



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№9/2010

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:

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

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



Клиническая медицина

Матиевская Н. В., Прокопчик Н. И., Цыркунов В. М., Тищенко В. Н. Патоморфологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов	4
Шепелькевич А. П. Содержание витамина D у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа	8
Дудук С. Л. Клинико-нейровизуализационная характеристика сосудистой деменции	16
Почепень О. Н., Pisarchik A. N. Диагностическое и прогностическое значение вариабельности гликемического профиля у больных с тяжелой термической травмой	21
Сорока Н. Ф., Чиж А. К. Хламидийная инфекция как фактор риска развития амилоидоза почек при ревматоидном артрите	26

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Янковская Л. В., Кежун Е. Н., Караулько И. В., Богданович И. П., Кежун Л. В. Факторы риска развития остеопороза	32
--	----

Лекции и обзоры

Улезко Е. А., Гнедько Т. В., Талабаев М. В., Каленчик С. И., Корень А. П., Витушко А. Н. Перивентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных: диагностика и лечение	36
Игумнов С. А., Осипчик С. И. Экономическая эффективность мероприятий в области охраны психического здоровья	39

Обмен опытом

Лукьянов А. М., Хвойницкая С. В., Артамонова О. В. Эффективность местной терапии угревой болезни эритромицино-цинковым комплексом	43
Пономарев В. В., Михневич И. И. Эффективность локальной терапии артоксаном при миофасциальном болевом синдроме	49

В помощь практическому врачу

Льуговская А. В., Юдина Н. А. Клинико-лабораторные параметры хронического и агрессивного течения болезней периодонта	54
Кульпанович А. И., Кулак В. Д., Зубова Т. В., Наумчик И. В. Подходы к ранней клинической диагностике мукополисахаридоза III типа в Беларуси .	60
Мицура В. М., Сквиря И. М. Алгоритм диагностики алкогольной зависимости у пациентов с хроническими заболеваниями печени	65

История медицины

Абаев Ю. К. История болезни Н. И. Пирогова	70
Кульпанович О. А. Вклад врачей Беларуси в развитие системы последипломного образования России, СССР и Западной Европы (к 80-летию БелМАПО)	75

Юбилей

Владимир Александрович Катко (к 70-летию со дня рождения)	79
---	----

Clinical Medicine

Matsieuskaya N. V., Prokopchik N. I., Tsyrcunov V. M., Tishchenko V. N. Pathomorphological features of tuberculosis in HIV-infected patients	
Shepelkevich A. P. Vitamin D levels in patients with diabetes mellitus type 1	
Duduk S. L. Vascular dementia clinical and neurovisualization characteristics	
Pochepen O. N., Pisarchik A. N. Diagnostic and prognostic value of glycemic profile variability in patients with severe thermal trauma	
Soroka N. F., Tchizh A. K. <i>Chlamydia</i> infection as risk factor for renal amyloidosis under rheumatoid arthritis	

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Yankovskaya L. V., Kezhun E. N., Karaulko I. V., Bogdanovich I. P., Kezhun L. V. Risk factors for osteoporosis development	
---	--

Lectures and Reviews

Ulezko E. A., Gnedko T. V., Talabaev M. V., Kalenchik S. I., Koren A. P., Vitushko A. N. Periventricular hemorrhages in preterm newborns: diagnosis and management	
Igumnov S. A., Osipchik S. I. Economic efficiency of projects in area of mental health protection	

Sharing Experience

Lukiyanov A. M., Khvoynitskaya S. V., Artamonova O. V. Efficiency of acne local therapy applying zinc-erythromycin complex	
Ponomarev V. V., Mikhnevich I. I. Efficiency of arthoxane local therapy for myofascial pain syndrome	

Help to Practitioner

Lyugovskaya A. V., Yudina N. A. Clinical and laboratory features of periodontium disease chronic and aggressive course	
Kulpanovich A. I., Kulak V. D., Zubova T. V., Naumchik I. V. Approaches to early mucopolysaccharidosis type III clinical diagnosis in Belarus	
Mitsura V. M., Skvira I. M. Algorithm for diagnosing alcohol abuse in patients having chronic diseases of liver	

History of Medicine

Abayev Yu. K. History of N. I. Pirogov's disease	
Kulpanovich O. A. Belarus physicians contribution to development of system for postgraduate education in Russia, the USSR and Western Europe (to the 80th anniversary of BelMAPO)	

Anniversaries

Vladimir Aleksandrovich Katko (to the 70th anniversary)	
--	--

Дорогие коллеги!

В журнале «Здравоохранение» № 7 2010 г. и на сайте издания (www.zdrav.by) размещена анкета с предложением высказать свое мнение о нашей работе. Присланные письма, электронные сообщения, личные встречи с читателями свидетельствуют о проявленном интересе. Вам небезразлично, каким быть журналу «Здравоохранение». Полезным оказался ряд конструктивных пожеланий. Высказаны разные точки зрения. Многие из Вас положительно оценили издание, отмечая высокий уровень публикаций. В основном это научные работники и профессорско-преподавательский состав высших учебных медицинских заведений. Среди отзывов врачей — больше критических замечаний, мол, в журнале не всегда есть публикации, пригодные для использования в работе. Недовольство и замечания коллег понятны и справедливы. Да, материалов практической направленности в «Здравоохранении», к сожалению, недостаточно, тогда как поток научных статей не уменьшается — публикация в старейшем медицинском издании Беларуси всегда была престижной.

Большое проявляется в малом. Возьму на себя смелость предположить, что недостаточное число материалов для врачей отражает сложившуюся сегодня ситуацию. Наука и практическое здравоохранение существуют отчасти параллельно, не всегда идут в одном направлении, нередко научные разработки не реализуются на практике. Это подтвердилось на коллегии Министерства здравоохранения Республики Беларусь 26 мая 2010 г., где были высказаны критические замечания по поводу развития медицинской науки. Такое положение недопустимо. Как, впрочем, и высказывания вроде «в белорусских медицинских журналах читать нечего», которые позволил себе кто-то из профессоров. Но на вопрос «Что вы опубликовали за последние три года?» ответа так и не последовало. Увы, такое потребительское отношение не является редкостью.

Получение ученой степени и звания должно быть плацдармом для последующей реализации интеллекта, отдачи накопленных знаний и опыта в практическое здравоохранение, которое является конечной целью приложения медицинской науки. С сожалением приходится констатировать, что «научное творчество» после защиты диссертации нередко угасает. Есть научные сотрудники, преподаватели медицинских вузов, в том числе профессора, которые за 5 лет не опубликовали в медицинских журналах ни одной статьи. Уверен, к настоящему ученому это не относится. Результаты своих исследований, анализа и раздумий он всегда стремится донести до врача-практика, а через него — до пациента. Потому и обращаюсь к преподавателям и профессорам медицинских вузов, БелМАПО и сотрудникам РНПЦ. Поделитесь знаниями и опытом со своими коллегами — практическими врачами! Кто, как не Вы, обучающие студентов и врачей в системе последипломного образования, может это сделать?!

Журнал «Здравоохранение» ориентирован на врачей всех специальностей. Это обуславливает как сложность, так и преимущество. Сложность заключается в возросшей конкуренции — сегодня в республике более 30 медицинских журналов (большинство — специализированные), наблюдается отток статей в другие издания; преимущество — мы можем без ограничений публиковать материалы по вопросам, представляющим интерес для врача любой специальности. Полагаю, каждый кандидат, тем более доктор наук, доцент или профессор обладает достаточным кругозором и навыками, чтобы проанализировать, оформить свои мысли и поднять в статье актуальные проблемы, которые будут интересны всем. Журнал «Здравоохранение» предоставляет эту возможность. Такие материалы будут опубликованы в первую очередь и, возможно, в ближайшем будущем составят половину объема нашего журнала.

Обращаюсь и к практическим врачам. Многие из Вас обладают бесценным опытом врачевания. Делитесь! Опишите интересное, редкое клиническое наблюдение, поведайте о незаурядном, поучительном случае из практики. Пусть Вас не смущает шероховатость стиля, «непричесанность» или малый объем статьи — редакторы журнала помогут. Нам важно Ваше мнение. Какие материалы хотели бы видеть в журнале? Возможно, кто-то предложит новые рубрики... Интересно ли Вам мнение авторитетных ученых по вопросам развития медицинской науки и здравоохранения в целом?

Выход журнала в свет — результат коллективного творчества. Только объединив наши усилия, активизируя членов редколлегии, сотрудников редакции журнала «Здравоохранение», наших авторов и врачей, может состояться настоящий медицинский научно-практический журнал — Ваш постоянный и надежный помощник в работе, который, как и прежде, будет оставаться авторитетным изданием в медицинских кругах и пользоваться спросом без «административного ресурса» в периоды подписной кампании.

Дорогие коллеги! Пишите, спрашивайте, предлагайте, одним словом, не бездействуйте! Давайте будем вести конструктивный диалог!

С уважением



Ю.К. Абаев

© «Здравоохранение», 2010
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:
для организаций — 749122,
для индивидуальных подписчиков — 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов
Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 17.08.2010.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.
Уч.-изд. л. 12,8. Тираж 2359 экз. Зак. 1934

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28
Телефоны: 226-21-66, 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
zdravmag@mailgov.by

Республиканское унитарное предприятие
«Издательство «Белорусский Дом печати»
ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.
Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.



Н. В. МАТИЕВСКАЯ, Н. И. ПРОКОПЧИК,
В. М. ЦЫРКУНОВ, В. Н. ТИЩЕНКО

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродненское областное патологоанатомическое бюро,
Гомельское областное патологоанатомическое бюро

Цель исследования: установить патоморфологические особенности туберкулеза у умерших ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материал и методы. Проанализированы клинические данные, протоколы вскрытия, патоморфологический материал в 2 группах пациентов, умерших от различных форм туберкулеза. 1-я группа включала 44 ВИЧ-инфицированных пациента (34 мужчины, 10 женщин, средний возраст 34,8 года), 2-я группа (контрольная) — 55 ВИЧ-негативных пациентов (46 мужчин, 9 женщин, средний возраст 52,3 года). У всех больных 1-й группы была установлена IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции. Кусочки аутопсийного материала, взятые из различных органов, подвергали стандартной процедуре гистологической обработки. Гистологические срезы различных органов окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по мере необходимости — и по методу Циля—Нильсена. Статистическую обработку данных проводили с использованием критериев Манна—Уитни и критерия χ^2 .

Результаты. Установлено, что туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов имел чрезвычайно агрессивное течение — часто протекал в виде генерализованных форм, обусловленных гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя, отмечена высокая частота туберкулезного поражения печени, достигавшая при гематогенном туберкулезе (ГТ) 85%. Туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции часто протекал с одновременной манифестацией других тяжелых оппортунистических инфекций (пневмоцистоз, токсоплазмоз, герпетическая инфекция, кандидоз и т. д.), что, безусловно, усложняло прижизненную диагностику туберкулеза. Частота ошибок прижизненной диагностики туберкулеза в группе ВИЧ-инфицированных пациентов составила 35%.

Ключевые слова: ВИЧ, туберкулез, коинфекция, печень, патоморфология, заболеваемость, летальность.

В настоящее время не вызывает сомнения, что в Республике Беларусь туберкулез становится ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, удельный вес туберкулеза в структуре смертности ВИЧ-инфицированных пациентов вырос с 16,4% в 2001 г. до 58,4% в 2007 г. [1]. Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, усугубляет течение туберкулеза, придает ему нетипичные клинические черты, что часто затрудняет своевременную диагностику и адекватную терапию туберкулеза на ранних стадиях развития и приводит к высокой частоте летального исхода [2].

