. Finger P. T. // *Arch Ophthalmol.*— 2008.— Vol. 126, № 4.— P. 531—534.
21. Addis P. J., Hunt C., Hartley S. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2001.— Vol. 85.— P. 228—230.
22. Singh R., Gupta P., Purohit S., et al. // *World J. Microbiol. Biotechnol.*— 2006.— Vol. 22.— P. 23—27.
23. Djefal A., Tahtat D., Nacer Khodja A., et al. // *Cell Tiss. Bank.*— 2007.— Vol. 8.— P. 9—12.
24. Marangon F. B., Alfonso E. C., Miller D., et al. // *Cornea.*— 2004.— Vol. 23.— P. 264—269.
25. Barton K., Budenz D. L., Khaw P. T., Tseng S. C. G. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2001.— Vol. 42.— P. 1762—1768.
26. Schwab I. R., Johnson N. T., Harkin D. G. // *Arch. Ophthalmol.*— 2006.— Vol. 124.— P. 1734—1740.
27. Liu J. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.*— 2003.— Vol. 44.— E-Abstract 3780.
28. Wolbank S., Hildner F., Redl H., et al. // *J. Tiss. Engin. Regen. Med.*— 2009.— Vol. 3, № 8.— P. 651—654.
29. Koh J. W., Shin Y. J., Oh J. Y., et al. // *Cur. Eye Res.*— 2007.— Vol. 32, № 7.— P. 611—616.
30. Thomasen H., Pauklin M., Steuhl K.-P., Meller D. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2009.— Vol. 247.— P. 1691—1700.
31. Moroi S. E., Eisengart J., Bruno C. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2005.— Vol. 46.— E-Abstract 98.
32. Chen S.-Y., Lee W., He H., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48.— E-Abstract 1492.
33. Takahashi H., Igarashi T., Fujimoto C., et al. // *Jpn J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 51.— P. 3—9.
34. Курьшева Н. И., Марных С. А., Борзинок С. А. и др. // *Вестн. офтальмологии*.— 2005.— № 6.— С. 21—25.
35. Li H., Niederkorn J. Y., Neelam S., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2005.— Vol. 46.— P. 900—907.
36. Kubo M., Sonoda Y., Muramatsu R., Usui M. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2001.— Vol. 42.— P. 1539—1546.
37. Gomes J., Godoy-Estevés C. A. L., Yazbec K., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2006.— Vol. 47.— E-Abstract 3947.
38. Абрамова И. А., Черныш В. Ф., Бойко Э. В., Румакин В. П. // *Вестн. офтальмологии*.— 2004.— № 3.— С. 41—43.
39. Wang M., Yoshida A., Kawashima H., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2006.— Vol. 47.— P. 1522—1532.
40. Rodriguez-Ares T., Lopez-Valladares M. J., Tourino R., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2004.— Vol. 45.— E-Abstract 3918.
41. Steinfeld P. A., Versen-Hoynck F., Becker J., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2006.— Vol. 47.— E-Abstract 3935.
42. Kobayashi A., Sugiyama K., Li W., Tseng S. C. G. // *Ophthalm. Surg. Lasers Imag.*— 2008.— Vol. 39.— P. 312—318.
43. Libera R. D., Melo G. B., Lima A. S., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48.— E-Abstract 1881.
44. Li Q., Radenbaugh P. A., Moroi S. E. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2006.— Vol. 47.— E-Abstract 47.
45. Zhu L. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48.— E-Abstract 4301.
46. Wang J., Tang S. H., Yu Z. Y. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.*— 2007.— Vol. 43, № 5.— P. 442—446.
47. Zhong Y., Zhou Y., Wang K. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2000.— Vol. 16, № 2.— P. 73—76, 83.
48. Demir T., Turgut B., Celiker U., et al. // *Docum. Ophthalmol.*— 2003.— Vol. 107.— P. 87—92.
49. Wang L., Liu X., Zhang P., Lin J. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2005.— Vol. 21, № 2.— P. 126—131.
50. Demir T., Turgut B., Akyol N., et al. // *Ophthalmologica.*— 2002.— Vol. 216, № 6.— P. 438—442.
51. Inoue T., Hirata A., Kimura A. et al. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2003.— Vol. 81, № 6.— P. 673—674.
52. Rai P., Lauande-Pimentel R., Barton K. // *Am. J. Ophthalmol.*— 2005.— Vol. 140, № 6.— P. 1148—1152.
53. Ainsworth G., Rotchford A., Dua H. S., King A. J. // *Br. J. Ophthalmol.*— 2006.— Vol. 90.— P. 417—419.
54. Rauscher F. M., Barton K., Budenz D. L., et al. // *Am. J. Ophthalmol.*— 2007.— Vol. 143, № 6.— P. 1052—1054.
55. Kee C., Hwang J.-M. // *Am. J. Ophthalmol.*— 2002.— Vol. 133, № 6.— P. 834—835.
56. Li G., O'Hearn T., Yiu S., Francis B. A. // *J. Glaucoma.*— 2007.— Vol. 16.— P. 521—526.
57. Nagai-Kusuhara A., Nakamura M., Fujioka M., Negi A. // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2008.— Vol. 246.— P. 567—571.
58. Budenz D. L., Barton K., Tseng S. C. // *Am. J. Ophthalmol.*— 2000.— Vol. 130, № 5.— P. 580—588.
59. Kiuchi T., Okamoto H., Ishii K., Oshika T. // *Jpn J. Ophthalmol.*— 2005.— Vol. 49.— P. 56—58.
60. Willoch C. M., Nicolaissen B. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2003.— Vol. 81.— P. 658—659.
61. Drolsum L., Willoch C., Nicolaissen B. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2006.— Vol. 84.— P. 786—789.
62. Bruno C., Eisengart J., Radenbaugh P., Moroi S. // *Ophthalm. Surg. Lasers Imaging.*— 2006.— Vol. 37, № 3.— P. 190—197.
63. Eliezer R. N., Kasahara N., Caixeta-Umbelino C., et al. // *Arq. Bras. Oftalmol.*— 2006.— Vol. 69, № 3.— P. 309—312.
64. Lu H., Mai B. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2003.— Vol. 19, № 2.— P. 89—91.
65. Liu Z. R., Wang J. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.*— 2004.— Vol. 40, № 2.— P. 78—81.
66. Fujishima H., Shimazaki J., Shinozaki N., Tsubota K. // *Ophthalm. Surg. Lasers.*— 1998.— Vol. 29, № 5.— P. 428—431.
67. Каспаров А. А., Маложен С. А., Труфанов С. В., Розанова В. Н. // *Вестн. офтальмологии*.— 2003.— № 4.— С. 10—13.
68. Liu Y., Li H., Chen J. // *Yan Ke Xue Bao.*— 2000.— Vol. 16, № 2.— P. 65—72.
69. Вашкевич Г. В., Имшенецкая Т. А. // *Мед. новости*.— 2008.— № 5.— С. 98—101.

Поступила 27.04.10.

PERSPECTIVES OF AMNIOTIC MEMBRANE APPLIANCE FOR GLAUCOMA SURGERY

G. V. Vashkevich

History of amniotic membrane appliance, its properties, the experimental studies of possibilities of its appliance for glaucoma surgery and the available relevant clinical work are enlightened in the review. The amniotic membrane demonstrates the capability to regulate the healing process and the connective tissue remodeling comparable with that of the known antifibrotics substantiated on the biochemical and the immunological levels and proven many times in the experiment. The material studied possesses low antigenic characteristics and has factors causing local inhibitory effect on the immune reactions. However the available data of clinical studies of the amniotic membrane appliance for glaucoma surgery are not informative enough due to a small number of patients, short duration of observation and control groups lacking.

Key words: amniotic membrane, glaucoma, glaucoma surgery, amnioplasty.



А. В. ШОТТ, А. П. ВАСИЛЕВИЧ, А. И. ПРОТАСЕВИЧ,
В. Л. КАЗУЩИК

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ЭДЕМОМЕТРИИ

Белорусский государственный медицинский университет

В статье описано усовершенствование эдемометра и методики эдемометрии при применении способа в условиях клиники. Расширены возможности метода в сфере определения микроциркуляторного давления и его компонентов. Метод позволяет получить данные о степени гидратации тканей и о состоянии микроциркуляции в них.

Ключевые слова: эдемометр, эдемометрия, совершенствование эдемометрии, микроциркуляторное давление, пределы колебания микроциркуляторного давления, тканевое давление.

Ранее была подробно описана методика эдемометрии и особенности конструкции аппарата для ее выполнения [1, 2]. За прошедшее время выполнено более 200 эдемометрий у больных с гастродуоденальным кровотечением, острым панкреатитом, острым аппендицитом, перитонитом и кишечной непроходимостью. У здоровых лиц изучено влияние на микроциркуляцию ультразвука и детралекса. В процессе исследования изучали не только степень гидратации тканей при отдельных заболеваниях, но одновременно совершенствовали метод эдемометрии и выясняли его дополнительные возможности. Совершенствование метода коснулось нескольких направлений. Произведено совершенствование аппарата для эдемометрии и его отдельных узлов, оптимизировано выполнение самого исследования и, наконец, выявлены дополнительные возможности эдемометрии.

Прежде всего были устранены некоторые конструктивные недостатки аппарата. Для удобства пользования и уменьшения «вредного пространства» герметичной среды была укорочена соединительная трубка, идущая от патрубка камеры к тройнику. Это повысило чувствительность аппарата, пользоваться им стало удобнее.

Второе усовершенствование коснулось мембраны камеры. При ее креплении лигатурой в бороздке наружной поверхности камеры образуется кольцевидное пространство, соответствующее кромке камеры от плоскости ее края до наложенной лигатуры. Это создает неустойчивость и колебания воздушного пузыря после введения воздуха.

С целью уменьшения «вредного пространства», обеспечения более надежного крепления мембраны и ограничения контуров воздушного пузыря проведена радикальная реконструкция камеры эдемометра. Как показано на рис. 1, полость камеры заполнена головкой штуцера (2), который вставляется в камеру после закрепления мембраны лигатурой (6) на его корпусе. В собранном виде этот блок эдемометра выглядит сле-

дующим образом: между мембраной (1) и головкой штуцера (2) находится щелевидное пространство, соединяющееся с просветом канала штуцера, который доходит до патрубка, соединенного трубкой с тройником герметичной системы аппарата. Между обратной стороной головки штуцера (2) и дном камеры расположена уплотнительная прокладка (3) мембраны (1). Завернутая гайка (5) штуцера прижимает его головку к дну камеры и благодаря уплотнительной прокладке (3) обеспечивает герметичность полости мембраны. Такая конструкция камеры позволила уменьшить «вредное пространство», обеспечить более удобное и надежное крепление мембраны и добиться ограничения краев воздушного пузыря, не выходящего за пределы краев камеры.

Проведены исследования по оптимизации среды, заполняющей герметичное пространство эдемометра. Проведены опыты с заполнением камеры, соединительной трубки, тройника и манометра жидкой средой (вода). Система оказалась приемлемой, но имела ряд недостатков. К ним можно отнести то, что заполненная жидкостью система создавала неудобство при пользовании, она заливалась при разгерметизации и давала отклонения в показаниях в пределах 4—6 мм рт. ст. по сравнению с таковыми при применении аппарата с воздушной средой. Кроме того, заполнение герметичной системы водой оказывало гидростатический эффект при изменении соотношения уровней камеры и манометра.

Самым большим недостатком заполнения системы водой являлось то, что нельзя было создать исходное давление в системе (40 мм рт. ст.). При использовании системы с постоянным заполнением водой исключено создание исходного давления и необходимо достигать давления на ткани в 100 мм рт. ст. путем вращения прижимного винта, что вызывает болезненные ощущения у исследуемого. С другой стороны, выполнение

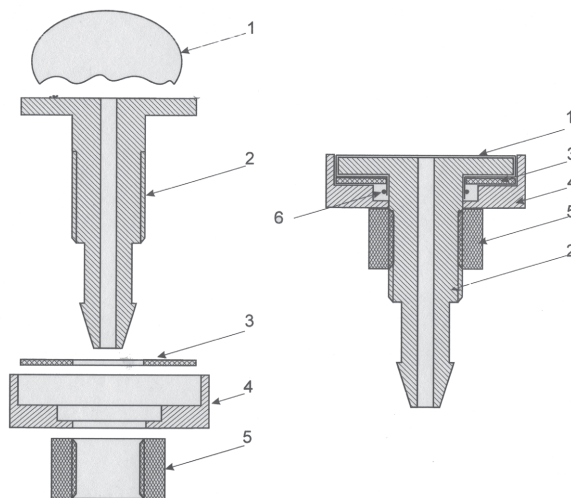


Рис. 1. Детали и общий вид камеры эдемометра:
1 — мембрана камеры; 2 — штуцер камеры;
3 — уплотнительная прокладка; 4 — камера; 5 — гайка;
6 — фиксирующая мембрану нить

исследования без исходного давления в 40 мм рт. ст. нарушает требования и условия самого метода, когда для расчета микроциркуляторного давления (МЦД) следует вычесть величину остаточного давления в аппарате (40 мм рт. ст.).

Еще одно усовершенствование эдемометра коснулось его прижимного винта, ход которого составлял 1 мм при повороте на 360°. Определяя количество оборотов винта при известном давлении, можно рассчитать объем жидкости, вытесненной при выполнении исследования по отношению к объему тканей, сдавленных между прижимным винтом и камерой эдемометра. Это позволяет определить процентное содержание жидкости в тканях и исключает необходимость определения импеданса на различные виды электрического тока. Кстати, импедансный метод определения степени гидратации организма дает большой разброс показателей и страдает существенной неточностью. Таким образом, последнее усовершенствование позволяет определить степень гидратации тканей и процентное содержание жидкости в них.