Патофизиологические механизмы «синергизма» возбудителей ВИЧ-инфекции и туберкулеза полностью не расшифрованы. Можно предположить, что имеет значение общность клеточных и органных «мишеней» при каждой инфекции. Так, ВИЧ, поражая основные клетки, участвующие в формировании защиты против ту-

беркулеза, — макрофаги и лимфоциты CD4+, приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа, обеспечивающего защиту организма и локализацию туберкулезного процесса [3].

Известно, что основным «органным» сайтом локализации латентного туберкулеза является лимфатическая система, в частности лимфоузлы [4]. Иммунная система ВИЧ-негативных пациентов способна сдерживать активацию и распространение туберкулезного процесса у большинства инфицированных индивидуумов, что приводит к развитию заболевания лишь в 10% случаев в течение всей жизни [4]. В то же время лимфатическая система человека является первичным и основным сайтом репликации ВИЧ, что проявляется возникновением персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ) уже на I клинической стадии ВИЧ-инфекции [2]. Несостоятельность этих барьерных органов, формирующаяся при ВИЧ-инфекции, способствует активизации и распространению многих оппортунистических инфекций, в том числе и туберкулеза. Известно, что коинфекция ВИЧ повышает риск реактивации латентной инфекции туберкулеза до 5—10% в год. Кроме того, доказано, что коинфекция ВИЧ значительно повышает риск возникновения первичного туберкулеза при новом контакте. Возбудитель туберкулеза может поражать практически все органы и ткани инфицированного пациента, приводя к возникновению огромного разнообразия клинических проявлений туберкулеза [5, 6].

Цель исследования: установить патоморфологические особенности туберкулеза у умерших ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материал и методы

Проанализированы клинические данные, протоколы вскрытия, патоморфологический материал 99 пациентов, умерших от различных форм туберкулеза. В зависимости от наличия ВИЧ-инфекции все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 44 ВИЧ-инфицированных пациента (34 мужчины, 10 женщин, средний возраст 34,8 года), 2-я группа (контрольная) — 55 ВИЧ-негативных пациентов (46 мужчин, 9 женщин, средний возраст 52,3 года). У всех больных 1-й группы была установлена IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции [3]. Кусочки аутопсийного материала, взятые из различных органов, подвергали стандартной гистологической обработке. Гистологические срезы различных органов окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, а по мере необходимости и методом Циля—Нильсена.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критериев Манна—Уитни и критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Пациенты 1-й группы были значительно моложе пациентов 2-й группы ($P < 0,05$). В обеих группах преобладали мужчины.

Частота основных морфологических форм туберкулеза — первичного (ПТ), вторичного (ВТ) и гематогенного (ГТ) — представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характер и частота морфологических форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов и в контрольной группе

Форма	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=55)	P*
ПТ	1 (2,3%)	-	>0,05
ВТ	13 (29,5%)	47 (85,5%)	< 0,05
ГТ	30 (68,2%)	8 (14,5%)	< 0,05

* Здесь и в табл. 2 достоверность различий по критерию χ^2 .

Как видно из представленной таблицы, в 1-й группе среди умерших пациентов значительно чаще встречался ГТ, во 2-й основной формой был ВТ. У 1 пациентки с ВИЧ-инфекцией был выявлен ПТ. Данный случай представляется редким, поскольку первичный туберкулезный комплекс у пациентки был локализован в слепой кишке с наличием характерного для этой формы регионарного лимфангита и лимфаденита, что указывало на алиментарный путь инфицирования. ПТ был осложнен туберкулезным перитонитом и генерализацией туберкулезного процесса. Необычность данного случая связана также с наличием у больной носоглоточного рака, по поводу которого она получала химио- и лучевую терапию, что дополнительно усугубляло иммуносупрессию. Таким образом, данный случай демонстрирует пример первичного инфицирования туберкулезом, приведшего к развитию внелегочного туберкулеза у 29-летней пациентки на фоне тяжелой иммуносупрессии, обусловленной сочетанием различных факторов.

Как известно, ВТ развивается в результате реактивации старого туберкулезного очага или реинфекции [3]. Как видно из табл. 2, в наблюдаемых группах пациентов ВТ был представлен различными формами легочного туберкулеза.

Полученные данные свидетельствуют, что ВТ преобладал в структуре форм туберкулеза у умерших пациентов 2-й группы, составив 85,5%. Установлено, что во 2-й группе ВТ в 90,9% случаев характеризовался только бронхогенным прогрессированием процесса. В 7,3% наблюдений наряду с бронхогенным имело место и гематогенное прогрессирование в терминальной стадии заболевания с вовлечением в процесс селезенки (в 2 случаях), печени и почек (в 1 случае) и печени (в 1 случае). В 3,6% наблюдений отмечено также лимфогенное прогрессирование туберкулеза с вовлечением в процесс торакальных лимфатических узлов.

Частота морфологических форм, относящихся к ВТ, в 1-й группе составила всего 29,5%, что было достоверно ниже по сравнению со 2-й группой ($P<0,05$). При этом вследствие казеозной пневмонии с исходом в острый кавернозный туберкулез легких умерло 25% пациентов 1-й группы и 49,1% — 2-й ($P<0,05$), при этом частота инфильтративного туберкулеза среди форм ВТ у ВИЧ-инфицированных больных была значительно выше по сравнению с контрольной группой (38,5% и 2,1% соответственно, $P<0,05$). От фиброзно-кавернозного туберкулеза легких умерло 4,5% пациентов в 1-й группе, 32,7% — во 2-й ($P<0,05$). Случаев смерти от цирротического туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных не зарегистрировано, в то время как в контрольной группе от него умерло 3,6% пациентов.

При ВИЧ-инфекции ВТ характеризовался смешанным — бронхогенным, гематогенным и лимфогенным — прогрессированием с вовлечением в патологический процесс различных органов и групп лимфатических узлов. Частота гематогенного прогрессирования составила 38,5%, лимфогенного — 66,1%. При этом вовлечение в процесс печени отмечено у 5 пациентов, мозговых оболочек — у 3, кишечника — у 1, брюшины — у 1, почек — у 1 больного.

Установлено (табл. 3), что у ВИЧ-инфицированных преобладали морфологические формы, относящиеся к ГТ, частота которых составила 68,2% (контрольная группа — 14,5%, $P<0,05$).

При ГТ отмечалось наиболее тяжелое клиническое течение заболевания, поскольку для данной формы характерно гематогенное распространение процесса, связанное с выраженной несостоятельностью барьерных органов пациента. В пользу ГТ свидетельствовало наличие морфологических признаков системного туберкулезного васкулита и отсутствие характерных морфологических признаков ПТ и ВТ. Источник инфекции мог иметь как эндогенное (активация микобактерий в очагах-отсевах перенесенного в прошлом первичного туберкулеза), так и экзогенное происхождение. В патогенезе ГТ в обеих группах пациентов имела значение как выраженность иммуносупрессии, так и наличие сенсibilизации организма, что способствовало возникновению системного воспалительного ответа с активацией провоспалительных медиаторов воспаления. Анализ секционного материала показал, что для туберкулеза при ВИЧ-инфекции характерна генерализация процесса и, как следствие, высокая частота генерализованного ГТ, а также внелегочных форм ГТ. В частности, удельный вес генерализованных форм ГТ у ВИЧ-инфицированных пациентов составил 66,7%, в то время как

Таблица 2
Характер и частота форм ВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов и в контрольной группе

Форма	1-я группа (n=13)	Частота в 1-й группе, %	2-я группа (n=47)	Частота во 2-й группе, %
Казеозная пневмония, в том числе с распадом и исходом в острый кавернозный туберкулез	11 (84,6%) 4 (30,8%)	25,4* 9,1	27 (57,4%) 12 (25,5%)	49,1 21,8
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	2 (15,4%)	4,5*	18 (38,3%)	32,7
Цирротический туберкулез легких	-	-	2 (4,3%)	3,6

Характер и частота форм ГТ у ВИЧ-инфицированных пациентов и в контрольной группе

Форма ГТ	1-я группа (n=30)	Частота в 1-й группе, %	2-я группа (n=8)	Частота во 2-й группе, %
Генерализованный ГТ	20 (66,7%)	45,5**	1(12,5%)	1,8
ГТ с преимущественным поражением легких	4 (13,3%)*	9,1	6 (75%)	10,9
ГТ с преимущественным внелегочным поражением	6 (20%)	13,6**	1 (12,5%)	1,8
Всего ...	30	68,2**	8	14,5

* Достоверность различий между пациентами с ВТ, $P < 0,05$;

** Достоверность различий между пациентами 1-й и 2-й группы, $P < 0,05$.

в контрольной группе данный показатель — лишь 12,5% (1 случай). Наиболее тяжелым проявлением генерализованного ГТ при ВИЧ-инфекции был острейший туберкулезный сепсис, отмеченный в 15 (50%) случаях секционных наблюдений. Обращал на себя внимание молодой возраст этих пациентов (средний возраст 33,9 года). В данной группе отмечена высокая частота расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов — в 9, или в 45%, случаев. В контрольной группе основным вариантом ГТ была форма с преимущественным поражением легких (милиарный и крупноочаговый туберкулез легких), которая встречалась в 75%, в то время как среди ВИЧ-инфицированных пациентов данная форма поражения отмечена у 4 (13,3%) пациентов. При этом у 3 ВИЧ-инфицированных пациентов выявлена гематогенная диссеминация туберкулезного процесса в другие органы (селезенка и предстательная железа), а у одного пациента туберкулез протекал на фоне генерализации кандидоза (рис. 1) и герпетической инфекции (менингоэнцефалит).

Прижизненная диагностика ГТ с преимущественно внелегочной локализацией процесса сложна, что привело к расхождению клинических и патологоанатомических диагнозов в 4 из 6 случаев в 1-й группе пациентов. Закономерной была более высокая частота таких форм ГТ у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными ВИЧ (20% и 12,5% соответственно).

Необходимо также отметить, что ГТ у ВИЧ-инфицированных пациентов протекал более агрессивно, харак-

теризовался не только гематогенным, но и лимфогенным прогрессированием, отмеченным в 75% секционных наблюдений. У всех пациентов с ВИЧ-инфекцией обнаружена генерализованная лимфаденопатия, ретикулярная гиперплазия и склероз селезенки и лимфатических узлов, что является морфологическим признаком иммунодефицита, который способствовал лимфогенной диссеминации и генерализации туберкулеза.

Таким образом, для туберкулеза при ВИЧ-инфекции была характерна не только бронхогенная, но и гематогенно-лимфогенная диссеминация процесса, приводившая к поражению различных органов и развитию субтотального казеозного лимфаденита.

Туберкулезный процесс при ВИЧ-инфекции локализовался практически повсеместно. При этом частота поражения легких составила в 1-й группе 79,5% (во 2-й — 98,1%), селезенки — 54,5% (соответственно 3,6%), печени — 50% (соответственно 5,5%), почек — 36,3% (соответственно 3,6%), головного мозга и/или его оболочек — 36,3% (соответственно 3,6%), поджелудочной железы — 6,8% (соответственно 3,6%), кишечника — 18,2% (соответственно 0%), надпочечников — 4,5% (соответственно 0%), предстательной железы — 4,5% (соответственно 0%), гортани — 2,3% (соответственно 0%), щитовидной железы — 4,5% (соответственно 0%), брюшины и плевры — 29,5% (соответственно 12,3%). Специфическое поражение различных групп лимфатических узлов в группе ВИЧ-инфицированных пациентов отмечено в 75% случаев, в контрольной группе — в 3,6% случаев.

При патогистологическом исследовании установлено, что в пораженных органах и тканях при наличии ВИЧ-инфекции преобладали альтеративные изменения в виде свежих многочисленных очагов казеозного некроза (контрольная группа — продуктивные изменения); имелось характерное крупноочаговое поражение (контрольная группа — милиарный процесс); типичным было обширное поражение с наличием как специфических, так и неспецифических тканевых и клеточных реакций, сопровождавшихся высокой проницаемостью капилляров и экссудативной тканевой реакцией не только в эпицентре поражения, но и в отдалении от него; отмечался кариорексис лейкоцитов в зоне некроза, что в контрольной группе встречалось редко.

Известно, что «печеночные» причины смерти в структуре летальности ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время занимают одно из ведущих мест [7, 8]. Печень относится в том числе и к органам иммунной системы, так как является активным участником

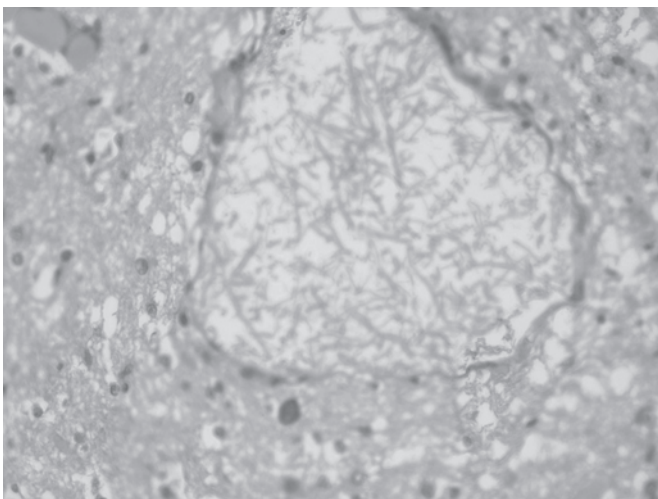


Рис. 1. Кандидные эмболы в сосудах головного мозга у ВИЧ-инфицированного пациента с ГТ с преимущественным поражением легких. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

неспецифического и адаптивного иммунного ответа [9]. В связи с этим установление частоты и роли туберкулезного поражения печени в данной группе пациентов является актуальным вопросом.

В результате патоморфологического исследования было установлено, что характер поражения печени при туберкулезе имел свои особенности в каждой группе пациентов. Так, во 2-й группе туберкулезный гепатит был выявлен в 3 (5,5%) секционных наблюдениях, в том числе в 1 случае — в виде генерализованного гематогенного туберкулеза, в 2 — как следствие терминальной милиаризации казеозной пневмонии. При этом туберкулез печени во всех случаях носил милиарный характер и был обнаружен только при патогистологическом исследовании секционного материала.

В то же время у пациентов 1-й группы туберкулезный гепатит был выявлен в 22 (50%) секционных наблюдениях. Частота туберкулезного гепатита при ГТ составила 62,1%, в том числе при генерализованном ГТ — 85,0%, при ВТ — 30,8%. При этом в 12 (54,5%) наблюдениях туберкулез печени носил милиарный характер, в 10 (45,5%) — крупноочаговый и определялся уже в момент аутопсии (рис. 2).

Манифестация туберкулеза у ВИЧ-инфицированного пациента свидетельствовала о развитии СПИДа, что отражено в используемой в настоящее время клинической классификации ВИЧ-инфекции [2, 3]. Необходимо подчеркнуть, что обнаружение других оппортунистических инфекций у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез являлось типичным явлением. При анализе протоколов вскрытий пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез были выявлены следующие оппортунистические инфекции, которые усугубляли течение заболевания и способствовали наступлению летального исхода:

- кандидозный эзофагит и орофарингеальный кандидоз — у 33 (75%) пациентов;

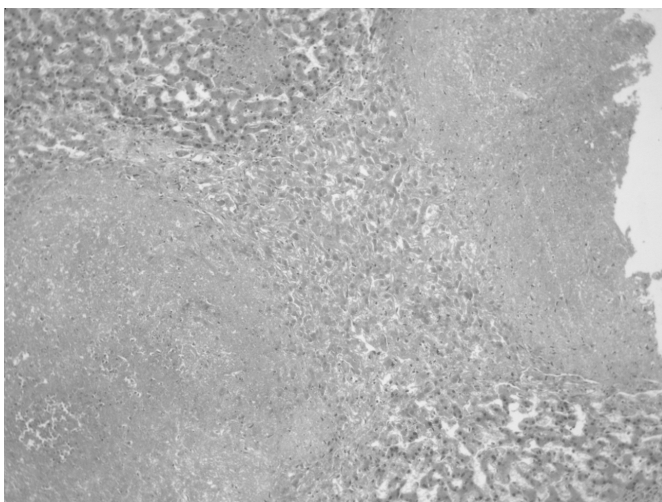


Рис. 2. Туберкулезный гепатит как проявление острейшего туберкулезного сепсиса у ВИЧ-инфицированного пациента в сочетании с вирусным гепатитом умеренной степени активности. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

- герпетический менингоэнцефалит — у 2 (4,5%) пациентов;
- токсоплазмоз головного мозга — у 2 (4,5%) пациентов;
- пневмоцистоз легких — у 2 (4,5%) пациентов (рис. 3);
- папилломавирусная инфекция — у 1 (2,3%) пациента;
- тяжелая бактериальная пневмония с абсцедированием — у 1 (2,3%) пациента;
- мультифокальная лейкоэнцефалопатия головного мозга — у 3 (7%) пациентов;
- назофарингеальный рак — у 1 (2,3%) пациента.

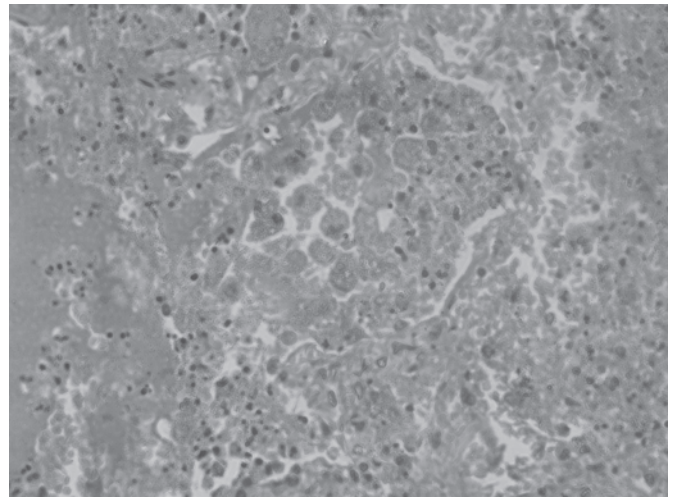


Рис. 3. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированного пациента с казеозной пневмонией с исходом в острый кавернозный туберкулез легких. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Таким образом, в результате морфологического исследования аутопсийного материала и анализа клинических данных установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на молодой возраст, туберкулез имел чрезвычайно агрессивное течение — часто протекал в генерализованной форме, обусловленной гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя. Частота генерализованного туберкулезного лимфаденита составила 75%. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризовался преобладанием альтеративных изменений, при этом поражение носило крупноочаговый характер с наличием как специфических, так и неспецифических тканевых и клеточных реакций, сопровождавшихся развитием высокой проницаемости капилляров и экссудативной тканевой реакции не только в эпицентре поражения, но и в отдалении от него. У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечена высокая частота туберкулезного поражения печени, при ГТ достигавшая 85%. Туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции часто протекал с одновременной манифестацией других тяжелых оппортунистических инфекций (пневмоцистоз, токсоплазмоз, герпетическая инфекция, кандидоз и т. д.), что, безусловно, усложняло прижизненную диагностику туберкулеза. Частота ошибок прижизненной диагностики туберкулеза в группе ВИЧ-инфицированных пациентов составила 35%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрягина Е. М., Астровко А. П., Богомазова А. В. и др. Инструкция на метод, заключающийся в оптимизации подходов к обследованию и лечению пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.— Минск, 2008.
2. Барлетт Д., Галант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. — М., 2010.
3. Stebbing J. B., Gazzard, D. C. Douek // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350.— P. 1872—1880.
4. Харрис Э. Д., Маххер Д., Грэхем С. ТВ/ВИЧ: Клиническое руководство.— ВОЗ, 2006.
5. Elston J. W. T., Thaker H. K. B. // *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2008.— Vol. 74.— P. 194—199.
6. Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents // *MMWR.*— 2009.— Vol. 58, № RR-4.
7. Salmon-Ceron D., Lewden C., Morlat P., et al. // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 799—805.
8. Koziel M., Peters M. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356, № 10.— P. 1445—1454.
9. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лопора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана.— М., 2000.

Поступила 17.05.10.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

N. V. Matsieuskaya, N. I. Prokopchik, V. M. Tsyrcunov, V. N. Tishchenko

Objective. To evaluate the pathomorphological features of tuberculosis in HIV-infected patients.

Material and methods. The clinical and pathomorphological data of two groups of patients who had died from different forms of tuberculosis had been analyzed and compared. The 1st group involved 44 HIV-infected patients (34 men, 10 women, mean age 34.8 yrs), the 2nd group (control) — 55 HIV-infected patients (46 men, 9 women, mean age 52.3 yrs). Each patient from the 1st group had AIDS. Autopsy material taken from the patients' different organs was prepared according to the standard procedure. Histological preparations were stained with hematoxylin and eosin, picrofuchsin after van Gison and if necessary after Ziehl—Neelsen. The statistical analysis was performed applying Mann—Weatney's test and χ^2 criterion.

Results. Tuberculosis in HIV-infected patients had an aggressive course with a high rate of generalized forms caused by mycobacteria dissemination with blood and lymph into different organs and tissues. Tuberculosis liver injuries were detected in 85% of patients with the disease generalized form. Manifestation of severe opportunistic infections in HIV-infected patients (pneumocystosis, candidiasis, herpes virus infection, toxoplasmosis, etc.) was complex combined with tuberculosis in many cases and significantly aggravated the disease course and leading to false clinical diagnosis. The unrecognized tuberculosis rate in HIV-infected patients was determined to be 35%.

Key words: HIV, tuberculosis, co-infection, pathomorphology, liver, morbidity rate, mortality rate.

А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены результаты исследования содержания витамина D (25(OH)D) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, которые свидетельствуют о наличии достоверного снижения уровня 25(OH)D по сравнению с лицами из контрольной группы (39,76 [17,79—82,72] vs 96,92 [82,56—110,98], $P < 0,001$). Сниженные показатели 25(OH)D выявлены в 72,55% случаев при СД 1-го типа, в контроле — в 20,69%. Согласно количественным критериям снижения 25(OH)D у пациентов с диабетом выявлено: дефицит — у 27,45%, недостаточность — у 33,33%, гиповитаминоз — у 11,76%. Отмечено наличие сезонных колебаний показателей 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа с достоверным снижением в зимнее время (20,38 [10,98—38,76] vs 68,82 [42,75—89,37], $P < 0,001$). Результаты сравнительного анализа антропометрических показателей и уровня кальцидиола свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 1-го типа с более высоким ростом и весом выявлены более высокие уровни 25(OH)D.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дефицит витамина D, 25(OH)D (кальцидиол), минеральная плотность кости, костный метаболизм.

В последнее десятилетие сформировано представление о витамин D-эндокринной системе. Под термином «витамин» подразумевается наличие экзогенного источника, преимущественно рыбьего жира, из которого в организм человека поступают витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол) — предше-

ственные D-гормона. Однако основное количество предшественников синтезируется в коже и далее путем гидроксирования в печени преобразуется в 25(OH)D (кальцидиол), а затем в почках метаболизируется в биологически активную форму витамина D — кальцитриол (1 α ,25(OH)₂D) [1, 2].

Регуляция кальциевого гомеостаза — одна из основных и наиболее подробно изученных функций, реализация которой осуществляется главным образом на уровне трех органов-мишеней — кишечника, почек и скелетной системы [1—3].

Кроме того, действие кальцитриола проявляется во влиянии на дифференцировку и пролиферацию клеток скелетных мышц, а также в реализации кальцийзависимых механизмов, являющихся одними из центральных в процессе мышечного сокращения [2, 4, 5].