Дальнейшее усовершенствование метода касалось расширения его диагностических возможностей, то есть способности определения МЦД в месте эдемометрии. При выполнении исследования после максимального снижения давления (МСД) на эдемометрограмме возникала прямая линия, то есть давление в системе оставалось на одном уровне. Это означало, что давление в аппарате и тканях уравновесилось. Невольно возник вопрос, за счет каких механизмов давление в тканях поддерживалось на одном уровне и противостояло давлению в системе аппарата. После долгих наблюдений за этим явлением было высказано мнение о том, что уравновешивание давления в аппарате и в тканях обусловлено микроциркуляцией в этих тканях. Для доказательства этой гипотезы было решено применить пробу с прекращением притока крови в зону фиксации аппарата. Это достигалось наложением артериального жгута на плечо исследуемой руки на 3—5 мин. Если уравновешивание давления в системе эдемометрии и в тканях обусловлено микроциркуляцией, то после наложения жгута давление в тканях будет падать и это скажется на показаниях манометра аппарата. Данное предположение подтвердилось. После наложения артериального жгута на 3—5 мин на плечо исследуемой руки давление в манометре эдемометра продолжало падать до достижения нового постоянного уровня, на котором оно оставалось длительное время, несмотря на то, что жгут с плеча был уже снят. Таким образом, установлено, что после МСД уравновешивание давления в аппарате и в тканях исследуемой зоны обусловлено притоком крови, то есть давлением в микроциркуляторном русле. Это и было названо МЦД, представляющим собой интегральный уровень давления в трех системах микроциркуляции (кровеносная, лимфатическая и межклеточная), обеспечивающего движение жидкости и обмен веществ в тканях.

Дальнейшее наблюдение показало, что после наложения артериального жгута давление в аппарате по-

стоянно и закономерно падает в течение определенного времени, пока не достигнет нового уровня. Такое падение продолжается после прекращения действия жгута, то есть при восстановлении кровообращения в тканях зоны исследования. Падение давления после действия жгута, как показали наблюдения, при различных заболеваниях было разным, что указывало на особенности микроциркуляции при различных процессах. Поэтому эти показатели эдемометрограммы были названы пределом колебаний микроциркуляторного давления (ПКМЦД), а продолжительность его снижения — продолжительностью предела колебаний микроциркуляторного давления (ППКМЦД). В основе выявленного снижения давления после действия наложенного турникета лежит, видимо, процесс изменения интенсивности капиллярной фильтрации и капиллярной резорбции, определяющих ту или иную величину давления в тканях. Как показали наблюдения, МЦД имеет широкий диапазон колебаний при различных заболеваниях.

Наконец, после снижения давления в ответ на наложение временного артериального турникета всегда наступал период, когда кривая эдемометрограммы оставалась неизменной, то есть отмечалось новое уравновешивание давления в сдавленных тканях и в аппарате. Такое уравновешивание давления продолжалось довольно длительное время (более 15 мин) и было обусловлено действием внутриклеточного давления и межклеточной жидкости. Этот уровень эдемометрограммы был назван тканевым давлением (ТД).

Таким образом, выполнение эдемометрии со жгутовой пробой позволило подтвердить, что уравновешивание давления в аппарате и в сдавленных тканях после МСД обусловлено МЦД. Одновременно эдемометрия со жгутовой пробой позволяет определить ПКМЦД, отражающий соотношение капиллярной фильтрации и резорбции и, кроме того, определяет ТД, при котором наступает новое уравновешивание давления в аппарате и тканях.

В процессе совершенствования метода эдемометрии было определено оптимальное время действия артериального жгута на плече исследуемой руки. Наложение его на 5 мин плохо переносилось исследуемым, 3 мин действия турникета также вызывали болезненные ощущения. Оптимальной продолжительностью оказались 2 мин. При этом эффект прекращения кровотока в месте исследования был вполне ощутимым и достаточным, а переносимость действия турникета — удовлетворительной.

Есть необходимость отдельно остановиться на методике наложения турникета на плечо исследуемой руки. В процессе выполнения эдемометрии накладывать жгут на плечо исследуемой руки следует после определения МСД и установления равновесия в системе исследования и в зоне сдавленных тканей. Манипуляции со жгутом могут серьезно отразиться на показателях эдемометрии, так как тканевое кровообращение — очень чувствительный процесс. Поэтому наложение артериального жгута на плечо исследуемой руки было сведено к следующему. Измеряли артериальное давление путем

наложения манжетки тонометра на плечо исследуемой руки по общеизвестной методике, фиксировали его уровень и манжетка аппарата оставалась на плече. При необходимости наложения артериального турникета эта манжетка заполнялась воздухом при помощи насоса манометра, причем давление в ней поддерживалось в течение 2 мин на уровне превышения исходного на 10—15 мм рт. ст. Это необходимо для надежного перекрытия артериального кровотока. Такая методика не сопровождается дополнительными движениями руки исследуемого и не сказывается на показателях эдемометрии.

С учетом всех перечисленных усовершенствований эдемометрия в «классическом» варианте выполняется следующим образом. Определяется исправность аппарата с одновременной пробой на герметичность его системы. Для этого в систему вводят воздух и создают давление в пределах 80—100 мм рт. ст. Определяют герметичность в течение 30 с по стабильности исходного давления в течение этого времени. Больному в это время обеспечивают покой и измеряют артериальное давление на руке, на которой будет выполняться эдемометрия. Манжетка манометра после измерения артериального давления остается на плече исследуемого. В системе эдемометра оставляют воздух с уровнем давления 40 мм рт. ст. Определяют место выполнения исследования и накладывают эдемометр на ткани первого межпальцевого промежутка кисти с вращением прижимного винта корпуса аппарата до создания давления в системе 100 мм рт. ст. Засекают время и наблюдают за снижением давления в аппарате манометра, делая отметку в карте эдемометрии каждые 5 мин. После МСД наступает его уравнивание в тканях и аппарате, о чем свидетельствует прямая линия в карте эдемометрии, не имеющая тенденции к снижению.

Установившееся равновесие давления в системе измерения является показанием к наложению артериального турникета, что достигается наполнением манжетки манометра на плече исследуемого. Давление в манжетке манометра должно превышать исходное на 10—15 мм рт. ст., оно поддерживается на этом уровне в течение 2 мин. После этого артериальный турникет снимают путем удаления воздуха из манжетки тонометра и продолжают наблюдение за падением давления в эдемометре с отметкой его каждые 5 мин в карте эдемометрии.

После наложения артериального турникета на плечо давление в эдемометре падает и продолжает падать после снятия турникета. Это происходит в течение определенного времени, которое считается ППКМЦД, а ПКМЦД определяется падением давления (в мм рт. ст.) от момента наложения турникета до установления нового уравнивания давления в системе аппарата и в тканях. Это отражает уровень ТД. После определения ТД исследование заканчивается, аппарат снимают, фиксируют в нем уровень остаточного давления, то есть того давления, которое в нем создавалось до наложения на ткани первого межпальцевого промежутка. Точки, которыми отмечены во время исследования уровни давления через каждые 5 мин, соединяют линией и получают в карте эдемометрии кривую исследования, на которой можно выде-

литель МСД, продолжительность снижения давления (ПСД), скорость снижения давления ($ССД=МСД/ПСД$), оценить характер кривой МСД, МЦД, ПКМЦД, ППКМЦД и ТД. МСД, ПКМЦД, ПСД и ППКМЦД определяют по значениям в карте эдемометрии (в пределах «от» и «до»). Значения микроциркуляторного и тканевого давления рассчитывают в абсолютных цифрах как разницу между значениями в карте эдемометрии за вычетом остаточного давления в эдемометре, зафиксированного после окончания исследования и снятия его с первого межпальцевого промежутка кисти.

Было проведено эдемометрическое исследование по усовершенствованной методике у 10 здоровых людей в возрасте 23 лет, выведены средние статистические показатели и представлена кривая эдемометрограммы здорового человека (рис. 2). На этом рисунке отрезок АБ отражает МСД от отметки 100 мм рт. ст. (А). Интервал ОБ соответствует ПСД. ССД определяют путем деления МСД на ПСД (мм/мин). Отрезок кривой БВ отражает уровень МЦД. В точке «В» наложен артериальный жгут, после чего следует снижение давления до точки «Г». Этот отрезок кривой (ВГ) соответствует ПКМЦД, а интервал ОГ — ППКМЦД. В точке «Г» давление в системе аппарата и в тканях уравнилось на уровне ТД. В абсолютных цифрах ТД определяется путем вычитания из уровня остаточного давления (ГД) в аппарате, которое в данном случае было равно 55 мм рт. ст. (ЕЖ). Аналогичным образом определяется абсолютное значение МЦД ($БВ-ЕЖ=83-55=28$ мм рт. ст.). Нормальные показатели эдемометрограммы у здоровых лиц оказались следующие: МСД (мм рт. ст.) — $17,00 \pm 2,49$; ПСД (мин) — $34,50 \pm 3,69$; ССД (мм/мин) — $0,49 \pm 0,07$; кривая снижения давления: наклонная — отмечается в %; ладьевидная — отмечается в %; двугорбая — отмечается в %; параболическая — отмечается в %; МЦД (мм рт. ст.) — $28,00 \pm 3,56$; ПКМЦД (мм рт. ст.) — $3,9 \pm 1,45$; ППКМЦД (мин) — $8,40 \pm 2,45$; ТД (мм рт. ст.) — $24,10 \pm 3,96$.

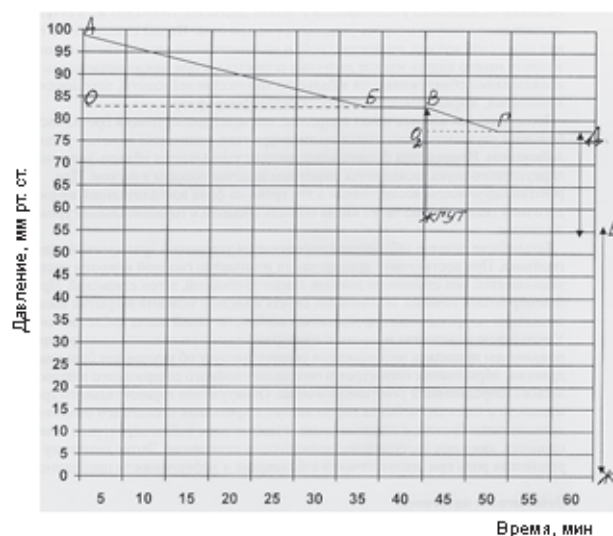


Рис. 2. Усредненные показатели эдемометрограммы здоровых людей (объяснение в тексте)

МСД, продолжительность его снижения, скорость снижения и характер кривой снижения давления отражают степень гидратации тканей и содержание в тканях свободной и связанной воды. Вторая часть этой кривой отражает процессы микроциркуляции и их состояние (показатели МЦД, ПКМЦД, ПСД и ТД). До сих пор не было разработано методов для определения МЦД и его компонентов. В литературе даже не встречается термин «микроциркуляторное давление». После проведенных исследований можно дать определение этому понятию: микроциркуляторное давление — это интегральная величина давления в трех системах микроциркуляции (кровеносное русло, лимфоотток и межклеточное пространство), обеспечивающего движение жидкости и обмен веществ в тканях. По сути дела — это основной процесс, обеспечивающий жизнь в органах и во всем организме. Причем во всем многообразии систем и органов он проявляется по особому в определенной закономерности. Возникает профессиональная необходимость выявить эти особенности и закономерности с тем, чтобы научиться определять развивающиеся нарушения и активно влиять на них в необходимом направлении. Пока решена только первая задача — разработан неинвазивный и доступный метод клинического определения микроциркуляторных сдвигов в организме путем изучения их в первом межпальцевом промежутке кисти. Вторая задача состоит в выяснении микроциркуляторных сдвигов при отдельных заболеваниях, определении их закономерностей и возможных путей воздействия на них. Необходимо изучение патогенетической сущности микроциркуляторных сдвигов.

Таким образом, в процессе использования метода эдемометрии и применения его в клинических условиях проведено существенное усовершенствование самого способа за счет:

— уменьшения «вредного пространства» в эдемометре и реконструкции его камеры, позволивших улучшить качество аппарата и его работу;

— улучшения методики эдемометрии, доведенной до оптимального (классического) уровня;

— расширения возможности эдемометрии, позволяющей определять не только степень гидратации тканей, но и одновременно регистрировать МЦД и его параметры;

— разработки нового неинвазивного метода исследования, позволяющего в условиях клиники проникнуть в «тайны» тканевой микродинамики и расширить возможности распознавания их на тканевом уровне.

Необходимость ознакомления широкого круга врачей и исследователей с оптимальными правилами использования метода эдемометрии и его новыми возможностями в плане выявления микроциркуляторных сдвигов послужила поводом для публикации этого сообщения.

Выполнение клинических и научных исследований следует проводить при исходном давлении в эдемометре (до наложения аппарата) 40 мм рт. ст. и при максимальном давлении в системе измерения в пределах 100 мм рт. ст. В этом случае все показатели будут сопоставимы и сравнимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шотт А. В., Василевич А. П., Протасевич А. И., Казущик В. Л. // *Здравоохранение*.— 2008.— № 10.— С. 20.
2. Шотт А. В., Василевич А. П., Протасевич А. И., Казущик В. Л. // *Здравоохранение*.— 2009.— № 5.— С. 8.

Поступила 26.01.10.

FURTHER IMPROVEMENT OF EDEMOMETRY

A. V. Shott, A. P. Vasilevich, A. I. Protasevich, V. L. Kazushchik

The edemometer and the edemometry technique improvements made last years while applying the method in hospital are described in the publication. The method possibilities of applying it for determining the microcirculation pressure and its components have been extended. The method allows obtaining data concerning the tissue hydration degree and the microcirculation state.

Key words: edemometer, edemometry, improvement of edemometry, microcirculation, limits of microcirculation changes, tissue pressure.