Фермент 25(OH)D-1 α -гидроксилаза и рецепторы витамина D были обнаружены в клетках иммунной системы. Эффекты 1 α ,25(OH)₂D и его аналогов в отношении иммунной системы проявляются преимущественно при использовании их в относительно высоких фармакологических дозах и реализуются на уровне клеток — лимфоцитов и моноцитов/макрофагов [2, 4—7].

В физиологических условиях суточная потребность в витамине D варьирует от 400 МЕ (10 мкг/сут) у детей до 800 МЕ (20 мкг/сут) у пожилых людей [2, 8, 9]. Дефицит витамина D обусловлен преимущественно снижением образования и нарушением его рецепции. Следствием дефицита витамина D является снижение уровня абсорбции и содержания ионизированного кальция, а также возможно повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови (вторичный гипер-

паратиреоз), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани [4—6, 10, 11].

Для оценки содержания витамина D используется определение в сыворотке крови наиболее стабильной формы витамина D — 25(OH)D [2, 7—9, 12].

В ходе работы проведено исследование содержания витамина D у пациентов с СД 1-го типа.

Материал и методы

Рандомизированное контролируемое одномоментное исследование проведено на базе отделения эндокринологии 1-й городской клинической больницы Минска, Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения (РЦМРиБ). В исследование включен 51 пациент с СД 1-го типа, средний возраст — 33 года, длительность заболевания — 14,63 года. Группу контроля составили 29 человек соответствующего возраста и пола.

Проведено комплексное клиническое обследование с оценкой антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), анкетирование. В ходе анкетирования оценивали суточное потребление кальция и витамина D (в течение 3 сут). В период обследования пациенты не получали препараты кальция.

Среди показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови определяли уровни общего кальция ($Ca_{\text{общ}}$, $n=51$), неорганического фосфора (P, $n=51$), щелочной фосфатазы (ЩФ, $n=51$). Содержание P без депротеинизации в сыворотке крови определяли на спектрофотометре «СФ-46» при длине волны 340 нм с применением реагентов «Анализ X» (Республика Беларусь). Показатели $Ca_{\text{общ}}$ определяли в сыворотке крови фотометрическим методом с глиоксаль-бис (2-гидроксианилом) на фотоколориметре «КФК-2» (Россия) с использованием реагентов «Анализ X» (Республика Беларусь). Активность ЩФ в сыворотке крови определяли по гидролизу p-нитрофенилфосфата на фотоколориметре «КФК-2» (Россия) с использованием реагентов «Анализ X» (Республика Беларусь).

Исследование показателей половых гормонов (эстрадиол, тестостерон, прогестерон, пролактин, ЛГ, ФСГ) проводили в сыворотке крови на 5—7-й день менструального цикла у женщин репродуктивного возраста методом радиоиммунологического анализа с использованием гамма-счетчика «GAMMA 5500 counting system» производства «BECKMAN» (США) с использованием реагентов УП «ХОП ИБОХ» НАН Беларуси (Республика Беларусь).

Для оценки скорости костного метаболизма в сыворотке крови определяли уровни маркеров костеобразования и костной резорбции: N-MID остеокальцин (ОК, $n=51$), СТХ (β -КроссЛапс, $n=51$) методом иммуноферментного электрохемиллюминесцентного анализа на иммуноферментной системе «MODULAR E 170» производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Уровни остеопротегерина OPG ($n=50$), 25(OH)D ($n=51$) в сыворотке крови исследовали на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анали-

затора «BRIO» производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Уровни sRANKL ($n=50$) в сыворотке крови исследовали на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора «BRIO» производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «BIOMEDICA» (Австрия).

Согласно рекомендациям EASD/ADA (2007), оценку компенсации углеводного обмена проводили на основании показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), исследование которых ($n=25$) осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматизированном анализаторе «D10» для количественного исследования фракций гемоглобина A1c, A2 и F производства «BOI-RAD» (США).

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли по формуле MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) для женщин и мужчин [13].

Исследование показателей фосфорно-кальциевого обмена, половых гормонов проводили в ЦНИЛ БГМУ, уровней HbA1c — на базе ЦНИЛ БелМАПО, оценку показателей 25(OH)D, остеопротегерина, костных маркеров — в клинико-диагностической лаборатории РЦМРиБ.

Состояние МПК оценивали на основании двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДПА) осевого скелета на денситометре «PRODIGY LUNAR» фирмы «General Electric Medical Systems» (США). Рентгеновская нагрузка в одной проекции составляла 0,04 мЗв. Проводили исследование «BMD-bone mineral density» ($г/см^2$); Z-критерия (Z-score), T-критерия (T-score) в области поясничного отдела позвоночника ($L_1—L_{IV}$) и проксимального отдела бедра (шейка бедра (ШБ) — neck, область Варда — upper neck, область большого вертела — trochanter, проксимальный отдел бедра (ПОБ) — total hip).

Для количественной оценки МПК у обследованных пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля использовали Z-критерий [2, 8, 11].

В исследование не включали пациентов с терминальными стадиями хронических осложнений диабета, наличием сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных со снижением МПК.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA (версия 6,0) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро—Уилка. Отклонения от нормального распределения считали существенными при значении $P>0,05$. Для анализа различий подгрупп, выделенных по качественным клинико-диагностическим признакам, использовали непараметрические методы Краскела—Уоллиса (ANOVA), Манна—Уитни и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $P<0,05$. Статистический анализ качественных параметров, представленных в виде таблиц частот, проводили на основании χ^2 Пирсона. Для оценки согласованности изменений использовали непараметрический анализ (по Спирмену). Различия считали статистически значимыми при

$P < 0,05$. Данные приведены в виде среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ—UQ] в зависимости от нормальности распределения.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 1-го типа и группы контроля представлена в табл. 1.

Согласно результатам проведенного анкетирования у обследованных пациентов с СД 1-го типа среднее потребление кальция в суточном рационе составило $582,4 \pm 143,41$ мг/сут (в контроле $580,32 \pm 93,1$ мг/сут), в то время как рекомендованное суточное количество для лиц моложе 50 лет составляет 1000 мг/сут [2, 8, 11, 12]. Среднее суточное потребление витамина D с продуктами питания составило $4,83 \pm 1,82$ мкг/сут (в контроле — $4,82 \pm 1,15$ мкг/сут), при рекомендуемой норме 10 мкг/сут.

Таким образом, у обследованных пациентов как с СД 1-го типа, так и в контроле выявлен дефицит потребления кальция и витамина D.

С целью количественной оценки состояния витамин D-эндокринной системы в настоящее время общепри-

нято исследование содержания 25(OH)D в сыворотке крови [8, 11, 12]. Определение уровней кальцидиола у пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля проводили в период с декабря 2006 по октябрь 2008 г.

В ходе исследования выявлено достоверное снижение уровней 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с группой контроля ($39,76 [17,79—82,72]$ vs $96,92 [82,56—110,98]$, $P < 0,001$) (рис. 1).

В настоящее время сформулированы количественные критерии оценки степени снижения уровня витамина D [9, 12]:

- D-гиповитаминоз определяется при уровне концентрации 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл (75 нмоль/л);
- D-витаминная недостаточность — при уровне 20 нг/мл (50 нмоль/л);
- D-дефицит — менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л).

Кроме того, важно определение нормальных уровней витамина D и сниженных (менее 75 нмоль/л) [14].

Согласно количественным критериям оценки уровня витамина D у обследованных пациентов с СД 1-го типа, нормальные показатели выявлены у 27,45% пациентов, сниженные (менее 75 нмоль/л) — у 72,55%

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 1-го типа и группы контроля

Показатель	Группа СД 1-го типа M \pm SD или Me [LQ—UQ] (n=51)	Критерий Шапиро— Уилка, P ₁	Группа контроля M \pm SD или Me [LQ—UQ] (n=29)	Критерий Шапиро— Уилка, P ₂	P ₃
Клинико-anamнестические данные					
Возраст, лет	33 [26—44]	0,015	40,8[30,5—42,0]	0,018	0,287
Длительность СД 1-го типа, лет	14,63 \pm 7,59	0,226	—	—	—
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	19,69 \pm 9,09	0,283	—	—	—
Рост, см	169,34 \pm 9,19	0,59	168,97 \pm 9,29	0,16	0,752
Масса тела, кг	70,43 \pm 12,82	0,053	72,06 \pm 15,62	0,24	0,565
ИМТ, кг/м ²	23,72 [21,88—26,53]	0,029	25,8 \pm 4,99	0,38	0,324
Объем талии, см	82,88 \pm 10,54	0,108	81,14 \pm 12,83	0,058	0,395
Доза «короткого» инсулина, ЕД/сут	24,33 \pm 10,66	0,23	—	—	—
Доза «продленного» инсулина, ЕД/сут	25,84 \pm 8,52	0,329	—	—	—
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	50,16 \pm 15,66	0,344	—	—	—
Суточное потребление Са, мг/сут	582,4 \pm 143,41	0,064	555,68 [520,35—660,3]	0,033	0,54
Суточное потребление вит. D, мкг/сут	4,83 \pm 1,82	0,444	4,82 \pm 1,15	0,367	0,717
Лабораторные данные					
HbA1c, %	9,66 \pm 1,47	0,905	4,89[4,76—5,03]	<0,001	<0,001
ICA 2 Screen, ЕД/мл	95,45 [33,01—414,34]	<0,001	5,55[4,07—7,96]	0,009	<0,001
Белок общий, г/л	69,61 \pm 6,1	0,258	—	—	—
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	88,39 \pm 28,1	0,837	—	—	—
Са _{общ.} , ммоль/л	2,35 \pm 0,35	0,446	2,46 \pm 0,25	0,24	0,23
P, ммоль/л	1,27 \pm 0,39	0,459	1,01[0,89—1,14]	0,009	0,33
ЩФ, мк кат/л	1,43 \pm 0,43	0,382	1,42 \pm 0,15	0,72	0,299
25(OH)D, нмоль/л	39,76 [17,79—82,72]	<0,001	93,87 \pm 19,17	0,56	<0,001
ОК, нг/мл	16,24 \pm 6,79	0,079	21,56 \pm 6,77	0,602	0,002
β -КроссЛапс, пг/мл	0,27 [0,15—0,35]	<0,001	0,26 \pm 0,1	0,089	0,916
ПТГ, пг/мл	70,76 [35,17—93,51]	0,004	36,76 \pm 13,54	0,075	<0,001
Инструментальные данные					
МПК (L _I —L _{IV}), г/см ²	1,16 [1,06—1,23]	0,009	1,26 \pm 0,13	0,303	0,001
Z-критерий (L _I —L _{IV})	-0,5 \pm 1,04	0,274	0,31 \pm 0,99	0,715	0,002
МПК (ШБ), г/см ²	0,94 \pm 0,14	0,569	1,01 [0,95—1,05]	0,003	0,008
Z-критерий (ШБ)	-0,45 \pm 1,13	0,496	0,00 [-0,40—0,50]	0,003	0,007
МПК (ПОБ), г/см ²	0,96 \pm 0,14	0,966	1,07 \pm 0,12	0,151	0,001
Z-критерий (ПОБ)	-0,51 \pm 1,12	0,785	0,33 \pm 0,81	0,057	0,001
МПК (всего тела), г/см ²	1,13 \pm 0,08	0,437	1,22 \pm 0,08	0,554	<0,001
Z-критерий (всего тела)	-0,38 \pm 0,93	0,751	0,58 \pm 0,87	0,44	<0,001

Примечание. P₃ — достоверность различий между показателями в группе пациентов с СД 1-го типа и контролем (U-тест Манна—Уитни).