Медицинская литература России

- Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. **Острый промиелоцитарный лейкоз**.— М., 2010.
- Сенченко Н. Я., Щуко А. Г., Малышев В. В. **Увеиты**.— М., 2010.
- Справочник детских болезней** / Сост. И. С. Козловой, А. Д. Агафоновой.— М., 2009.
- Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями**.— М., 2009.
- Стефен Х. и др. **Наглядные инфекционные болезни и микробиология**.— М., 2009.
- Стрюк Р. И. **Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность: Руководство для врачей**.— М., 2010.
- Судаков К. В., Умрюхин П. Е. **Системные основы эмоционального стресса**.— М., 2010.
- Суханов В. А., Пирузян Л. А. **Фармакогенетические проблемы в медицине**.— М., 2009.
- Труфанов Г. Е., Рязанов В. В., Шевкунов Л. Н. **Лучевая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки**.— СПб., 2009.
- Уайт Г. **Атлас по дерматологии**.— М., 2009.
- Усик С. Ф. и др. **Нефрология: Учеб. пособие**.— М., 2010.



В. Г. ПАНКРАТОВ, О. В. ПАНКРАТОВ, О. В. САВКИНА

РОЛЬ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВУЛЬГАРНЫМИ И РОЗОВЫМИ УГРЯМИ

Белорусский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Изучить опыт наружного применения препаратов азелаиновой кислоты в комплексном лечении больных вульгарными и розовыми угрями.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 75 пациентов с папулезно-пустулезными угрями легкой и средней степени тяжести и 38 больных с розовыми угрями. Крем «Скинорен» использовали 35 пациентов с вульгарными угрями и 9 больных розацеа. Гелевую форму скинорена применяли в качестве наружной терапии 40 больных папулезно-пустулезными вульгарными угрями и 29 — с розовыми угрями. При этом 30 больным с вульгарными угрями легкой степени тяжести антибиотикотерапию не назначали, применяли местно гель или крем «Скинорен» 2 раза в день на фоне приема витаминно-микрозлементного комплекса. У 12 больных с розацеа с числом папулопустул от 8 до 14 также проводили только наружное лечение препаратами азелаиновой кислоты. Остальные больные с вульгарными и розовыми угрями получали местно скинорен-гель или скинорен-крем в составе комплексной терапии.

Результаты. Все больные переносили лечение скинореном удовлетворительно, лишь отдельные пациенты отмечали легкое жжение и умеренную гиперемию в первые дни лечения (чаще после крема). Клиническое выздоровление или значительное улучшение к концу 1-го месяца лечения достигнуто при вульгарных угрях у 66,7—86,7% пациентов, к концу 2-го месяца лечения — у 80,0—93,3%, при розовых угрях — соответственно у 76,9% и 84,6% пациентов.

Ключевые слова: вульгарные угри, розовые угри, лечение, азелаиновая кислота, скинорен-гель, скинорен-крем.

Одной из актуальных проблем современной дерматовенерологии является угревая болезнь ввиду большой ее распространенности среди лиц пубертатного и активного репродуктивного возраста, значительного материального и морального ущерба для заболевших, большой длительности и недостаточно высокой эффективности имеющихся методик лечения [1, 16]. Для угревой болезни характерно хроническое, нередко рецидивирующее течение, образование открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, поверхностных или глубоких, и даже кистозных образований. При вульгарных папулезно-пустулезных угрях имеет место хроническое воспаление волосяных фолликулов и связанных с ними сальных желез. В основе этиопатогенеза папулезно-пустулезного акне лежат нарушения кератинизации эпидермиса с развитием гиперкератоза устьев волосяных фолликулов и образования комедонов на фоне абсолютной или относительной гиперандрогении с формированием ретенционных кист сальных желез; изменение химического состава кожного сала; воспаление и нагноение кист при участии *Propionibacterium acnes* с присо-

единением *Staph. aureus* или *Staph. epidermididis*, грибов рода *Malassezia* [1, 3, 8, 13, 15, 16].

Начинаясь в подростковом возрасте (14—17 лет), папулезно-пустулезные угри могут самопроизвольно разрешиться к 19—22 годам, но у отдельных пациентов (до 3—5%) папулезно-пустулезные угри могут наблюдаться в возрасте до 45—50 и даже до 60 лет [3, 4, 16]. Среди предрасполагающих факторов угревой болезни называют нарушения иммунитета, изменение обмена гормонов и липидов, дефицит цинка в организме, инфекционные и генетические факторы (наследственная предрасположенность), психосоматические расстройства [1, 3, 8, 16]. Известно, что угнетение личностной оценки у пациентов с акне заставляет их постоянно переживать острые и хронические стрессовые ситуации, которые приводят к вегетативным и эндокринным расстройствам, включая выброс стресс-гормонов андрогенов, которые стимулируют функцию сальных желез [3, 8, 16, 17].

Принципы общего лечения угревой болезни предполагают назначение антибиотиков (тетрациклины, макролиды, цефалоспорины), изотретиноина, препаратов гиалуронидазы (лонгидазы), иммунокорректирующей и иммуностимулирующей терапии (стафилококковый анатоксин, очищенный, адсорбированный, или полиоксидоний, или иммунофан), физиотерапевтических методов (по показаниям), местное лечение, включая топические антибиотики и антисептики [1, 15, 16]. По данным В. П. Федотова и соавт., одновременное назначение антибактериального препарата в комбинации с комедонолитическими агентами оказывается более эффективным, чем местное лечение антибиотиком в лекарственной форме [16]. Наружная терапия вульгарных угрей базируется в основном на использовании третиноина, бензоил пероксида, антибиотиков, а в последнее время — препаратов азелаиновой кислоты [1, 2, 9, 13].

Проявления розацеа (розовые угри) локализуются преимущественно на лице, реже — на шее и груди, представлены эритемой, узелково-пустулезными элементами, телеангиэктазиями, при формировании ринофимы — узлами [1, 9, 11, 14]. Клинический опыт показывает, что в последние годы повышается удельный вес заболеваемости розовыми угрями. Об этом же говорят и украинские коллеги — по их данным, на Украине на долю розацеа уже приходится 5% от всех дерматологических диагнозов [5]. Патогенез розацеа разнообразен, определенную роль играет патология желудочно-кишечного тракта, сосудистые и психосоматические нарушения, потребление алкогольных напитков, метеоусловия, дискутируется также роль клещей рода *Demodex folliculorum* [1, 6, 11, 14, 19, 22]. Основной контингент — женщины от 30 до 50 лет, мужчины болеют реже, но такое осложнение, как ринофима, встречается практически исключительно у мужчин [1, 7, 9, 11, 22]. Существует несколько рабочих классификаций розацеа. В классификации, изложенной в моно-

графии В. П. Адашкевича, выделяется 3 стадии розацеа: эритематозно-телеангиэктатическая, папулезно-пустулезная и инфильтративно-нодулярная (фиматозная) [1].

Лечение больных розацеа проводится с учетом стадии патологического процесса. Поскольку у таких пациентов довольно часто диагностируют хеликобактерную инфекцию, то в этих случаях рекомендовано проведение курса антихеликобактерной терапии. У большей половины больных с розацеа в соскобах с пораженной кожи, в покрышках пустул обнаруживается клещ *Demodex folliculorum*, поэтому для местного лечения используют препараты серы, 10% суспензию бензил-бензоата, спрегаль, мазь «Ям», мази и кремы с метронидазолом [1, 9, 11]. Системная терапия при розацеа чаще базируется на использовании антибиотиков (тетрациклины, макролиды), изотретиноина, метронидазола [1, 5—7, 11, 14, 22]. Для наружной терапии с успехом использовали гель или крем с метронидазолом, с антибиотиками (эритромицин, клиндамицин), с азелаиновой кислотой [2, 5, 9, 12, 14, 18, 19, 22]. Одной из целей настоящей публикации является расширение знаний об использовании препаратов азелаиновой кислоты для наружного лечения пациентов с вульгарными и розовыми угрями.

Вначале азелаиновую кислоту использовали в дерматологии для лечения гиперпигментации и злокачественной меланомы без развития депигментации нормальной кожи [13]. В дальнейшем ее стали применять в виде 20% крема вначале для лечения акне [1—4, 10, 12, 13, 21], а затем в виде 15% геля при розацеа [6, 7, 9, 12, 14, 18, 19]. Азелаиновая кислота представляет собой природную насыщенную 9-карбоновую дикарбоксильную кислоту с прямой цепью. Она является продуктом окисления ненасыщенных дикарбоновых кислот, в организме человека является промежуточным продуктом обмена липидов, образуется в небольшом количестве [6, 14]. Азелаиновая кислота безопасна для организма человека, не токсична, не обладает мутагенными свойствами, поэтому беременность и период лактации не являются противопоказанием для наружного применения препаратов данной кислоты [13, 14]. Антимикробные свойства азелаиновой кислоты связаны со способностью угнетать митохондриальную активность клеток, она является конкурентным ингибитором различных кислородвосстанавливающих ферментов, проявляет антиоксидантную активность, избирательно проникая в воспаленные и неопластические клетки [10, 12, 13, 20]. По мнению профессора Н. Н. Потеева, клиническая эффективность топических препаратов азелаиновой кислоты при розацеа связана также и с ее противовоспалительным действием вследствие ингибирования фермента оксидоредуктазы и образования гидроксильных радикалов нейтрофилами [12]. Наряду с противовоспалительным и антимикробным действием азелаиновая кислота обладает способностью нормализовывать процессы кератинизации в фолликулах, то есть антикомедонным действием [13]. Так, крем «Скинорен», содержащий 20% азелаиновой

кислоты, может рассматриваться в качестве альтернативы местной терапии угревой болезни макролидными антибиотиками [16]. Основным показанием для применения препаратов азелаиновой кислоты (20% крем «Скинорен» или 15% гель «Скинорен») являются папулезно-пустулезные вульгарные угри и папулезно-пустулезная форма розацеа. В экспериментальных исследованиях, проведенных сотрудниками фирмы «Шеринг-Плау» на биоптатах кожи безволосых мышей, были показаны преимущества гелевой основы, которая обеспечивала более эффективную концентрацию азелаиновой кислоты и быстрое ее проникновение в кожу [10]. Скинорен-гель не содержит спирта и жиров, имеет pH 4,8, не токсичен, не имеет запаха, не вызывает фотосенсибилизации, обладает охлаждающим эффектом. Скинорен-гель оказался более приемлемым для наружного лечения розацеа, чем скинорен-крем, так как в геле только 15% азелаиновой кислоты, тогда как в креме — 20%. Клиническая эффективность скинорена-геля при вульгарных и розовых угрях была показана во многих публикациях иностранных и российских дерматологов [1, 4, 6, 9, 13, 14, 18, 19, 21].

Материал и методы

Папулезно-пустулезные угри легкой и средней степени тяжести были диагностированы у 75 пациентов (34 мужчины и 41 женщина) в возрасте от 13 до 34 лет, в том числе 54 (72,0%) пациента в возрасте от 17 до 25 лет. Степень тяжести угревой болезни определяли по критериям Американской академии дерматологии [1]. Легкую степень тяжести акне диагностировали при наличии на лице или в области спины на участке размером 20 x 20 см не более 10 папулопустул. Наличие 11—29 элементов указывало на среднюю степень тяжести акне, тяжелую форму акне диагностировали при наличии 30—40 папулопустул, но пациентов с тяжелой формой акне в данное исследование не включали. Легкая степень тяжести папулезно-пустулезных угрей была диагностирована у 14 мужчин и 16 женщин, средняя степень тяжести угревой болезни — у 20 мужчин и 25 женщин. Длительность заболевания варьировала от 6 мес до 16 лет, в том числе от 1 года до 5 лет — у 48,0% пациентов. У 63 (84%) больных отмечались явления себорейного дерматита легкой или средней степени тяжести. Из других сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов были выявлены хронический тонзиллит (у 9), хронический гастродуоденит (у 16), атрофические полосы натяжения (у 4), тиреоидит (у 5), паховая грыжа (у 2), артериальная гипертензия (у 1).

Под наблюдением находилось 38 пациентов с розовыми угрями (4 мужчины в возрасте от 31 до 63 лет и 34 женщины в возрасте от 22 до 59 лет). Давность заболевания составляла от 1 года до 11 лет. У всех больных выявлена папулезно-пустулезная форма розацеа с локализацией высыпаний в центральной части лица. Сыпь была представлена воспалительными гиперемизированными папулами и папулопустулами, телеангиэктазии выявлялись как единичные, так и в большом количестве. Критериями исключения были случаи грану-

лематозной и конглобатной розацеа. Также не включали в исследование пациентов с ринофимой и болезнью Морбигана. Большинство больных (25 пациентов) ранее лечились препаратами метронидазола, принимавшимися внутрь или применявшимися наружно (гель метрогил), 7 пациенток получали лечение 10% эмульсией бензил-бензоата в течение 8—20 дней в связи с обнаружением у них клеща *Demodex folliculorum* (за 3—7 мес до начала лечения скинорен-гелем).

Все пациенты с вульгарными или розовыми угрями получали наружное лечение скинореном. Скинорен-крем использовали 35 больных (21 мужчина и 14 женщин) с вульгарными угрями и 9 (2 мужчин и 7 женщин) больных с розацеа, скинорен-гель применяли 13 мужчин и 27 женщин с папулезно-пустулезными вульгарными угрями, а также 2 мужчины и 27 женщин с розовыми угрями. Скинорен-крем или скинорен-гель наносили на предварительно очищенные лосьоном участки пораженной кожи тонким слоем дважды в день, длительность лечения составляла от 6 до 16 нед, в 4 случаях — 18—20 нед.

Среди больных с вульгарными угрями легкой степени тяжести скинорен-крем применяли наружно у 12 больных (6 мужчин и 6 женщин), а скинорен-гель назначали 18 пациентам (8 мужчин и 10 женщин). Антибиотикотерапию этим пациентам не назначали, большинство из них принимали ежедневно по 1 таблетке витаминно-микроэлементного комплекса «Теравит антистресс» или «Центрум» и по 2—3 таблетки метионина по 250 мг в течение 3—4 нед.

При средней степени тяжести папулезно-пустулезных угрей общее лечение проводили антибиотиками (тетрациклин, юнидокс, цефазолин, кларитромицин) с учетом результатов антибиотикограммы в течение 10—28 дней в сочетании с приемом метионина по 0,25 г 2—3 раза в день, витаминно-микроэлементных комплексов типа «Теравит антистресс» или «Центрум» по 1—2 таблетки в день, цинктерала (0,124 г) по 1—2 таблетки после еды. Специфическая иммунотерапия в виде стафилококкового анатоксина очищенного адсорбированного (8 подкожных инъекций в возрастающих дозах) по схеме была проведена 11 пациентам на фоне антибиотикотерапии. Наружно больные использовали скинорен-крем (15 мужчин и 8 женщин) или скинорен-гель (5 мужчин и 17 женщин). Наружное лечение длилось от 6 до 12 нед.

Часть больных розацеа (11 пациенток и 1 мужчина), у которых на лице было от 8 до 14 папулопустул, а в элементах сыпи не обнаруживался клещ демодекс и отсутствовали жалобы на работу желудка (по словам больных, ранее никогда не обнаруживался хеликобактер), получали скинорен-гель (10 человек) или 20% скинорен-крем (1 женщина и 1 мужчина) в виде монотерапии. Дважды в день — утром и вечером — скинорен наносили тонким слоем на предварительно очищенные лосьоном пораженные участки лица, длительность лечения у 7 пациенток составила 5—8 нед, у остальных — 9—12 нед.

Большая часть больных (26 человек) получали местно скинорен-гель (19 человек) или скинорен-крем (7

пациентов) в составе комплексной терапии. Число папулезных и папулезно-пустулезных элементов у них колебалось от 15 до 50 и более при наличии выраженной эритемы и множества телеангиэктазий. У 18 из них было выявлено высокое содержание хеликобактера в желудке, а еще 5 пациентов страдали в течение последних 8—14 мес эрозивным гастритом. Эти пациенты получали антихеликобактерную терапию в течение первой недели комплексного лечения (в течение 7 дней больные получали омепразол и кларитромицин дважды в день до еды в обычной дозировке, а после еды — амоксициллин по 0,5 г 3 раза в день). Наружно с первого дня лечения 2 раза в день применяли гель или крем «Скинорен». Длительность лечения скинореном составляла от 8 до 12—16 нед. Всех больных до начала лечения, а в случаях упорного течения заболевания и в процессе лечения, обследовали на предмет наличия клеща демодекса. *Demodex folliculorum* был выявлен у 13 больных. Этим пациентам на 2—3-й неделе терапии назначали противоклещевое лечение по Демьяновичу, первые 2 дня подряд (за 1,5—2 ч до сна), а затем 2 раза в неделю в течение 4 нед (на фоне не прерывающегося лечения скинорен-гелем или скинорен-кремом). До начала и ежемесячно в процессе лечения у больных проводили общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови.

Эффективность лечения больных с папулезно-пустулезными угрями оценивали по срокам разрешения себорейного дерматита, исчезновения папул и пустул. О клиническом излечении судили по исчезновению гиперемии, сухости и шелушения в области бывших очагов, отсутствию новых папул и пустул. О значительном улучшении свидетельствовало отсутствие шелушения на фоне слабо выраженной гиперемии в очагах поражения, отсутствие новых пустул при наличии единичных не до конца разрешившихся папул. Если в очагах сохранялись слабовыраженная гиперемия и еле заметное шелушение, отмечалось разрешение большинства папулезно-пустулезных элементов, появлялись лишь единичные новые папулы без признаков пустулизации, то это расценивалось как улучшение. Отсутствие динамики высыпаний на фоне лечения в течение не менее 4—6 нед расценивалось как отсутствие эффекта.

Эффективность лечения у больных розацеа оценивали по срокам разрешения эритемы, исчезновения папул и пустул. Поскольку скинорен-гель, по данным литературы, слабо влияет на разрешение телеангиэктазий [6, 9, 10, 12], этот показатель не учитывали при оценке эффективности лечения скинорен-гелем. Оценка критериев излеченности приведена в таблице.

Результаты и обсуждение

У больных папулезно-пустулезными угрями с легкой степенью тяжести заболевания наружная терапия препаратами азелаиновой кислоты позволила добиться к концу 1-го месяца лечения клинического излечения у 11 (36,7%) пациентов, значительного улучшения — у 15 (50%), улучшения — у 4. К концу 2-го месяца

Критерии оценки эффективности лечения больных розацеа

Критерий	Динамика симптомов заболевания
Клиническое излечение	Отсутствие эритемы или минимальная остаточная эритема. Отсутствие папул и пустул.
Значительное улучшение	Легкая эритема в центральной части лица. Единичные папулы, отсутствие пустул.
Улучшение	Слабая или умеренная гиперемия лица в центральной части лица, немногочисленные папулы и пустулы.
Слабое улучшение	Умеренная эритема лица, выраженное количество папул и пустул, хотя число их и уменьшилось не менее чем в 2 раза.
Отсутствие эффекта	Умеренная или тяжелая эритема по всему лицу, многочисленные папулы и/или пустулы, увеличение количества телеангиэктазий.

лечения суммарная ремиссия акне отмечена у 19 (63,3%) пациентов, значительное улучшение — у 9 (30,0%), улучшение — у 2 больных. К концу 3-го месяца лечения клиническое излечение констатировано у 25 (83,3%) пациентов, значительное улучшение — у 5 (16,7%), причем 3 пациента из 5 удовлетворились достигнутыми результатами и прекратили дальнейшее лечение скинорен-кремом, а 2 пациента продолжали аппликации скинорен-геля 1 раз в день еще 2—3 нед и у 1 из них высыпания папул и пустул практически прекратились.

Комплексное лечение с использованием в качестве наружной терапии препаратов азелаиновой кислоты позволило к концу 1-го месяца лечения достичь клинической ремиссии у 7 (15,6%) из 45 пациентов с угревой болезнью средней степени тяжести, значительного улучшения — у 23 (51,1%), улучшения — у 15 (3,3%). К концу 2-го месяца комплексного лечения клиническое излечение отмечено у 11 (24,4%) пациентов, значительное улучшение — у 25 (55,6%), улучшение — у 9 (20,0%). В дальнейшем 16 пациентам из 34 был дополнительно назначен низорал по 0,2 г 2 раза в день в течение 2 нед на фоне продолжавшейся наружной терапии скинореном. К концу 4-го месяца лечения полная ремиссия угревой болезни констатирована у 34 (75,6%) пациентов из 45, значительное улучшение достигнуто у 9 (20%), у 2 (4,4%) больных на фоне улучшения клинических проявлений продолжали эпизодически появляться новые папулезные или папулезно-пустулезные акне.

Больные с вульгарными угрями переносили местное лечение скинореном удовлетворительно. Легкое жжение и усиление гиперемии лица отметили в первые дни аппликаций крема «Скинорен» 11 из 35 пациентов, а при использовании геля «Скинорен» — 7 из 40 больных. Лечение скинореном было продолжено, но 2 пациентки предпочли заменить крем на гель. Полученные результаты согласуются с наблюдениями отечественных и российских дерматовенерологов [2, 10].

Среди больных розацеа, получавших скинорен-гель (10 человек) или скинорен-крем (2 пациента) в виде монотерапии, были получены следующие результаты. К концу 8-й недели лечения ремиссия болезни отмечена

на у 7 из 10 пациенток, применявших скинорен-гель, значительное улучшение — у 2, улучшение — у 1 пациентки. Две женщины применяли скинорен-гель в течение 12 нед — у обеих констатировано значительное улучшение. У одной из них спустя 3 мес после окончания лечения произошло обострение высыпаний на фоне нарушения режима питания и приема спиртных напитков. Переносимость лечения была хорошей, лишь 2 женщины отмечали легкое жжение после нанесения геля в первые 3—5 дней лечения, но усиления эритемы или появления большего количества папулезных и пустулезных элементов не отмечалось в эти дни, поэтому препарат не отменялся.

Через 4 нед комплексного лечения больных розацеа клиническое излечение отмечено у 26,9% пациентов, значительное клиническое улучшение — у 50%, а улучшение — у 23,1%. К концу 2-го месяца лечения клиническое излечение было достигнуто у 53,8% больных, выраженное улучшение — у 30,8%, то есть у 84,6% больных был отмечен высокий клинический эффект на фоне применения геля «Скинорен» в качестве наружного средства лечения розацеа (начиная со 2-й недели 13 больных получали только местное лечение гелем «Скинорен», у других 13 больных на 3-й неделе также начинали лечить сопутствующий демодикоз по методу Демьяновича). Абсолютное большинство больных отмечали выраженное улучшение уже на 2-й и особенно 3-й неделе лечения. В конце курса лечения (12—16-я неделя) остаточные слабовыраженные единичные папулезные высыпания на фоне легкой эритемы центральной части лица были отмечены только у 3 (11,5%) больных. Неудовлетворение лечением в связи с неполным разрешением гиперемии лица и наличием единичных папулезно-пустулезных высыпаний после 3 мес лечения выразила 1 женщина 57 лет, которая более 8 лет страдала одновременно хроническим гепатохолециститом, артериальной гипертензией.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость геля и крема «Скинорен», на легкое жжение после аппликаций скинорена на воспаленных участках в первые 2—4 дня лечения жаловались лишь 5 больных (чаще после крема). Полученные данные согласуются с наблюдениями других исследователей [5, 6, 9, 12—15, 18]. Проведенное сравнительное изучение клинической эффективности 15% геля «Скинорен» и 0,75% геля «Метронидазол» в лечении папулезно-пустулезной формы розацеа показало преимущество геля «Скинорен» [14].

Таким образом, препараты азелаиновой кислоты «Скинорен-гель» и «Скинорен-крем» хорошо переносятся больными и позволяют добиться в сравнительно короткие сроки хорошего терапевтического эффекта у больных папулезно-пустулезной формой вульгарных и розовых угрей при использовании их как в виде монотерапии при легком течении заболевания, так и в составе схем комплексного лечения пациентов с патологическим процессом средней степени тяжести. При выборе лекарственной формы скинорена для наружного лечения вульгарных или розовых угрей следует учи-

тывать длительность течения заболевания, распространенность сыпи и конституциональные особенности — бронежеты лучше переносили аппликации крема и геля, блондинкам предпочтительнее назначение гелевой формы скинорена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В. П. Акне и розацеа.— СПб., 2000.
2. Адашкевич В. П., Саларев В. В., Аль-Джари А. М. // Патогенез, диагностика, терапия и профилактика инфекций, передаваемых половым путем, и кожных болезней / Материалы пленума Белорусского научного медицинского общества врачей дерматологов и венерологов.— Минск, 2000.— С. 133—136.
3. Аравийская Е. Р., Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция.— СПб., 1998.
4. Болотная Л. А. // Дерматология. Косметология. Сексопатология.— 2008.— № 1—2.— С. 174—178.
5. Джибриль Васим А. // Дерматология. Косметология. Сексопатология.— 2002.— № 1—2.— С. 118—122.
6. Клеменова И. А., Пантелеева Г. А. // Клинич. дерматология и венерология.— 2004.— № 4.— С. 70—71.
7. Кудрина М. И. // Вестн. дерматологии и венерологии.— 2000.— № 1.— С. 34—35.
8. Молочков В. А., Молочков А. В., Семенова Т. Б., Корнева Л. В. Акне: клиника, диагностика, лечение: Учеб. пособие.— М., 2006.— С. 1—16.
9. Панкратов В. Г., Панкратов О. В. // Мед. новости.— 2009.— № 14.— С. 64—66.
10. Пантелеева Г. А. // Вестн. дерматологии и венерологии.— 2005.— № 1.— С. 62—63.
11. Потекаев Н. Н. Розацеа.— М.—СПб., 2000.
12. Потекаев Н. Н., Андреева Л. М. // Клинич. дерматология и венерология.— 2004.— № 3.— С. 49—51.
13. Самцов А. В., Шимановский Н. А. // Вестн. дерматологии и венерологии.— 1998.— № 6.— С. 39—41.
14. Тибутто Д., Тьерофф-Экердт Р., Граупе К. // Клинич. дерматология и венерология.— 2004.— № 2.— С. 74—78.
15. Третьякова Е. И., Прокофьев А. А., Корнева Л. В. // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2009.— № 6.— С. 65—68.
16. Федотов В. П., Святенко Т. В. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.— 2006.— № 1—2.— С. 80—85.
17. Bassi R. // Abstracts of the 9th Congr. EADV.— Geneva, 2000.— P. 17.
18. Elewski B. E., Fleischer A. B. Jr, Pariser D. M. // Arch. Dermatol.— 2003.— Vol. 139, № 11.— P. 1444—1450.
19. Maddin S. A. // J. Am. Acad. Dermatol.— 1999.— Vol. 40.— P. 961—965.
20. Mingrone G., Greco A. V., Ciardiello A., et al. // Exp. Pathol.— 1984.— Vol. 72, № 6.— P. 85—88.
21. Nazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M., et al. // Br. J. Dermatol.— 1983.— Vol. 109, № 1.— P. 45—48.
22. Rebra A. // Am. J. Clin. Dermatol.— 2002.— Vol. 3, № 7.— P. 489—496.

Поступила 09.03.10.