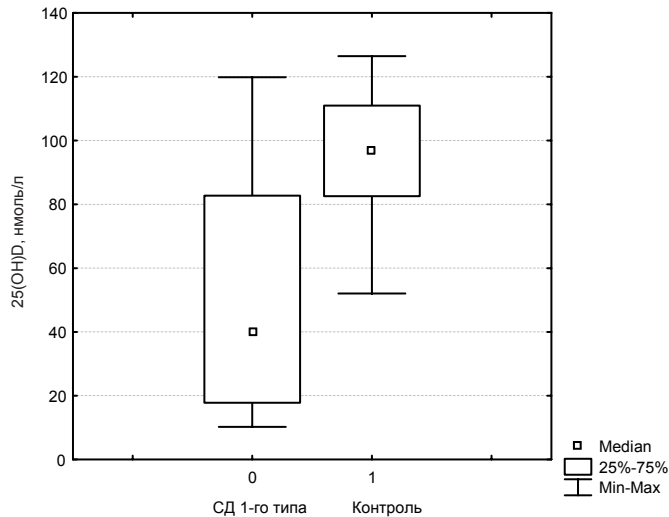


Рис. 1. Уровни 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа и контрольной группы

(дефицит витамина D — у 27,45%, недостаточность — у 33,33%, гиповитаминоз — у 11,76%) (табл. 2).

Использование критерия χ^2 Пирсона позволило выявить достоверно ($P < 0,001$) более высокую частоту встречаемости сниженных показателей кальцидиола у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контролем (рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами исследований, в которых изучалось содержание витамина D у пациентов с СД 1-го типа [15—21].

Выявлено наличие достоверных различий уровня ПТГ у пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля (70,76 [35,17—93,51] vs 38,25 [24,81—49,64], $P < 0,001$) (рис. 3), а также показателей ПТГ у пациентов с СД 1-го типа с нормальными и сниженными (менее 75 нмоль/л) значениями (30,32 [25,3—42,26] vs 87,68 [65,02—98,25], $P < 0,001$) (рис. 4).

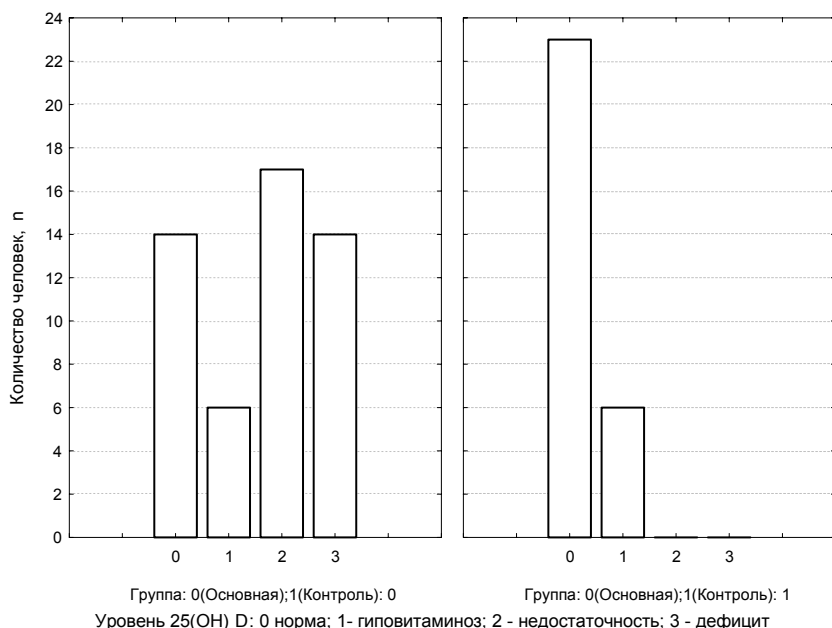


Рис. 2. Частота встречаемости показателей 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа и контрольной группы в зависимости от количественных критериев

Таблица 2

Частота встречаемости уровня 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа и контрольной группы в зависимости от количественных критериев

Группа	Уровень 25(OH)D			
	норма, n (%)	гиповитаминоз, n (%)	недостаточность, n (%)	дефицит, n (%)
СД 1-го типа (n=51)	14 (27,45)	6 (11,76)	17 (33,33)	14 (27,45)
Контрольная (n=29)	23 (79,31)	6 (20,69)	0 (0)	0 (0)

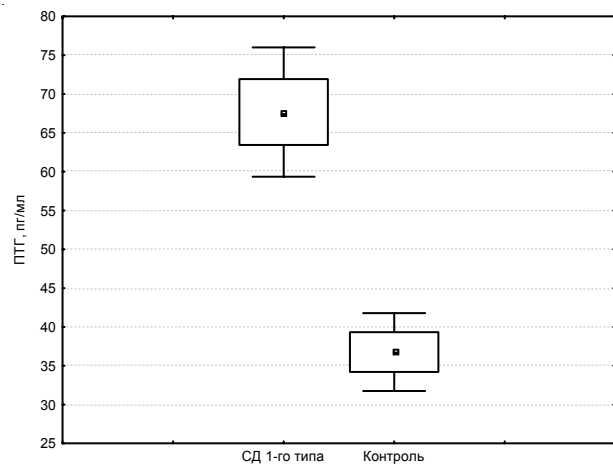


Рис. 3. Уровни ПТГ у пациентов с СД 1-го типа и контрольной группы

Таким образом, у пациентов с СД 1-го типа выявлен повышенный уровень ПТГ с достоверно более высокими значениями у лиц со сниженными (менее 75 нмоль/л) показателями витамина D.

Учитывая наличие полового диморфизма при оценке антропометрических данных, а также особенностей регуляции костного метаболизма [4, 11, 12, 22], проведен анализ содержания витамина D в зависимости от пола. Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 1-го типа и соответствующих групп контроля в зависимости от пола представлена в табл. 3.

Сравнительный анализ содержания 25(OH)D у женщин и мужчин с СД 1-го типа и в соответствующих группах контроля выявил наличие достоверно более низких показателей как у женщин (35,2 [11,01—66,4] vs 95,92 [84,57—106,72], $P < 0,001$) (рис. 5), так и у мужчин с диабетом (61,13 [37,33—93,3] vs 97,74 [68,99—112,39], $P = 0,016$) (рис. 6).

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о наличии достоверно более низких уровней витамина D у женщин с СД 1-го типа в сравнении с мужчинами с СД 1-го типа (35,2 [11,01—66,4]

Клиническая характеристика обследованных пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля в зависимости от пола

Показатель	Женщины		P ₁	Мужчины		P ₂	P ₃	P ₄
	СД 1-го типа Me [LQ—UQ] (n=31)	контроль Me [LQ—UQ] (n=20)		СД 1-го типа Me [LQ—UQ] (n=20)	контроль Me [LQ—UQ] (n=9)			
Клинико-anamnestические данные								
Возраст, лет	34,0 [27,0—44,0]	41,0 [34,25—43,85]	0,325	32,5 [25,0—41,5]	32,2 [29,8—37,1]	0,869	0,55	0,144
Длительность СД 1-го типа, лет	14,0 [10,0—20,0]	—	—	12,15 [8,0—20,0]	—	—	0,524	—
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	20,0 [12,0—27,0]	—	—	17,5 [12,5—25,0]	—	—	0,721	—
Рост, см	164,0 [158,0—170,0]	163,5 [161,0—167,0]	0,692	176,0 [173,0—180,0]	182,0 [176,0—184,0]	0,094	<0,001	<0,001
Масса тела, кг	66,0 [59,0—73,0]	69,5 [55,0—80,0]	0,589	76,0 [66,0—84,0]	79,0 [76,0—92,5]	0,525	0,009	0,09
ИМТ, кг/м ²	23,44 [21,94—26,3]	25,25 [21,3—30,9]	0,671	24,31 [20,92—26,97]	26,00 [23,3—27,8]	0,37	0,915	0,888
Объем талии, см	78,0 [72,0—81,0]	78,0 [71,0—90,0]	0,792	88,0 [84,5—94,5]	80,0 [78,0—92,0]	0,37	0,008	0,481
Доза «короткого» инсулина, ЕД/сут	20,0 [16,0—26,0]	—	—	28,0 [20,0—34,0]	—	—	0,035	—
Доза «продленного» инсулина, ЕД/сут	21,0 [16,0—30,0]	—	—	32,0 [26,0—34,0]	—	—	0,004	—
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	41,0 [32,0—52,0]	—	—	56,0 [52,0—68,0]	—	—	0,002	—
Лабораторные данные								
HbA1c, %	9,9 [8,6—10,8]	4,89 [4,73—5,0]	<0,001	9,5 [9,3—9,85]	4,89 [4,78—5,08]	0,001	0,522	0,671
ICA 2 Screen, ЕД/мл	95,45 [33,01—385,61]	5,84 [4,94—8,1]	<0,001	85,97 [30,44—450,0]	3,98 [3,98—7,11]	<0,001	0,78	0,043
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	77,85[67,36—93,06]	Не опред.	Не опред.	106,8 [77,69—123,63]	Не опред.	—	0,023	—
Тестостерон, нмоль/л	2,25 [1,05—3,5]	1,93 [1,3—2,1]	0,242	13,0 [1,85—22,0]	14,0 [13,0—22,0]	0,374	0,007	0,002
Прогестерон, нмоль/л	6,1 [4,2—15,8]	4,35 [4,0—8,3]	0,177	3,4 [2,4—4,2]	2,5 [1,8—2,8]	0,177	0,000	0,004
Эстрадиол, нмоль/л	0,54 [0,24—0,81]	0,24 [0,2—0,36]	0,044	0,2 [0,07—0,26]	0,18 [0,17—0,18]	0,102	0,001	0,006
Пролактин, нг/мл	11,0 [9,0—13,0]	7,8 [6,7—10,0]	0,022	7,8 [5,2—12,0]	8,6 [7,8—9,6]	0,804	0,069	0,752
ЛГ, МЕ/л	6,4 [4,05—14,5]	4,5 [1,85—5,0]	0,03	5,0 [2,2—7,8]	4,6 [1,2—5,8]	0,522	0,293	0,833
ФСГ, МЕ/л	6,1 [3,5—11,0]	5,4 [3,45—7,0]	0,362	3,5 [2,5—11,5]	2,2 [2,0—2,5]	0,127	0,728	0,015
Са _{общ.} , ммоль/л	2,3 [1,98—2,56]	2,35 [2,28—2,45]	0,119	2,51 [2,35—2,65]	2,63 [2,56—2,81]	0,136	0,019	0,012
P, ммоль/л	1,27 [0,9—1,6]	1,01 [0,89—1,35]	0,212	1,29 [1,0—1,52]	0,97 [0,83—1,01]	0,021	0,870	0,203
ЩФ, мк кат/л	1,39 [1,27—1,52]	1,45 [1,27—1,51]	0,928	1,42 [1,36—1,5]	1,49 [1,36—1,59]	0,584	0,721	0,309
25(ОН)D, нмоль/л	35,2 [11,01—66,4]	95,92 [84,57—106,72]	<0,001	61,13 [37,33—93,3]	97,74 [68,99—112,39]	0,016	0,008	0,671
ОК, нг/мл	14,44 [11,61—18,82]	20,87 [17,29—23,05]	0,013	16,62 [11,38—21,57]	23,76 [18,19—30,3]	0,046	0,685	0,333
β-КроссЛапс, пг/мл	0,2 [0,14—0,33]	0,24 [0,2—0,37]	0,293	0,32 [0,23—0,4]	0,29 [0,16—0,35]	0,407	0,048	0,782
ПТГ, пг/мл	87,68 [42,82—98,25]	41,13 [30,11—54,17]	<0,001	52,1 [29,13—79,7]	24,72 [17,57—31,12]	0,005	0,029	0,005
Инструментальные данные								
МПК (L _I —L _{IV}), г/см ²	1,16 [1,08—1,21]	1,26 [1,13—1,31]	0,021	1,19 [1,05—1,24]	1,34 [1,21—1,39]	0,008	0,862	0,187
Z-критерий (L _I —L _{IV})	-0,4 [-0,8—-0,00]	0,2 [-0,4—-0,95]	0,027	-0,45 [-1,2—-0,05]	0,4 [-0,2—-0,8]	0,01	0,518	0,814
МПК (ШБ), г/см ²	0,93 [0,85—1,07]	0,97 [0,93—1,04]	0,156	0,92 [0,84—1,0]	1,04 [1,02—1,13]	0,006	0,707	0,024
Z-критерий (ШБ)	-4 [-0,9—-0,7]	-0,01 [-0,04—-0,6]	0,19	-0,95 [-1,40—-0,4]	0,1 [-0,6—-0,3]	0,012	0,033	0,637
МПК (ПОБ), г/см ²	0,97 [0,83—1,07]	1,03 [0,98—1,1]	0,057	0,94 [0,88—1,02]	1,13 [1,07—1,18]	0,006	0,765	0,063
Z-критерий (ПОБ)	-0,1 [-1,2—-0,6]	0,2 [-0,2—-0,75]	0,076	-0,9 [-1,35—-0,4]	0,2 [-0,3—-0,7]	0,005	0,043	0,925
МПК (всего тела), г/см ²	1,13 [1,03—1,17]	1,17 [1,13—1,23]	0,001	1,16 [1,08—1,22]	1,29 [1,23—1,33]	0,002	0,043	0,007
Z-критерий (всего тела)	0,1 [-1,1—-0,5]	0,5 [0,1—1,00]	0,011	-0,7 [-1,2—-0,25]	0,69 [0,0—1,00]	0,002	0,068	0,922