ROLE OF TOPICAL THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ACNE VULGARIS AND ROSACEA

V. G. Pankratov, O. V. Pankratov, O. V. Savkina

Objective. To study the experience of the azelaic acid topical applications in complex treatment of patients suffering from acne vulgaris and rosacea. **Material and methods.** Seventy five patients with papulo-pustular acne of a mild or moderate degree and thirty eight patients with rosacea were observed. Thirty five patients with acne vulgaris and nine persons with rosacea applied Skinoren cream. Forty patients with papulo-pustular acne vulgaris and twenty nine persons with rosacea applied Skinoren gel topically. Thirty of those with acne vulgaris of a mild degree were not prescribed antibioticotherapy, they applied Skinoren gel or cream two times a day on the background of vitamins and microelements complex intake. Twelve patients with rosacea the papula-pustules number being 8 to 14 applied only azelaic acid preparations topically. The remaining patients with acne vulgaris and rosacea applied Skinoren gel or cream topically in the complex therapy.

Results. All patients tolerated the Skinoren treatment well, few persons complained of a mild burning and moderate hyperemia during the first days of therapy (oftener after the cream application). Clinical curing or a significant improvement by the end of the first month of treatment was achieved in case of acne vulgaris in 66.7-86.7% of patients, by the end of the second month — in 80.0-93.3%, in case of rosacea — in 76.9% and 84.6% of patients respectively.

Key words: acne vulgaris, rosacea, treatment, azelaic acid, Skinoren gel, Skinoren cream.

Медицинская литература России

Заболевания пародонта: Современ. взгляд на клинич. диагност. и лечеб. аспекты / Под ред. О. О. Янушевича.— М., 2010.

Зиц В. Р., Зиц С. В. Клинич.-рентгенологическая диагностика болезней органов дыхания: Общ. лечеб. практика.— М., 2009.

Зоря В. И., Бабовников А. В. Повреждения локтевого сустава.— М., 2010.

Инсульт: Диагностика, лечение, профилактика: Руководство для врачей / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова.— М., 2009.

Интенсивная терапия: Руководство для врачей: Учеб. пособие / Под ред. В. Д. Малышева, С. В. Свиридовой.— М., 2009.

Кайхер У. Детские болезни: Уникальный современ. справочник в схемах и таблицах.— М., 2009.

Кидд Э. А. М. Карнес зубов.— М., 2009.

Козлов В. В., Гиршон А. Е., Веремеенко Н. И. Интегративная танцевально-двигательная терапия.— СПб., 2010.

Колыгин Б. А., Кулева С. А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина.— СПб., 2009.

Коммунальная гигиена: Учебник для вузов: Ч. 2 / Под ред. В. Т. Мазаева.— М., 2009.

Комяков Б. К. Справочник семейного врача: Урология.— СПб., 2009.

Кондрашов А. В., Каплунова О. А. Анатомия нервной системы.— М., 2009.

Л. Н. МАРЧЕНКО, Ю. И. РОЖКО

АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ПРИ ГЛАУКОМЕ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека,
Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Определение диагностической значимости изменений анатомо-топографических структур диска зрительного нерва (ДЗН) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ).

Материал и методы. Обследовано 248 больных (457 глаз) с ПОУГ и подозрением на глаукому в возрасте от 38 до 86 лет. Контрольная группа состояла из 25 человек (50 глаз), сопоставимых по полу и возрасту, без анамнеза по глаукоме. Офтальмологическое обследование проводили по разработанному протоколу, оптическую когерентную томографию — на приборе «Stratus OCT-3000».

Результаты. Установлено, что площадь ДЗН во всех группах при рефракции до $\pm 4,0$ Д статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе. В глазах лиц контрольной группы размеры ДЗН и экскавации находились в прямой корреляционной зависимости. При I стадии ПОУГ статистически значимо изменялся объем и площадь экскавации и нейроретинального пояса (НРП), отношение площади экскавации к площади ДЗН (Э/Д) по вертикали. При II—IV стадии ПОУГ увеличивался также диаметр экскавации и показатель Э/Д по горизонтали. При подозрении на глаукому увеличивался диаметр экскавации и уменьшалась площадь НРП. Показано, что последовательность повреждения ткани ДЗН по секторам коррелировала с дефектами в полях зрения.

Заключение. Проведенное исследование позволило предложить способ диагностики начальной стадии ПОУГ на основе динамики анатомо-топографических изменений ДЗН при разгрузке дренажной системы глаза.

Ключевые слова: глаукома, диск зрительного нерва, экскавация, нейроретинальный пояс, оптическая когерентная томография.

Большинство исследователей, длительно и серьезно занимающихся проблемой первичной глаукомы, подчеркивают сложность и многофакторность патогенеза этого заболевания [1—10]. Известно, что причиной слепоты от глаукомы является атрофия зрительного нерва. Несмотря на то, что большое число работ посвящено оценке состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и предложены различные варианты диагностических признаков, достоверные и надежные критерии для выявления глаукомной нейрооптикопатии не определены.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — нейрооптикопатия с присущей ей прогрессирующей экскавацией ДЗН и последующей апоптозной гибелью все большего числа ганглиозных клеток сетчатки, в сдавленных аксонах которых прекратилась циркуляция аксоплазмы и началась дистрофия. Деколорация ДЗН и особенно невральное ободка (нейроретинального пояса, или НРП) — типичный признак поражения нервной ткани.

На практике для диагностики изменений ДЗН офтальмолог использует офтальмоскопическую глазомерную оценку, фотографирование или флюоресцентную ангиографию глазного дна. Не стоит забывать о зари-

совках диска, предложенных Pickard еще в 1923 г. Однако более перспективным представляется использование современного метода визуализации — оптической когерентной томографии (ОКТ).

Цель исследования — определение диагностической значимости изменений анатомо-топографических структур ДЗН при различных стадиях ПОУГ и использование полученных результатов для разработки способа диагностики преглаукомы и начальной стадии ПОУГ.

Материал и методы

Проведен анализ результатов клинического обследования больных ПОУГ и с подозрением на данное заболевание в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека в период с 2008 по 2009 г. Всего под наблюдением находилось 248 больных (457 глаз) в возрасте от 38 до 86 лет: 132 (53,23%) женщины и 116 (46,77%) мужчин. База данных на пациентов зарегистрирована в Государственном регистре информационных ресурсов (регистрационное свидетельство № 5760900645).

У 103 пациентов диагноз был ранее установлен, у 91 больного заболевание было диагностировано впервые и у 54 пациентов состояние было оценено как подозрение на глаукому. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации глаукомы, принятой IV съездом офтальмологов СССР [9]. Если у одного пациента были диагностированы разные стадии заболевания в парных глазах, то результаты были отнесены в соответствующие группы. Рефракция у обследованных не превышала $\pm 2,0$ дптр с астигматическим компонентом не более $\pm 2,0$ дптр. Необходимыми условиями включения в исследование были: достаточная мотивация пациента, наличие письменного согласия больного на участие в клинических исследованиях и способность пациента выполнять предписания врача.

Согласно дизайну исследования в него не вошли пациенты со следующей патологией: с псевдоэкссфолиативным синдромом и псевдоэкссфолиативной глаукомой, с диабетической ретинопатией, с окклюзией ретинальных сосудов, с оптиконеуропатиями неглаукомного генеза, с катарактальными изменениями хрусталика, превышающими начальную стадию, с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе неконтролируемой гипертензии, нестабильной стенокардии и др. Контрольная группа состояла из 25 человек (50 глаз), сопоставимых по полу и возрасту, без офтальмологического и семейного анамнеза по глаукоме.

Проведено офтальмологическое обследование пациентов по разработанному протоколу, включавшее визо-, авторефракто-, тонометрию, статическую и кинетическую периметрию, гонио-, биомикроскопию, эндотелиальную биомикроскопию роговицы, ультразвуковую пахиметрию, ультразвуковую биометрию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза, сканирующую лазерную поляриметрию, электроретинографию, зрительные вызванные потенциалы, цветное

дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием орбитальных, интраокулярных, внутри- и внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Кроме того, выполняли ОКТ на приборе «Stratus OCT-3000» («Carl Zeiss Meditec»).

Сканирование осуществляли по протоколам «Диск зрительного нерва» (Optical Disc) и «Быстрое сканирование диска зрительного нерва» (Fast Optical Disc). Первый протокол — это 4-миллиметровая разновидность схемы радиальных линий, серия (от 6 до 24) линейных сканов, проходящих через общую центральную ось и равномерно распределенных по кругу. Диаметр выбора цели был фиксированным и равнялся 4 мм. Второй — шесть одновременных сканов, аналогичных предыдущему протоколу, длиной 4 мм за 1,92 с. Для анализа использовали протокол «Головка зрительного нерва» (Optic Nerve Head), применимый для двух вышеуказанных типов сканирования. Результаты анализа выводились в едином окне, позволяли выполнять интерактивную оценку и измерение зрительного нерва: диска, экскавации, НРП. Также получали отношение величин экскавации и диска. Протокол анализа «Головка зрительного нерва» определял переднюю поверхность слоя нервных волокон и пигментный эпителий сетчатки в направлении к задней части с целью обнаружения наибольшего уровня и границ изменения отражательной способности. Алгоритмом предусмотрено определение и измерение характеристик анатомии ДЗН на основе референтных точек (РТ) диска — анатомических маркеров, которые находились на каждой стороне диска в месте окончания пигментного эпителия сетчатки. В ряде случаев для настройки параметров анализа РТ дислоцировали с помощью компьютерной мыши. К этому прибегали в том случае, когда при визуальной оценке томограммы приходили к выводу, что РТ диска можно рас-

положить точнее. Диаметр диска определялся и измерялся путем трассировки прямой линии между двумя РТ на диске; диаметр экскавации — с помощью линии, параллельной линии диска и сдвинутой вперед на 150 мкм (по умолчанию) [11].

В анализ включались сканы без артефактов. Даже при начальной катаракте, но с центральным помутнением хрусталика, получение качественного изображения было затруднительно. Количество таких глаз, по мнению разных авторов, может колебаться от 4 до 12% [12—14]. Для решения этой проблемы совместно с белорусскими учеными-физиками предложена установка для формирования квазибездифракционного светового пучка, трансформирующая бесселев световой пучок в квазибездифракционный световой пучок с малыми углами конусности с возможностью изменения числа колец в поперечном сечении пучка и сглаживания осцилляции осевой интенсивности. Задача решается за счет того, что установка состоит из источника когерентного света, коллиматора, аксикона, Фурье-преобразующей линзы, регистрирующего устройства, причем после аксикона установлен оптический элемент с сильной сферической аберрацией (патент BY 5229 U 2009.04.30) [4].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 («StatSoft, Inc.», USA). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова—Смирнова, сравнительный анализ выполняли с применением критерия Mann—Whitney. Корреляционный анализ проводили с использованием статистики Kendall tau.

Результаты и обсуждение

Демографическая и офтальмологическая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	ПОУГ				Подозрение на глаукому	Контрольная группа
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия		
Возраст, лет	64,32±1,35	69,41±1,15*	70,45±1,24*	72,90±1,16*	58,40±1,26*	62,32±1,35
Индекс массы тела, (кг/м ²)	23,22±2,80	22,73±3,20	24,64±2,33	25,75±2,41	21,56±3,21	25,07±1,06
Острота зрения с коррекцией, ед.	0,70±0,02*	0,64±0,02*	0,34±0,03*	0-1/∞ p.l.c.*	0,76±0,02	0,77±0,04
Рефракция (±) (сферический эквивалент), дптр	1,92±0,37	1,20±0,42	1,76±0,29	1,53±0,58	1,72±0,49	1,23±0,51
Рефракция (±) (астигматический эквивалент), дптр	1,12±0,17	1,12±0,62	1,10±0,38	1,11±0,44	1,14±0,19	1,23±0,51
ВГД (P ₀), мм рт.ст.	19,07±0,37	19,17±0,34	19,31±0,66	21,93±0,81*	18,83±0,32	17,61±0,21
Длина переднезадней оси глазного яблока, мм	23,40±0,19	23,41±0,19	23,27±0,19	22,99±0,21	23,28±0,16	23,39±0,14
Периметрия, среднеквадратичное отклонение, дБ	4,74±2,51	8,92±2,02*	11,76±2,17*	Н/Д	2,77±1,87	2,78±1,55
Количество глаз	114	141	65	29	108	50

*Здесь и в табл. 2 достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, P<0,05; Н/Д — недостаточно данных.

Поскольку были исключены рефракционные ошибки, размер ДЗН по данным ОКТ во всех группах обследованных статистически значимо не отличался от такового в контрольной группе, в среднем он составил $3,12 \pm 0,17 \text{ мм}^2$ (от 2,10 до $3,88 \text{ мм}^2$). Известно, что размер ДЗН увеличивается в среднем на 1,2% из расчета на каждую диоптрию близорукости, то есть в диапазоне от -5,0 до +5,0 дптр площадь диска практически не зависит от рефракции [12].

При глаукоме размер диска имеет важное значение. В случае большого размера ДЗН решетчатая мембрана подвержена механическому давлению и деформации на большем протяжении, чем в маленьких дисках [14, 15]. И наоборот, в маленьких дисках нервные волокна находятся в более стесненном положении, чем в большом ДЗН, и при деформации решетчатой мембраны становится более вероятным повреждение большего количества нервных волокон [16].

При большом диске больше экскавация и невральная ободок. Это должно учитываться в интерпретации анатомо-топографических изменений, поскольку большая экскавация в большом ДЗН — нормальное явление, в то время как при маленькой экскавации в очень маленьком диске вероятно глаукомное повреждение. Известно, что размеры ДЗН не отличаются от нормы практически при всех видах глаукомы, за исключением псевдоэксфолиативного синдрома, при котором ДЗН обычно несколько меньшего размера [6, 17]. Размер ДЗН зависит от расы и может варьировать в широких пределах (от 0,8 до 6 мм^2 , или 1:7) [12].

Величина ДЗН не зависит от возраста (исключая период от 3 до 10 лет) [1]. Вертикальный диаметр диска в среднем на 7—10% больше, чем горизонтальный [16]. Важное значение имеет форма ДЗН, так как она определяет расстояние от края диска до сосудистой воронки на нем. Отношение минимального диаметра к максимальному в здоровых глазах колеблется в пределах 0,64—0,98 [17].