Примечание. P₁ — достоверность различий показателей между группой женщин с СД 1-го типа и контролем;
P₂ — достоверность различий показателей между группой мужчин с СД 1-го типа и контролем;
P₃ — достоверность различий показателей между группами мужчин и женщин с СД 1-го типа;
P₄ — достоверность различий показателей между мужчинами и женщинами группы контроля.

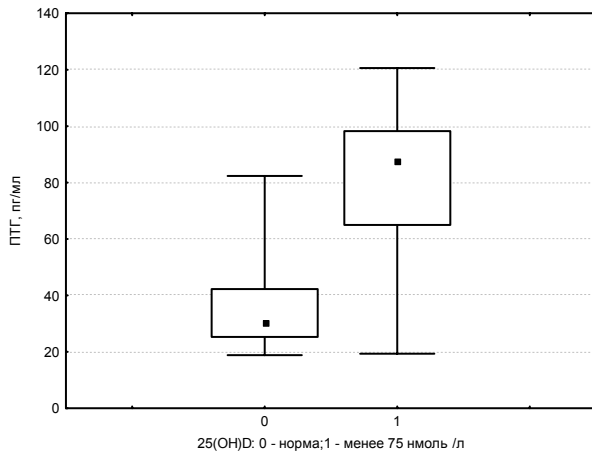


Рис. 4. Показатели ПТГ у пациентов с СД 1-го типа с нормальными и сниженными (менее 75 нмоль/л) значениями 25(OH)D

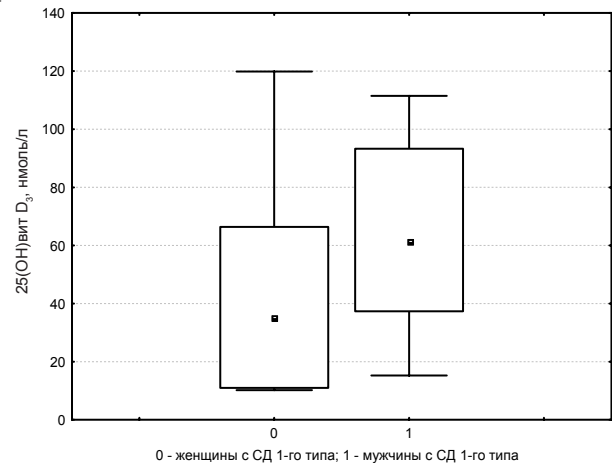


Рис. 7. Уровни 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от пола

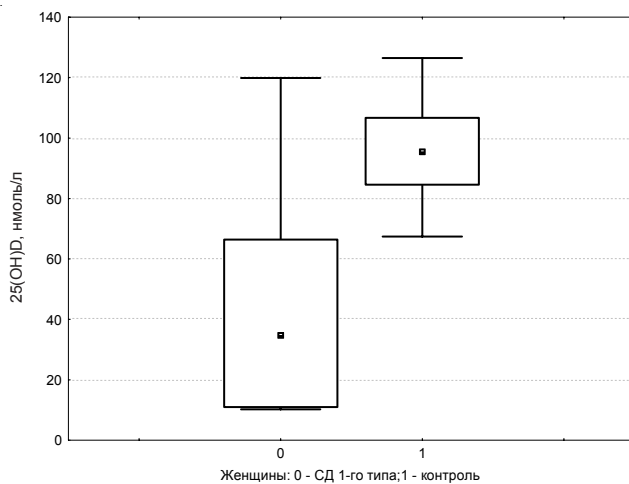


Рис. 5. Уровни 25(OH)D у женщин с СД 1-го типа и контрольной группы

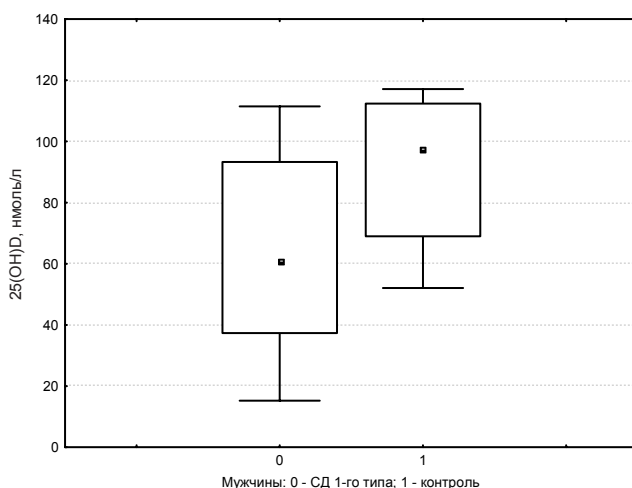


Рис. 6. Уровни 25(OH)D у мужчин с СД 1-го типа и контрольной группы

vs 61,13 [37,33—93,3], $P < 0,008$) (рис. 7). В то же время аналогичные показатели в группе контроля не имели достоверных различий.

Таким образом, отмечено наличие более низкого уровня витамина D у женщин с СД 1-го типа в сравнении с мужчинами с СД 1-го типа.

Данные эпидемиологических исследований, в которых изучалось содержание витамина D в общей популяции жителей Северного полушария, свидетельствуют о наличии сезонных колебаний уровня кальцитриола с преимущественным снижением его в зимний период (с ноября по апрель) [4, 12].

Проведенный анализ содержания витамина D у обследованных пациентов с СД 1-го типа в зависимости от времени года выявил наличие более низких показателей в зимний период как в группе пациентов с СД 1-го типа (20,38 [10,98—38,76] vs 68,82 [42,75—89,37], $P < 0,001$), так и в контроле (78,08 [68,35—86,89] vs 102,03 [97,33—112,27], $P = 0,002$) (рис. 8). В то же время отмечено снижение показателей 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контролем как в зимний (20,38 [10,98—38,76] vs 78,08 [68,35—86,89], $P < 0,001$), так и в летний (68,82 [42,75—89,37], vs 102,03 [97,33—112,27], $P < 0,001$) периоды соответственно (рис. 9).

Таким образом, у пациентов с СД 1-го типа отмечено наличие сезонных колебаний уровня витамина D с преимущественным снижением в зимний период.

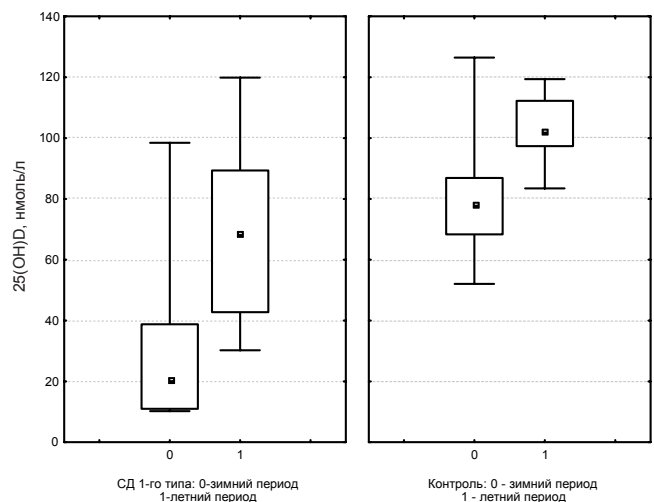


Рис. 8. Содержание 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа и контрольной группы в зависимости от времени года

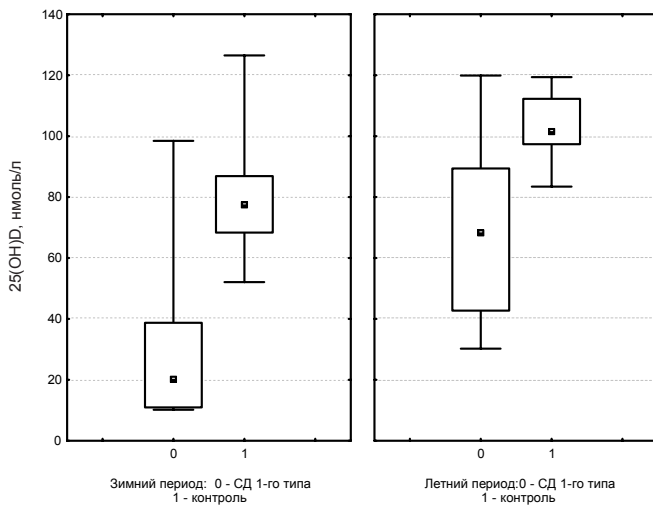


Рис. 9. Содержание 25(OH)D у пациентов в зимний и летний периоды в зависимости от наличия СД 1-го типа

Антропометрические данные. Среди факторов риска дефицита витамина D в общей популяции выделяют низкую инсоляцию, недостаточное потребление витамина D с продуктами питания, возраст. Активно обсуждается связь уровней витамина D с антропометрическими данными (рост, масса тела, ИМТ) [17, 23—27].

Сравнительный анализ показателей роста у пациентов с СД 1-го типа с нормальными и сниженными значениями (менее 75 нмоль/л) 25(OH)D выявил наличие достоверных (176 [173—180] vs 167 [160—173], $P < 0,01$) различий (рис. 10). С целью оценки однонаправленности изменений показателей 25(OH)D и роста был проведен корреляционный анализ, результаты которого свидетельствуют о наличии согласованности изменений уровня витамина D и роста ($R = 0,3$, $P = 0,007$) (рис. 11).