Результаты величин анатомо-топографических структур ДЗН, а также статистическая значимость их различий в сравнении с глазами контрольной группы представлены в табл. 2 и 3. При подозрении на глаукому на уровне тенденции статистической значимости был показатель диаметра экскавации ($P=0,087$) и значимым — площадь НРП ($P=0,014$). При развитой и более продвинутых стадиях ПОУГ значимо изменялись все анализируемые показатели ($P<0,001$). Анализ отношения площади экскавации к площади диска (Э/Д) при начальной стадии заболевания подтвердил установленную ранее статистическую значимость этого показателя по вертикали [18].

Н. Quigley полагает, что при расширении экскавации и увеличении Э/Д от 0,4 до 0,7 теряется около 700 000 аксонов, что составляет примерно 30% от имеющихся [19]. По данным Н. Quigley, для здоровых взрослых европейцев отношение диаметра экскавации к диаметру диска составляет 0,4. Данное утверждение не может быть принято за истину у жителей Беларуси, поскольку данный показатель у лиц контрольной груп-

пы составлял в среднем 0,27—0,28, при начальной глаукоме — в среднем 0,29—0,32. Вышеуказанное значение в 0,4 достигалось только при II стадии ПОУГ с увеличением при прогрессировании заболевания (рис. 1). Приступая к оценке экскавации, во внимание принимали тот факт, что кроме концентричного ее расположения существует эксцентричный. При этом втором типе экскавации проще судить не по величине Э/Д, а по площади атрофической экскавации, занимаемой ею. В данной ситуации метод ОКТ приобретал особую важность и незаменимость.

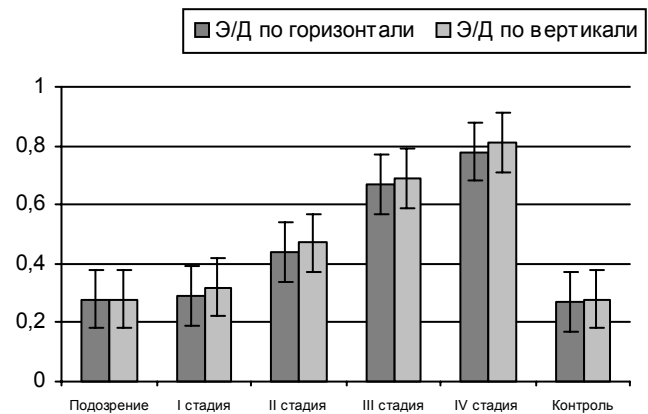


Рис. 1. Отношение диаметра экскавации к диаметру ДЗН при глаукоме

Экскавация имела индивидуальную изменчивость. В глазах лиц контрольной группы размеры ДЗН и экскавация находились в прямой корреляционной зависимости. Показатели Э/Д в маленьких ДЗН малы, а в больших — велики. Таким образом, не стоит ставить диагноз глаукомы при больших физиологических экскавациях в больших ДЗН, равно как следует быть бдительным при обследовании больных с высоким внутриглазным давлением (ВГД) и маленьким ДЗН, когда определяются низкие показатели Э/Д.

Экскавация в глазах без заболевания и при подозрении на глаукому имела форму горизонтального овала с преобладанием горизонтального диаметра над вертикальным в среднем на 7,7% (от 5,2 до 12,3%). Комбинация горизонтально-овальной формы экскавации с вертикально-овальной формой диска объясняла конфигурацию неврального ободка в этой группе — наиболее широкий снизу и сверху и наиболее узкий с височной и носовой стороны.

При подозрении на глаукому помимо морфометрических характеристик обращали внимание на характер темпорального края экскавации (пологий, крутой или подрывтый). Чем глубже экскавация и чем круче ее височный край, тем больше вероятность глаукомы.

Характеристика неврального ободка имеет первостепенное значение в ранней диагностике глаукомы, особенно при повышении ВГД и отсутствии дефектов в полях зрения. Видимо, именно этот показатель наиболее точно отражает состояние ганглиозных клеток, формирующих ДЗН.

В данном исследовании в глазах без заболевания установлена характерная вертикально-овальная форма самого ДЗН и горизонтально-овальная форма экскавации. Наиболее широким невральным ободком был в нижнем (inferior) отделе ДЗН, превосходя таковой в верхнем (superior) отделе. Далее следовала назальная (nasal) часть и, наконец, темпоральная (temporal) часть диска. Таким образом, к форме невального ободка применительно правило ISNT [16, 20]. Физиологическая форма ободка определяется диаметром ретинальных артериол, которые значительно шире в нижнетемпоральном секторе, плотностью расположения пучков нервных волокон и строением решетчатой мембраны склеры, наименьшее количество соединительной ткани в которой содержится именно в нижнем и верхнем отделе по сравнению с назальной и темпоральной зоной [6].

При глаукоме зафиксирована потеря нервной ткани во всех секторах невального ободка, однако преимущественная локализация этих дефектов зависела от стадии заболевания. Так, при начальной стадии ПОУГ в большей степени страдали нижнетемпоральные и верхнетемпоральные сектора. При II стадии потеря нервной ткани обнаружена в горизонтально-темпоральном отделе. При III стадии глаукомы невальный ободок фиксировался главным образом в назальном отделе, причем преимущественно в верхненазальном. При терминальной стадии заболевания остатки ободка чаще находили в верхненазальном секторе. Примеры интерактивных схем ДЗН при различных стадиях ПОУГ методом ОКТ показаны на рис. 2. Эта последовательность повреждения ткани ДЗН по секторам (нижнетемпоральный — верхнетемпоральный — горизонтально-темпоральный — нижненазальный — верхненазальный) коррелировала с наличием дефектов в полях зрения. Так, при начальной стадии ПОУГ скотомы появлялись в верхненазальном секторе, а при терминальной — сохранялись островки зрения в нижневисочном отделе. Это означает, что для ранней диагностики глаукомы необходимо особенно тщательное исследование нижнетемпорального и верхнетемпорального отдела невального ободка.

Было замечено, что в ряде глаз на сканах ОКТ НРП имел неправильную форму, причем как при различных

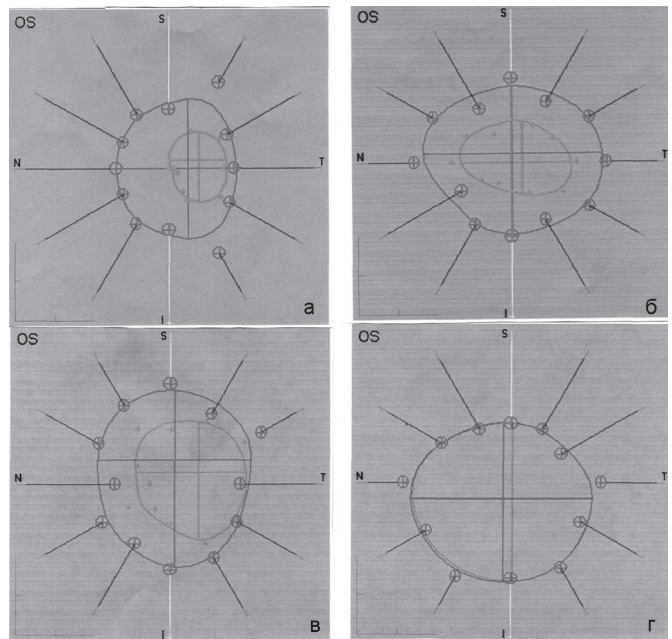


Рис. 2. Интерактивные схемы ДЗН при глаукоме (левые глаза, метод ОКТ): а — I стадия; б — II стадия; в — III стадия; г — IV стадия

стадиях глаукомы, так и в глазах контрольной группы. При офтальмоскопии у этих пациентов визуализированы особенности анатомического строения сосудистой воронки. Таким образом, во всех случаях, когда выявляется необычная конфигурация НРП, следует обращать внимание на месторасположение сосудистого пучка и форму ДЗН. Известно, что чем больше расстояние от выхода сосудистого пучка до края диска, тем более выражена перипапиллярная атрофия при глаукоме по сравнению с нормой [21].

Интересно, что по данным ОКТ морфометрически площадь НРП и площадь экскавации при далеко зашедшей стадии глаукомы в среднем были практически равны, хотя по глазомерной оценке ожидалось, что это соотношение должно значительно сдвигаться в сторону экскавации (рис. 3).

Углубленное комплексное обследование группы лиц с подозрением на глаукому при проведении разгрузочной пробы позволило выявить патогномичные для

Таблица 2

Планметрические и морфометрические показатели анато-топографических структур ДЗН при глаукоме по данным ОКТ

Показатель	ПОУГ				Подозрение на глаукому	Контрольная группа
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия		
Отношение Э/Д по горизонтали	0,29±0,11	0,44±0,13*	0,67±0,18*	0,78±0,13*	0,28±0,12	0,27±0,06
Отношение Э/Д по вертикали	0,32±0,09*	0,47±0,11*	0,69±0,20*	0,81±0,19*	0,28±0,12	0,28±0,11
Объем экскавации, мм ³	0,27±0,10*	0,34±0,14*	1,01±0,21*	2,75±0,31*	0,23±0,05	0,21±0,15
Диаметр экскавации, мм	0,42±0,18	0,66±0,20*	1,48±0,22*	1,97±0,22*	0,41±0,11	0,39±0,02
Площадь экскавации, мм ²	0,55±0,13*	0,91±0,12*	1,30±0,19*	3,01±0,42*	0,21±0,05	0,19±0,04
Площадь НРП, мм ²	2,32±0,14*	2,10±0,14*	1,59±0,34*	0,26±0,25*	2,69±0,12*	2,80±0,30
Объем НРП, мм ³	0,39±0,29*	0,37±0,11*	0,27±0,07*	0,11±0,01*	0,62±0,07	0,61±0,18
Количество глаз	98	98	62	19	96	50

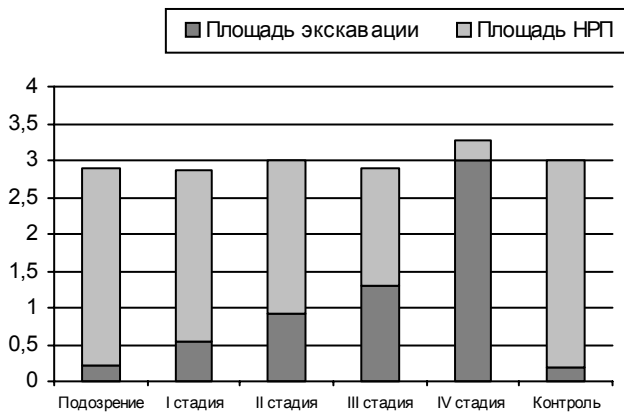


Рис. 3. Процентное соотношение площади экскавации и НРП в ДЗН при глаукоме

преглаукомы и начальной глаукомы динамические изменения ДЗН и определить их средние цифровые значения. Разгрузка дренажной системы глаза позволила дифференцировать начальные проявления глаукомной нейрооптикопатии. При инстилляции в конъюнктивальную полость комбинированного гипотензивного препарата из-за уменьшения продукции водянистой влаги и улучшения ее оттока происходило уменьшение глубины передней камеры, хрусталик отходил от передней порции волокон ресничного пояса, уменьшалось давление на поверхность передней гиалоидной мембраны. В результате этого снижалось давление в несжимаемом стекловидном теле. Ввиду того, что при глаукоме прочностные характеристики решетчатой пластинки склеры снижены, уменьшение давления в стекловидном теле приводило к динамическим изменениям анатомо-топографических структур ДЗН — диаметра и площади экскавации, отношения площади экскавации к площади ДЗН, площади и объема НРП. Получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента № а20090294. Более подробно, с описанием методики и клиническими примерами, способ диагностики преглаукомы и начальной стадии глаукомы на основе динамики анатомо-топографических структур ДЗН при разгрузке дренажной

системы глаза будет освещен в отдельной публикации.

Таким образом, определение изменений ДЗН достаточно информативно в диагностике глаукомы. Изображение — это важная часть в постановке диагноза, документально подтверждающая стадию заболевания и глаукомное повреждение или прогрессирование. Одно из основных преимуществ диагностических приборов заключается в том, что они предоставляют возможность документировать состояние зрительного нерва, а результаты измерений легко интерпретируются и воспроизводятся.

Выводы

1. Площадь диска зрительного нерва по данным оптической когерентной томографии во всех группах обследованных при варьировании рефракции до $\pm 4,0$ дптр статистически значимо не отличалась от глаз таковой в контрольной группе и составила в среднем $3,12 \pm 0,17$ мм².

2. В глазах контрольной группы размеры ДЗН и экскавации находились в прямой корреляционной зависимости. Таким образом, не стоит ставить диагноз глаукомы при больших физиологических экскавациях в больших ДЗН, равно как следует быть бдительным при обследовании больных с высоким внутриглазным давлением и маленьким ДЗН, когда определяются низкие показатели отношения площади экскавации к площади диска.

3. При подозрении на глаукому на уровне тенденции статистической значимости была величина диаметра экскавации ($P=0,087$) и значимой — площадь нейроретинального пояса ($P=0,014$). В группе пациентов с начальной стадией заболевания значимо изменялись объем и площадь экскавации, отношение Э/Д по вертикали, а также объем и площадь нейроретинального пояса. При развитой и более продвинутых стадиях ПОУГ значимо изменялись все вышеперечисленные показатели ($P<0,001$).

4. Последовательность повреждения ткани ДЗН по секторам (нижнетемпоральный — верхнетемпоральный — горизонтально-темпоральный — нижненазальный — верхненазальный) коррелировала с наличием дефек-

Таблица 3

Статистическая значимость различий анатомо-топографических структур ДЗН в сравнении с таковыми в контрольной группе (Mann—Whitney)

Показатель	ПОУГ								Подозрение на глаукому	
	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия		z	P
	z	P	z	P	z	P	z	P		
Отношение Э/Д по горизонтали	-1,43	0,155	-10,87	<0,001	-16,40	<0,001	-16,45	<0,001	-0,67	0,503
Отношение Э/Д по вертикали	-2,22	0,028	-9,94	<0,001	-13,77	<0,001	-11,90	<0,001	0,00	1,000
Объем экскавации, мм ³	-2,55	0,012	-6,18	<0,001	-23,48	<0,001	-35,60	<0,001	-0,92	0,361
Диаметр экскавации, мм	-1,63	0,106	-13,24	<0,001	-48,78	<0,001	-31,26	<0,001	-1,73	0,087
Площадь экскавации, мм ²	-25,18	<0,001	-53,82	<0,001	-44,79	<0,001	-29,22	<0,001	-1,31	0,192
Площадь НРП, мм ²	10,73	<0,001	15,65	<0,001	19,99	<0,001	32,99	<0,001	2,49	0,014
Объем НРП, мм ³	5,67	<0,001	-9,36	<0,001	20,03	<0,001	23,48	<0,001	-0,38	0,706

тов в полях зрения. Так, при начальной стадии ПОУГ скотомы появлялись в верхненазальном секторе, а при терминальной глаукоме сохранялись островки зрения в нижневисочном отделе. Это означает, что для ранней диагностики глаукомы необходимо особенно тщательное исследование нижнетемпорального и верхнетемпорального отдела невральнго ободка.

5. Проведенное исследование позволило предложить способ диагностики начальной стадии ПОУГ на основе динамики анатомо-топографических изменений ДЗН при разгрузке дренажной системы глаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирич Т. А. Первичная открытоугольная глаукома (современный взгляд на этиопатогенез, клинику и лечение).— Минск, 2007.
2. Бирюков Ф. И. Современные методы медицинской реабилитации при патологии органа зрения.— Мозырь, 2001.— С. 3—10.
3. Имшенецкая Т. А., Вашкевич Г. В. // Рецепт.— 2009.— № 2.— С. 173—176.
4. Краморева Л. И., Рожко Ю. И., Магонова С. А. // Изобретатель.— 2009.— № 3.— С. 19—21.
5. Малиновский Г. Ф. // Наука и инновации.— 2009.— № 5.— С. 36—37.
6. Марченко Л. Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва.— Минск, 2003.
7. Марченко Л. Н., Рожко Ю. И. // Клинич. офтальмология.— 2008.— Т. 9, № 4.— С. 125—127.
8. Морхат В. И., Королькова Н. К., Приступа В. В. // Бел. офтальмол. журн.— 2005.— № 1.— С. 38—44.
9. Нестеров А. П. // Материалы IV съезда офтальмологов СССР.— М., 1973.— Т. II.— С. 123—127.
10. Позняк Н. И., Тоболевич Ю. С., Позняк С. Н. и др. // Бел. офтальмол. журн.— 2002.— № 1.— С. 3—7.
11. Руководство пользователя Zeiss OCT3. PN 52826—1 DTHCBZA 1/02.
12. Shields M. B. // Curr. Opin. Ophthalmol.— 2008.— Vol. 19.— P. 85—88.
13. Kim T. W., Hwang J. M. // J. Glaucoma.— 2007.— Vol. 16.— P. 655—658.
14. Lalezaty M. et al. // Am. J. Ophthalmol.— 2006.— Vol. 142.—

- P. 576—582.
15. Hougaard J. L. et al. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.— 2006.— Vol. 244.— P. 1607—1614.
16. Hwang J. M. et al. // J. Glaucoma.— 2006.— Vol. 15.— P. 223—228.
17. Sihita R. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.— 2006.— Vol. 47.— P. 2006—2010.
18. Рожко Ю. И., Бобр Т. В. // Здоровоохранение.— 2008.— № 10.— С. 9—12.
19. Quigley H. A., Broman A. T. // Br. J. Ophthalmol.— 2006.— Vol. 90.— P. 262—267.
20. Oddone F. // Asian J. Ophthalmol.— 2008.— Vol. 10.— P. 147—149.
21. Nouri-Mahdavi K. et al. // J. Glaucoma.— 2008.— Vol. 17.— P. 183—188.

Поступила 04.08.09.

ANATOMIC AND TOPOGRAPHIC CHANGES IN VISUAL NERVE DISK UNDER GLAUCOMA

L. N. Marchenko, Yu. I. Rozhko

Objective. Determination of the diagnostic significance of the anatomic and topographic structures changes in visual nerve disk (VND) under primary open-angle glaucoma (POAG).

Material and methods. Two hundred and forty eight patients (457 eyes) with POAG and suspected for glaucoma aged 38 to 86 were examined. The control group consisted of 25 patients (50 eyes) comparable by sex and age lacking anamnesis for glaucoma. The ophthalmologic examination was performed in accordance with the protocol developed, the optic coherent tomography was performed applying the device Stratus OCT-3000.

Results. It was determined that the VND square in each group at refraction to ± 4.0 D did not differ significantly from that in the control group. The VND size and excavation correlation was direct for the control eyes. In case of POAG stage I the volume and the excavation and the neuroretinal belt (NRB) square, the excavation square and the VND square ratio (E/D) by the vertical changed reliably. In case of POAG stage II-IV the excavation diameter and the E/D value by the horizon increased as well. In case glaucoma was suspected the excavation diameter increased and the NRB square reduced. It was shown that the sequence of the VND sectors damages correlated with the visual fields defects.

Conclusion. The study performed allow offer a method for diagnosis of the POAG initial stage basing on the anatomic and topographic changes in VND under unloading the eye drainage system.

Key words: glaucoma, visual nerve disk, excavation, neuroretinal belt, optic coherent tomography.

Медицинская литература России

- Королева И. В. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых: Электродное протезирование слуха.— СПб., 2009.
- Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике.— М., 2010.
- Лучевая диагностика: Учебник для вузов: Т. 1 / Под ред. Г. Е. Труфанова.— М., 2009.
- Лядов К. В., Шаповаленко Т. В., Беганова Т. В. Научно-методологические подходы к организации работы центров восстановительной медицины и медицинской реабилитации.— М., 2009.
- Майский В. В. Элементарная фармакология: Учеб. пособие.— М., 2009.
- Макарова Г. А. Спортивная медицина: Учебник для вузов.— М., 2009.
- Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология: Клинич. лекции.— М., 2010.
- Морган М. Б., Смоллер Б. Р., Сомач С. К. Атлас смертельных кожных болезней.— М., 2010.
- Мочекаменная болезнь: Современ. методы диагностики / Под ред. Ю. Г. Аляева.— М., 2010.
- Муляр А. Г., Бунятыян Н. Д., Саядян Х. С. Фармакология: Учебник.— М., 2010.
- Мустафина И. В. Щитовидная железа: Лечение и профилактика.— М., 2009.



Л. И. ЯСИНСКАЯ, А. А. АСТАПОВ,
Н. В. ГОЛОБОРОДЬКО

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования,
Белорусский государственный медицинский университет

Цель. Определить клинические и лабораторные особенности энтеровирусных энцефалитов у детей для совершенствования ранней диагностики болезни.

Материал и методы. Обследовано 109 детей в возрасте от 1 года до 16 лет (63 девочки и 46 мальчиков). Диагноз энцефалита устанавливали на основании наличия неврологических симптомов, зарегистрированных при проведении энцефалографии, компьютерного/магниторезонансного исследования.

Результаты. Энтеровирусные энцефалиты чаще выявлялись у детей в возрастной группе 6—10 лет (65,1%), реже — 1—3 лет (19,3%) и 11—16 лет (15,6%). Были установлены клинические особенности, ликворологические показатели, гематологические изменения, характерные для энтеровирусного энцефалита.

Заключение. При постановке диагноза энтеровирусного энцефалита важно учитывать неврологические проявления, изменения в цереброспинальной жидкости, показатели крови. Диагностика энтеровирусного энцефалита должна быть комплексной и дифференциальной в зависимости от длительности заболевания к моменту обследования.

Ключевые слова: энтеровирусный энцефалит, неврологические проявления, ликворологические показатели, изменения в крови.

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) остается важной медицинской и социальной проблемой в связи с тем, что в патологический процесс вовлекаются в основном дети [2, 5, 6, 8]. Несмотря на то, что заболевание может протекать в различных клинических формах, однако наиболее часто происходит поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде серозного менингита, а также в последнее время нередко регистрируются энцефалиты и менингоэнцефалиты [1, 3, 6, 7, 9]. Так, во время подъема заболеваемости ЭВИ в Минске в 2003 г. у 8,1% госпитализированных детей были зарегистрированы формы с поражением вещества головного мозга [1, 7]. Поэтому весьма актуальна ранняя клиническая и этиологическая диагностика церебральных нарушений, которая помогает практическому врачу поставить диагноз в самом начале заболевания.

Цель настоящей работы — установить клинические и лабораторные особенности энтеровирусных энцефалитов у детей для совершенствования ранней диагностики болезни.

Материал и методы

Обследовано 109 детей в возрасте от 1 года до 16 лет (63 девочки и 46 мальчиков), госпитализированных

в Городскую детскую инфекционную клиническую больницу Минска в июле—октябре 2003 г.

Диагноз энцефалита устанавливали на основании наличия стойкой неврологической симптоматики, регистрируемой по совокупности клинических и инструментальных данных (электроэнцефалография, КТ/МРТ).

Этиологию энцефалитов подтверждали комплексом серологических и молекулярно-биологических методов исследования: выявлением РНК энтеровирусов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью метода ПЦР, определением антиэнтеровирусных антител IgM в ЦСЖ и в сыворотке крови методом ИФА, выявлением антигена энтеровируса (ЭВ) в кале методом ИФА (табл.). Наблюдаемые дети были обследованы с использованием всех четырех перечисленных методов.

Диагностическая значимость лабораторных тестов для подтверждения ЭВИ

Материал для исследования	Лабораторный тест	Метод определения	Диагностическая значимость
Кровь/ ЦСЖ	IgM к ЭВ	ИФА	Наличие острой инфекции
	Антиген ЭВ	ИФА	
	РНК ЭВ	ПЦР	
Кал	Антиген ЭВ	ИФА	Носительство ЭВ (здоровое / реконвалесцентное) или наличие острой инфекции
	РНК ЭВ	ПЦР	

Исследование клинического материала проводили на базе НИИЭМ и ГДИКБ.

Для определения РНК ЭВ методом ПЦР использовали тест-систему «Амплисенс» (Россия); для определения IgM к ЭВ методом ИФА — «Тест-систему иммуноферментную для выявления антител класса М к энтеровирусам» (НИИЭМ, Республика Беларусь).

Выделенные ЭВ относились к серотипам ЕСНО 6, ЕСНО 30 и Коксаки В5.

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средних значений (медиана и квартили) и использованием методов аналитической статистики (значимость различий по Манну—Уитни, хи-квадрат, ранговая корреляция Спирмена, анализ выживаемости Каплана—Майера и значимость различий по Коксу—Ментелу); для расчета применен пакет STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Клинические особенности ЭВ-энцефалитов. ЭВ-энцефалиты чаще выявлялись у детей в возрастной группе 6—10 лет (65,1%), реже — 1—3 лет (19,3%) и 11—16 лет (15,6%). Возраст детей в определенной мере определял тип поражения ЦНС энтеровирусом: энцефалиты чаще, чем менингиты, регистрировались у более младших детей (средний возраст составлял соответственно 6 (4—9) лет и 8 (5—11) лет, $P < 0,05$).

Во всех случаях отмечалось острое начало заболевания. Большинство детей (72,5%) поступало в стационар в первые два дня болезни; на 3—5-е сутки было госпитализировано 17,4% пациентов; 10,1% детей поступило спустя более 5 сут от начала болезни, когда очаговая неврологическая симптоматика появлялась позже на фоне имеющихся общемозгового и менингеального синдромов.

Состояние при госпитализации оценивалось как тяжелое (77,1%), реже — средней тяжести (22,9%), но по мере развития патологического процесса отмечалось утяжеление состояния ребенка.

В первые 3 сут болезни большинство (78,9%) детей имели характерный внешний вид: яркая гиперемия щек, бледность носогубного треугольника, инъектированность склер, а также вялость и гиподинамия, не соответствующие тяжести состояния. Эти признаки должны настоятельно призвать врача в плане развития ЭВИ.

Церебральные нарушения у половины детей (50,5%) сочетались с другими проявлениями ЭВИ: с синдромом миокардита — у 14,7%, с везикулярным фарингитом — у 9,2%, с гепатитом — у 9,2%, с энтеритом — у 6,4%, с эпидемической миалгией — у 1,8%, с экзантемой — у 0,9%. У 8,3% детей отмечалось вовлечение в патологический процесс более двух систем.

Волнообразное течение заболевания отмечалось у трети детей (33,9%). Повторные температурные «волны» возникали в среднем на 5—7-е сутки болезни, были не такими высокими, как при первичных волнах (38,0 (37,6—38,2)°С против 38,2 (38,1—38,3)°С), сопровождалась вовлечением в процесс внутренних органов (в 43,2% случаев) или ЦНС (в 56,8% случаев).

Очаговая неврологическая симптоматика при энцефалитах регистрировалась постоянно у всех детей, была стойкой, сохранялась свыше 3 сут и, хотя имела тенденцию к обратному развитию, у 92,7% наблюдалась на момент выписки. На основании превалирующей очаговой симптоматики выделяли 4 неврологических синдрома: наиболее часто определялся стволово-мозжечковый (48,6%), выявлялся синдром пирамидных нарушений (28,5%), мозжечковый (15,6%) и стволовой (7,3%).

В группе детей с менингитом неврологическая симптоматика выявлялась реже (у 27,9%, $P < 0,05$), была рассеянной и непродолжительной. Длительность сохранения очаговой симптоматики являлась одним из критериев диагностики синдрома энцефалита.