Проведенный сравнительный анализ показателей роста и веса у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от степени снижения 25(OH)D (тест Краскела—Уоллиса) выявил наличие достоверных различий между группами, выделенными на основании количественных критериев снижения витамина D (рис. 12, 13), далее проведена оценка межгрупповых различий (U-тест Манна—

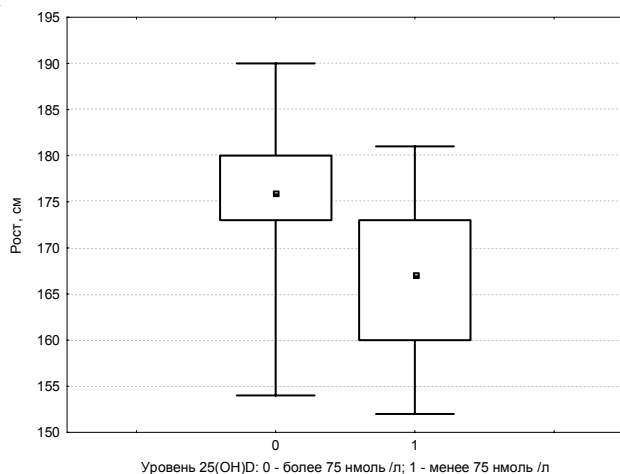


Рис. 10. Показатели роста у пациентов с СД 1-го типа с нормальным и сниженным уровнями 25(OH)D

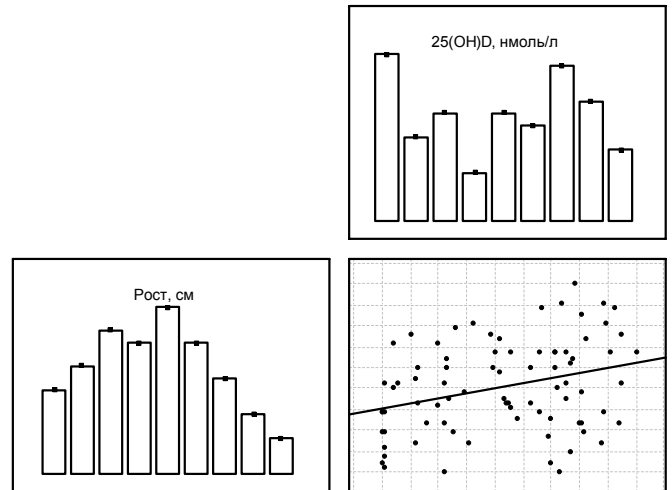


Рис. 11. Диаграмма рассеивания показателей роста и значений уровня 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа

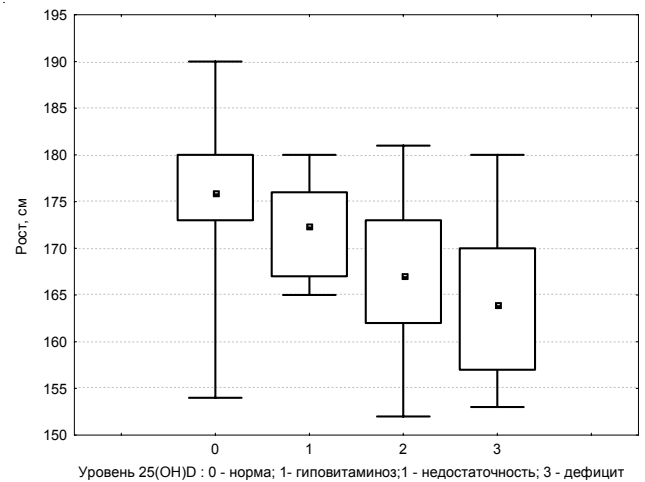


Рис. 12. Показатели роста в зависимости от степени снижения 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа

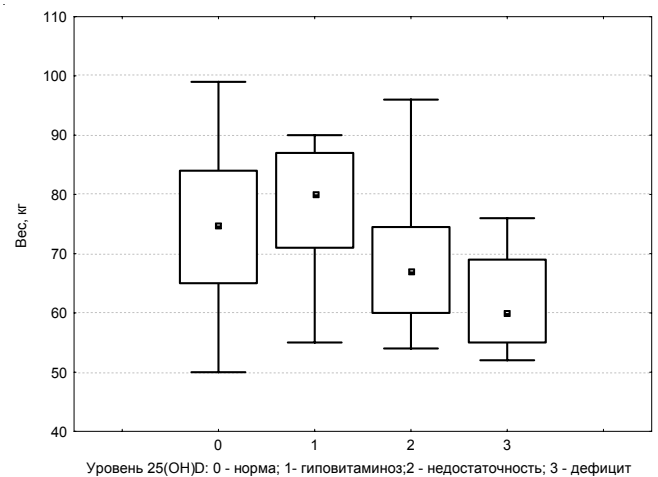


Рис. 13. Показатели массы тела в зависимости от степени снижения 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа

Уитни) как в группе с СД 1-го типа, так и в контроле (табл. 4, 5). Сравнение показателей роста и массы тела в контрольной группе в зависимости от степени снижения 25(OH)D не выявило достоверных различий.

Таблица 4

Сравнение показателей роста у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от степени снижения 25(OH)D

Уровень снижения	Норма	Гиповитаминоз	Недостаточность	Дефицит
Норма		0,16	0,003	0,003
Гиповитаминоз			0,65	0,46
Недостаточность				0,12

Таблица 5

Сравнение показателей массы тела у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от степени снижения 25(OH)D

Уровень снижения	Норма	Гиповитаминоз	Недостаточность	Дефицит
Норма		0,71	0,266	0,007
Гиповитаминоз			0,248	0,026
Недостаточность				0,071

Таким образом, результаты сравнительного анализа антропометрических показателей и уровня кальцидиола свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 1-го типа с более высоким ростом и массой тела выявлены более высокие уровни 25(OH)D.

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о наличии низкого суточного потребления кальция $582,4 \pm 143,41$ мг/сут (в контроле $580,32 \pm 93,1$ мг/сут) и витамина D $4,83 \pm 1,82$ мкг/сут (в контроле $4,82 \pm 1,15$ мкг/сут) с продуктами питания у пациентов с СД 1-го типа и в группе контроля.

2. У пациентов с СД 1-го типа выявлена высокая частота встречаемости сниженных показателей 25(OH)D — 72,55% (39,76 [17,79—82,72] пг/мл), в контроле — 20,69% (96,92 [82,56—110,98] пг/мл). Согласно количественным критериям оценки уровней витамина D, нормальные показатели отмечены в 27,45% случаев (в контроле 79,31%); гиповитаминоз — в 11,76% (в контроле — 20,69%); недостаточность — в 33,33% (в контроле — 0%); дефицит витамина D — в 27,45% (в контроле — 0%).

3. У пациентов с СД 1-го типа выявлено повышение уровня ПТГ с достоверно более высокими значениями у лиц со сниженными (менее 75 нмоль/л) показателями витамина D ($30,32$ [25,3—42,26] vs $87,68$ [65,02—98,25], $P < 0,001$).

4. Отмечено аналогичное группе контроля наличие сезонных колебаний уровня 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа, однако с достоверно более низкими значениями как в летний (68,82 [42,75—89,37] vs 102,03 [97,33—112,27], $P < 0,001$), так и в зимний периоды (20,38 [10,98—38,76] vs 78,08 [68,35—86,89], $P < 0,001$).

5. У мужчин с СД 1-го типа отмечены достоверно более высокие показатели 25(OH)D в сравнении с женщинами (61,13 [37,33—93,3] vs 35,2 [11,01—66,4], $P < 0,008$). Кроме того, у пациентов с СД 1-го типа с более высоким ростом и массой тела выявлены достоверно более высокие уровни 25(OH)D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heaney R. P. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— Vol. 3.— P. 1535—1541.
2. *Руководство по остеопорозу / Под общ. ред. Л. И. Беневоленской.*— М., 2003.
3. Kanis J. A. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: Technical Report.*— Sheffield, 2007.
4. Hagenau T. et al. // *Osteoporos. Int.*— 2009.— Vol. 20.— P. 133—140.
5. Holick M. F. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 266—281.
6. Zella J. M., DeLuca H. // *J. Cell. Biochem.*— 2002.— Vol. 88.— P. 216—222.
7. Zella L. A. et al. // *Endocrinol.*— 2008.— Vol. 7, № 49.— P. 3656—3667.
8. *Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под общ. ред. Л. И. Беневоленской, О.М. Лесняк.*— М., 2005.
9. Шепелькевич А. П., Васильева Н. А., Баранова О. В. // *Здравоохранение.*— 2008.— № 12.— С. 58—64.
10. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. // *Endocrine Rev.*— 2005.— Vol. 5, № 26.— P. 662—687.
11. Холодова Е. А., Шепелькевич А. П., Забаровская З. В. *Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения: Практическое руководство для врачей.*— Минск, 2006.
12. Шварц Г. Я. *Витамин D и D-гормон.*— М., 2005.
13. Stevens L. A., Levey A. S. *Frequently Asked Questions about GFR Estimates.*— National Kidney Foundation, 2007.
14. Gomez A. C. et al. // *Nefrologia.*— 2003.— Vol. 23 (Suppl. 2).— P. 73—77.
15. Pozzilli P. et al. // *Horm. Metab. Res.*— 2005.— Vol. 37.— P. 680—683.
16. Littorin B. et al. // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49.— P. 2847—2852.
17. Holick M. F. // *Curr. Diab. Rep.*— 2008.— Vol. 8.— P. 393—398.
18. Lindsey B. et al. // <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0>.
19. Greer R. M. et al. // *Med. J. Aust.*— 2007.— Vol. 187.— P. 59—60.
20. Svoren B. M., Rovner J. A. et al. // *J. Pediatr.*— 2009.— Vol. 154, № 1.— P. 132—134.
21. Mohr S. B. et al. // *Diabetologia.*— 2008.— Vol. 51.— P. 1391—1398.
22. Bailey R. et al. // *Diabetes.*— 2007.— Vol. 56.— P. 2616—2621.
23. Peechakara S. V., Pittas A. G. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 4.— P. 182—183.
24. Shepelkevich A. P. // *Abstr. of 36th Eur. Symp. on Calcified Tissues.*— Vienna, 2009.— P. S352.
25. Harris S. S. *Vitamin D in Type 1 Diabetes Prevention* // www.jn.nutrition.org.
26. Kasper L. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Chapter: Osteoporosis.*— McGraw-Hill, 2005.
27. Rovner J. A., O'Brien K. O. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2008.— Vol. 162, № 6.— P. 513—519.

Поступила 02.06.10.

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

A. P. Shepelkevich

The results of the vitamin D levels determination (25(OH)D) in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 evidencing about a reliable reduction of the 25(OH)D levels as compared with the control values (39.76 [17.79 – 82.72] vs 96.92 [82.56 – 110.98], $p < 0.001$) are presented. The 25(OH)D reduced levels have been determined in 72.55% of cases in case of DM type 1, and in 20.69% cases in the control group. According the 25(OH)D level reduction criteria for diabetic patients deficiency has been determined in 27.45% of cases, insufficiency – in 33.33%, hypovitaminosis – in 11.76%. Seasonal 25(OH)D level in patients with DM type 1 fluctuations have been registered it reducing reliably in the winter time (20.38 [10.98 – 38.76] vs 68.82 [42.75 – 89.37], $p < 0.001$). The results of the comparative analysis of the anthropometric variables and the calcidiol levels show that for taller and heavier patients with DM type 1 25(OH)D higher levels are characteristic.

Key words: diabetes mellitus type 1, vitamin D deficiency, 25(OH)D (calcidiol), bone mineral density, bone metabolism.

С. Л. ДУДУК

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучение клиничко-нейровизуализационных характеристик у пациентов, страдающих сосудистой деменцией.

Материал и методы. В период с 2007 по 2009 г. были обследованы 94 человека, исследуемую группу составили 60 лиц с установленным врачом-психиатром диагнозом «сосудистая деменция» (24 мужчины и 36 женщин). Контрольную группу составили 34 психически здоровых человека аналогичного возраста (10 мужчин и 24 женщины). Всем пациентам контрольной группы и 31 пациенту, страдающему сосудистой деменцией, была выполнена МРТ головного мозга. Диагноз «деменция» устанавливали на основе клиничко-психопатологических, психометрических, нейропсихологических и инструментальных данных в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10). Результаты исследования обработаны с помощью пакета программ STATA 10.