Более тяжелое клиническое течение у детей с энцефалитами было сопряжено с более длительным пребыванием детей в стационаре (18 (16—23) койко-дней против 14 (13—18) койко-дней при менингитах, $P < 0,05$), что определяет в том числе и экономическую значимость заболевания.

Ликворологические данные при ЭВ-энцефалитах и менингоэнцефалитах. Повышенный плеоцитоз в ЦСЖ (свыше $10 \times 10^6/\text{л}$) отмечался у 74,3% детей с ЭВ-энцефалитами, в среднем составляя $83 (31—148) \times 10^6/\text{л}$. Причем двузначные показатели цитоза ($11—99 \times 10^6/\text{л}$) установлены у 44,1% детей, трехзначные (свыше $100 \times 10^6/\text{л}$) — у 30,2% пациентов.

Выявлена динамика изменения клеточного состава ЦСЖ при ЭВ-менингоэнцефалитах: доля нейтрофилов

была более высокой в начале заболевания, затем снижалась, и плеоцитоз в ЦСЖ становился лимфоцитарным в среднем на 3-и сутки заболевания. Этот факт отражает динамику развития инфекционного процесса, когда в начале развивается неспецифический иммунный ответ на внедрение возбудителя с макрофагально-нейтрофильной реакцией, а в последующем запускается специфический иммунный ответ с активацией Т- и В-клеточного лимфоцитарного звена [3, 5, 8].

Выявлена прямая умеренная связь между уровнем плеоцитоза в ЦСЖ и его клеточным составом: нейтрофильный состав характерен для более высоких цитозов ($R=0,43$, $P < 0,05$). По литературным данным, при длительном сохранении нейтрофильного плеоцитоза наблюдается более тяжелое течение заболевания и менее благоприятный прогноз [3, 8].

При ЭВ-энцефалитах определялся значимо более высокий уровень глюкозы в ликворе в сравнении с таковым при ЭВ-менингитах (6,0 (5,6—6,4) ммоль/л, $P < 0,05$) и более высокое значение коэффициента проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для глюкозы (1,5 (1,3—1,6), $P < 0,05$), что свидетельствует о формировании патологических механизмов вовлечения вещества головного мозга при ЭВИ путем нарушения центральной регуляции углеводного обмена, поступления глюкозы из патологически измененной ткани мозга, а также нарушения проницаемости ГЭБ, циркуляции ликвора и крови [4].

Уровни белка и хлоридов в ЦСЖ при ЭВ-энцефалитах значимо не отличались от таковых при ЭВ-менингитах, составляя 0,13 (0,08—0,17) г/л и 113 (112—114) ммоль/л соответственно.

Гематологические изменения при ЭВ-энцефалитах и менингоэнцефалитах. Изменения в гемограмме у детей с ЭВ-энцефалитами характеризовались лейкоцитозом ($12,6 (11,9—13,3) \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилией ($9,3 (8,4—9,7) \times 10^9/\text{л}$). При биохимическом исследовании крови отмечено повышение уровней островоспалительных белков крови — СРБ (12 (6—16) ЕД/л) и серомукоида (0,23 (0,17—0,32) ед.). Воспалительные изменения у детей с ЭВ-энцефалитами были значимо более выраженными, чем при ЭВ-менингитах, однако типичными для ЭВИ [2, 3, 5, 8].

Описанные гематологические изменения в сочетании с наличием смешанного либо нейтрофильного плеоцитоза в ЦСЖ существенно затрудняли диагностику вирусного поражения головного мозга, так как не исключали наличия бактериальной инфекции, особенно в условиях отсутствия эпидемического подъема заболеваемости ЭВИ (при спорадических случаях и в начальном периоде подъема). Поэтому параллельно проводили обследование всех детей с ЭВ-менингоэнцефалитами на возбудители гнойных менингитов. Результаты обследования у всех детей оказались отрицательными, при динамическом наблюдении диагнозов вирусного поражения головного мозга не вызывал сомнений.

Этиологическая диагностика ЭВ-энцефалитов. Наиболее значимым в верификации вирусного поражения головного мозга является метод ПЦР, свидетельствующий о наличии в стерильных средах генетического материала вируса [9, 10].

РНК ЭВ в ЦСЖ у детей с ЭВ-энцефалитом практически постоянно выявлялась в первые 3 сут заболевания — в период максимального размножения ЭВ в ЦНС (диагностическая чувствительность 96,1%). Начиная с 4-х суток болезни вероятность выявления РНК ЭВ в ЦСЖ значительно снижалась, и после 7-го дня болезни положительный результат отмечался в 30,0% случаев ($P < 0,05$, рис.).

Антитела IgM к ЭВ отсутствовали в начале болезни и впервые появлялись в ЦСЖ на 6 (5—8)-й день, в крови — на 8 (7—10)-й день заболевания.

Более раннее появление антител в ЦСЖ по сравнению с кровью (Cox—Mantel Test, $P < 0,05$) отражает тот факт, что интратекальный синтез антител при ЭВ-поражениях ЦНС опережает их системную выработку [3, 5].

Поскольку в первые дни болезни синтеза IgM к ЭВ еще не происходит, то и определять их следует начиная не ранее 5-х суток болезни в ЦСЖ и 7-х суток болезни в крови. При более раннем заборе материала диагностическая ценность теста низка.

Таким образом, анализ частоты выявления этиологических маркеров ЭВИ в стерильных средах (кровь и ЦСЖ) показал, что необходим дифференцированный подход в выборе теста в зависимости от периода болезни.

Обнаружение антигена ЭВ в кале, хоть и не имело значимой диагностической ценности, отмечалось у большинства пациентов с ЭВ-поражением ЦНС (65,8%).

Выводы

1. При клинической диагностике ЭВ-энцефалитов необходимо учитывать следующие особенности:

— характерное острое течение с наличием общеинфекционных, общемозговых, менингеальных и очаговых нарушений;

— очаговые проявления в виде развития стволосомозжечкового (48,6%), пирамидного (28,5%), мозжечкового (15,6%) или стволосомозжечкового (7,3%) синдрома;

— вовлечение в большинстве случаев в патологический процесс мозговых оболочек (74,3%);

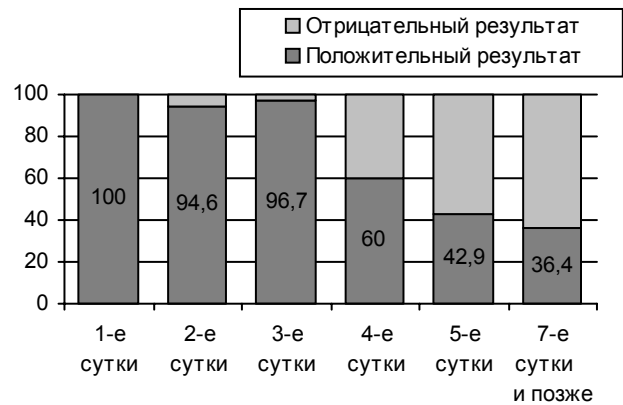
— характерная динамика изменения клеточного состава ЦСЖ при ЭВ-менингоэнцефалитах со сменой нейтрофильного цитоза на лимфоцитарный на 3-и сутки заболевания ($P < 0,05$);

— необходимость дифференциальной диагностики с гнойным менингоэнцефалитом в связи с наличием умеренного лейкоцитоза с нейтрофилиезом, повышением уровня СРБ и серомукоида в крови, определением смешанного или нейтрофильного плеоцитоза в ЦСЖ (при проведении люмбальной пункции в первые 3 сут болезни);

— характерное частое сочетание ЭВ-энцефалитов с другими клиническими проявлениями ЭВИ (миокардит, везикулярный фарингит, гепатит, энтерит, эпидемическая экзантема).

2. Этиологическая диагностика ЭВ-энцефалитов должна быть:

— комплексной — следует одновременно проводить исследование как прямыми методами (определение антигена ЭВ методом ИФА или РНК ЭВ методом ПЦР в крови и ЦСЖ), так и непрямые методы (определение IgM к ЭВ методом ИФА в крови и ЦСЖ);



Частота выявления РНК ЭВ в ликворе у детей с ЭВ-энцефалитами

— дифференцированной в зависимости от дня болезни — РНК ЭВ в ЦСЖ следует определять в первые 3 сут болезни, IgM к ЭВ в ЦСЖ — начиная с 5-х суток болезни, IgM к ЭВ в крови — с 7-х суток.

Определение антигена ЭВ методом ИФА в кале не имеет диагностической значимости, так как может отражать в том числе здоровое/реконвалесцентное носительство ЭВ в кишечнике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амвросьева Т. В., Поклонская Н. В., Богош З. Ф. и др. // Журн. микробиологии. — 2005. — № 2. — С. 20—24.
2. Зубрицкий П. К., Астапов А. А., Житкевич В. И., Куксовский В. П. Энтеровирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, реабилитация и диспансеризация: Метод. рекомендации — Минск, 1998.
3. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб., 2003.
4. Макаров А. Ю. Клиническая ликворология. — Л., 1984.
5. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. — М., 2004.
6. Фисенко Е. Г., Амвросьева Т. В., Поклонская Н. В., Безручко А. А. // Мед. панорама. — 2008. — № 4. — С. 22—24.
7. Amvrosieva T. V., Paklonskaya N. Y., Biazrucha A. A., et al. // Centr. Eur. J. Public. Health. — 2006. — Vol. 14. — P. 67—73.
8. Chen Z. B., Fan X. W., Dong Y. S., et al. // Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi. — 2003. — Vol. 41, № 3. — P. 199—202.
9. Chonmaitree T., Baldwin C. D., Lucia H. L. // Clin. Microbiol. Rev. — 1989. — Vol. 2, № 1. — P. 1—14.
10. Guney C., Ozkaya E., Yapar M., et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 47, № 4. — P. 557—562.

Поступила 14.07.09.

CLINICO-LABORATORY DIAGNOSIS OF ENTEROVIRAL ENCEPHALITIS

L. I. Yasinskaya, A. A. Astapov, N. V. Goloborodko

Objective. To determine the enteroviral encephalitis various forms clinical and laboratory characteristics in children for improving the disease early diagnosis.

Material and methods. One hundred and nine children aged one year to sixteen (63 girls and 46 boys) were examined. The disease was diagnosed basing on the neurological symptoms presence registered while performing electroencephalography, computer/magnet resonance studies.

Results. Enteroviral encephalitis was shown to be registered oftener in children aged 6—10 (65.1%), less often in children aged 1—3 (19.3%) and 11—16 (15.6%). The enteroviral encephalitis clinical features, liquor characteristics, hematological changes were determined.

Conclusion. For diagnosing enteroviral encephalitis it is very important to consider the neurological signs, the cerebrospinal liquid changes, blood characteristics. The enteroviral encephalitis diagnosis should complex and differentiated depending on the disease duration by the examination term.

Key words: enteroviral encephalitis, neurological symptoms, liquor characteristics, hematological changes.



ПАМЯТИ

ЛЮДМИЛЫ ГРИГОРЬЕВНЫ БОРТКЕВИЧ (1940—2006)



Людмила Григорьевна Борткевич родилась 29 марта 1940 г. Детство и юность проходили в деревне в трудные для страны военные и послевоенные годы в условиях недоедания и страха. Ей пришлось ощутить все тяготы послевоенных лет.

Окончив в 1956 г. среднюю школу № 32 г. Минска, Людмила Григорьевна поступила в Минский медицинский институт. Уже в студенческие годы ее широкая и добрая душа, коммуникабельность и талант организатора вызывали уважение и любовь в коллективе. На всех мероприятиях, в походах Людмила Григорьевна неизменно была душой общества и бесспорным лидером.

В 1962 г. после завершения обучения в медицинском институте с красным дипломом Людмила Григо-

рьевна была назначена ассистентом кафедры микробиологии в родном институте. В 1969 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Имунохимическая и биологическая характеристика клеток и антигенов клещей склеромы» по специальности микробиология, а в 1973 г. ей присвоено ученое звание доцента. Вместе с сотрудниками кафедры и студентами она разрабатывала вопросы инфекционной иммунологии, оценки иммунного статуса в норме и при патологии, а в 1973 г. ей было присвоено ученое звание доцента.

Людмилу Григорьевну привлекала не только педагогическая, но и исследовательская работа. В 1986 г. Л. Г. Борткевич избрана по конкурсу в сектор геронтологии АН БССР — лабораторию биохимических исследований на должность старшего научного сотрудника, затем переведена на должность ведущего научного сотрудника лаборатории биохимии Института радиологии АН БССР. Под ее руководством в течение 10 лет проводилась научно-исследовательская работа в Чернобыльской зоне.

С 1996 г. Людмила Григорьевна работала на должности доцента кафедры патологии и иммунологии в Международном государственном экологическом университете им. А. Д. Сахарова, с 2000 г. являлась координатором медико-экологических программ в ОО «Белорусский Зеленый Крест».

Этот период жизни Людмилы Григорьевны был ознаменован становлением ее как ученого — практика, разработчика новых методик и направлений в клинической иммунологии и экологии.

Людмила Григорьевна Борткевич является автором более 300 научных трудов. Под ее руководством защищено 5 кандидатских диссертаций. Являясь высокопрофессиональным ученым и педагогом, она никогда не отказывала в помощи врачам и научным сотрудникам, делилась своим мастерством и опытом, проявляла живой интерес к новым научным разработкам в области клинической аллергологии, иммунологии. Она не переставала интересоваться научными проблемами. Часто выступала на международных, национальных конгрессах, съездах и конференциях.

Умерла Л. Г. Борткевич после продолжительной болезни 23 февраля 2006 г.

В памяти многих ее коллег, учеников, соратников и друзей Людмила Григорьевна останется навсегда как бесконечно обаятельный человек, мудрый учитель и надежный друг.

Весть о кончине Людмилы Григорьевны Борткевич отозвалась скорбью родных, коллег, знакомых и многочисленных ее учеников.

Память о Людмиле Григорьевне навсегда останется в наших сердцах.

Коллеги, ученики