Результаты. Разработан способ оценки атрофии мозгового вещества у лиц пожилого и старческого возраста с помощью МРТ головного мозга. На основании проведенного анализа предложен алгоритм диагностики деменции сосудистого генеза. Выявлены клиничко-нейровизуализационные взаимосвязи при сосудистой деменции.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности показателей атрофического процесса при деменции сосудистой этиологии, являются корректными в установлении диагноза, что подтверждается высокими корреляционными связями между морфометрическими показателями головного мозга и клиническими характеристиками расстройства.

Ключевые слова: сосудистая деменция, магнитно-резонансная томография, клиничко-психопатологическое обследование.

В нашей стране проживает около 2 млн человек в возрасте старше 60 лет. В течение 2002—2009 гг. в Республике Беларусь наблюдается неуклонное снижение доли лиц в возрасте 0—14 лет по сравнению с группой старше 50 лет. Средние показатели типа возрастной структуры населения в Гродненской области и всей стране составляют $0,53 \pm 0,016$ и $0,52 \pm 0,0191$ соответственно. Деменцией страдают 5—15% и более пожилых людей. Коэффициент наглядности по отношению к 2002 г. отражает динамику распространения деменций в Гродненской области: +224,58% (2007 г.) для болезненности и +200,67% (2007 г.) для заболеваемости деменциями в возрасте после 60 лет [1]. Из 1000 вновь выявленных случаев всех деменций в Гродненской области (исключена деменция вследствие эпилепсии и употребления ПАВ) в среднем 131 человек становится инвалидом в связи с сосудистой деменцией [2].

Углубленное изучение психопатологической и нейропсихологической структуры проявлений деменций позднего возраста становится одной из актуальнейших задач геронтологической психиатрии и неврологии. Это связано как с возросшей медицинской и социальной значимостью проблемы в «стареющем» обществе, так

и с существенным расширением технических возможностей прижизненного изучения структур и функций головного мозга у больных.

Известны способы диагностики патологических изменений в головном мозге, основанные на изучении «перивентрикулярного свечения», названного V. Nachevski и соавт. лейкоареозом или лейкоареозом, который является отражением процесса демиелинизации. Лейкоареоз выявляется по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) практически у всех больных с сосудистой деменцией, однако может визуализироваться и при деменциях несосудистого генеза, а также при нормальном старении [3]. Поэтому выраженность лейкоареоза имеет спорное дифференциально-диагностическое значение при нормальном старении и патологических атрофических изменениях головного мозга у пожилых. Цель работы состояла в изучении клиничко-нейровизуализационной характеристики у пациентов, страдающих сосудистой деменцией.

Материал и методы

В период с 2007 по 2009 г. на клинических базах Гродненской областной клинической больницы (кабинет МРТ отделения лучевой диагностики), Гродненского областного клинического центра «Психиатрия—наркология» (стационарные и диспансерные психиатрические отделения) были обследованы 94 человека, исследуемую группу составили 60 лиц с установленным врачом-психиатром диагнозом «сосудистая деменция» — 24 (40%) мужчины, 36 (60%) женщин. В контрольную группу вошли 34 психически здоровых человека аналогичного возраста — 10 (29%) мужчин и 24 (71%) женщины. Всем пациентам контрольной группы и 31 пациенту, страдающему сосудистой деменцией, была выполнена МРТ головного мозга. Диагностика деменции и определение клиничко-функционального класса базируются на основе клиничко-психопатологических, психометрических, нейропсихологических и инструментальных данных в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10).

Результаты исследования обработаны с помощью пакета программ STATA 10, применены методы непараметрической статистики, корреляционный и регрессионный анализ, нормальность распределения предлагаемых индексов проверена по критериям Д'Агостино Асимметрия и Д'Агостино Экссесс.

Опираясь на данные литературы, для диагностики деменции при болезни Альцгеймера была разработана следующая методика обследования больных: интервью с родственниками и клиническая беседа с пациентом, мини-тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination (MMSE), M. F. Folstein и соавт., 1975), батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery (FAB), B. Dubois, 1999), тест «Рисование часов» (Clock Drawing Test (CDT), H. Brodaty, 1997, K. Shulman, 1986, T. Sunderland, 1989). Для определения стадии заболевания — шкала клинической оценки деменции (Clinical Dementia Rating (CDR). Для

установления наличия сосудистого поражения — анамнез, модифицированная шкала Хачинского (Modified Hachinski ischemia scale (MIS), V. C. Hachinski, 1978), соматоневрологическое обследование. Для оценки эмоциональных нарушений — гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale (GDeprS), J. A. Yesavage и соавт., 1983) [4].

Специфичность многих методик для оценки атрофического процесса в головном мозге людей пожилого и старческого возраста, в частности используемых при рассеянном склерозе, достаточно низка, установленные критерии не соответствуют клиническим результатам и не являются диагностически значимыми, поскольку в инволюционном возрасте данный процесс наблюдается как при патологической атрофии мозга,

приводящей к деменции, так и при нормальном старении, результаты измерений частично перекрываются [5]. Был разработан способ оценки атрофии мозгового вещества, отличной от нормальных возрастных изменений у пожилых людей с помощью МРТ головного мозга. Диагностику атрофического процесса проводили в автоматическом режиме с использованием специальных компьютерных программ (Makhaon software v.2.4). Измеряли ширину височных и лобных долей, площадь и периметры мозолистого тела, передних и задних рогов боковых желудочков. Затем вычисляли индексы указанных структур мозга по формуле: $I=S/P$, где I — индекс, S — площадь, P — периметр, на сканах в аксиальной и сагиттальной проекциях в T2-режимах (рис. 1).

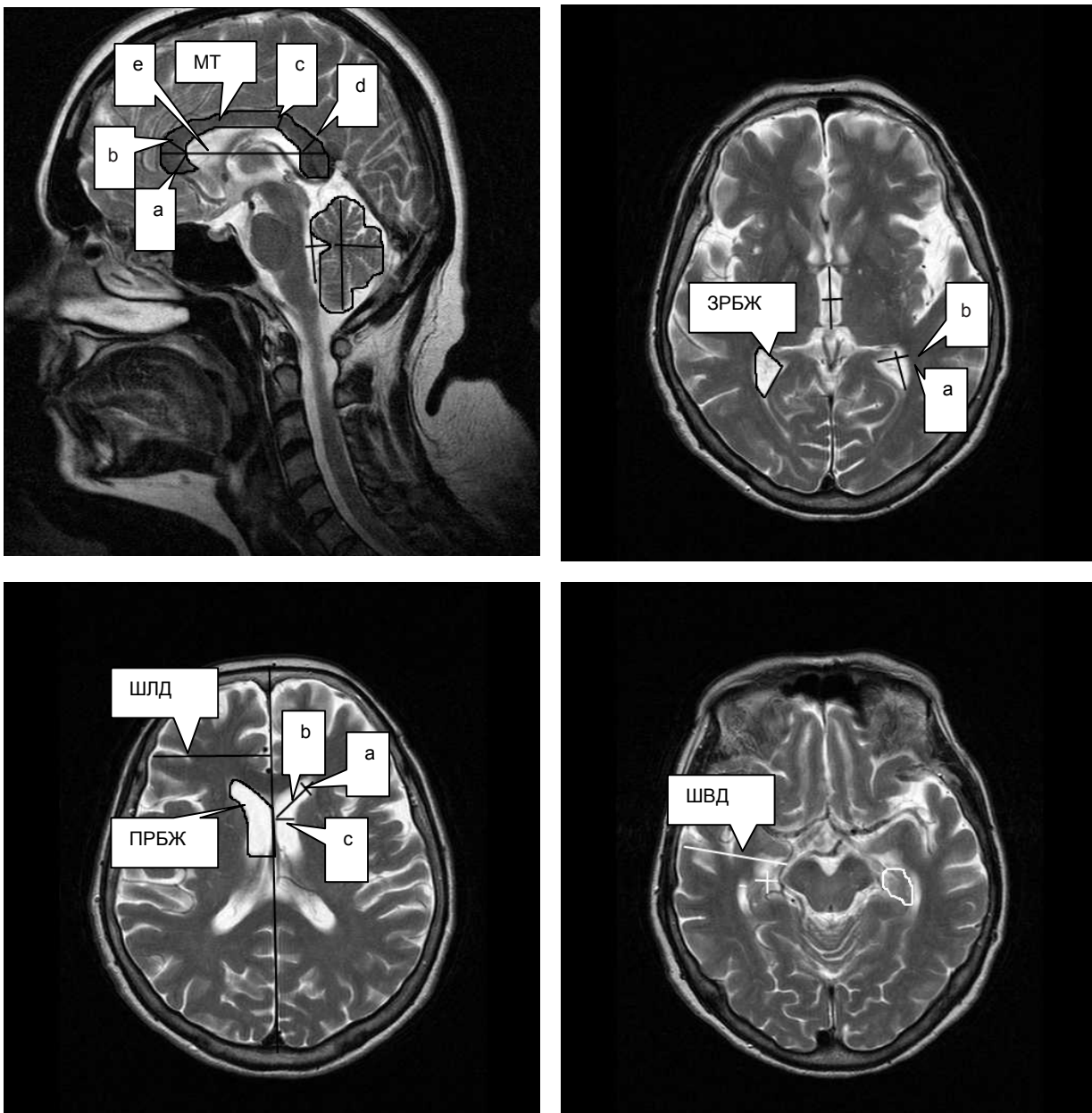


Рис. 1. Морфометрические показатели структур головного мозга: МТ — мозолистое тело, ПРБЖ — передний рог бокового желудочка, ЗРБЖ — задний рог бокового желудочка, ШЛД — ширина лобной доли, ШВД — ширина височной доли, а, b, c, d, e — линейные размеры мозолистого тела

Результаты и обсуждение

Наиболее важным показателем, характеризующим суммарную атрофию головного мозга, отличную от нормальных возрастных изменений, связанную с сосудистым генезом деменции, является индекс мозолистого тела (ИМТ).

Данный показатель имеет нормальное распределение ($P=0,0000$) в контрольной и исследуемой группах (рис. 2).

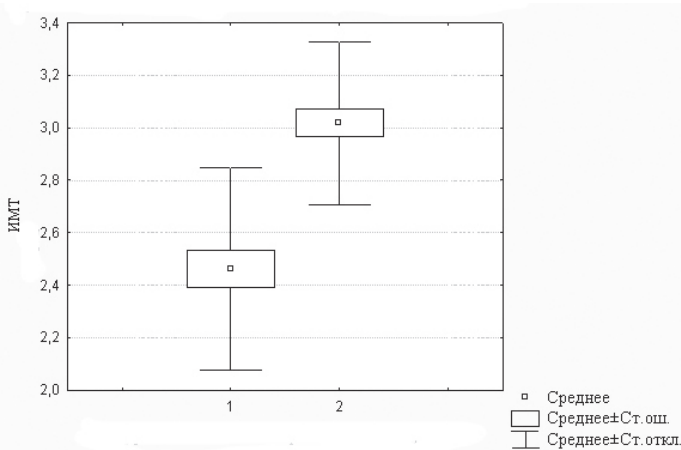


Рис. 2. Средние значения ИМТ в изучаемых группах: 1 — группа пациентов, страдающих сосудистой деменцией; 2 — группа контроля

Индексы задних рогов правого (ИЗРБЖпр) и левого (ИЗРБЖл) боковых желудочков не имеют достоверных различий в исследуемых группах ($P=0,1181$ и $P=0,3025$ соответственно), что отражено на рис. 3 и 4. Однако линейные характеристики ЗРБЖ отличаются высоким уровнем достоверности, так для параметра ЗРБЖпр_b $P=0,0006$, для параметра ЗРБЖл_b $P=0,0108$. Данный факт можно интерпретировать как неспецифичность изменений желудочковой системы при сосудистом характере дементного процесса.

В результате исследования были выявлены корреляционные связи между индексами и линейными размерами структур головного мозга (табл. 1).

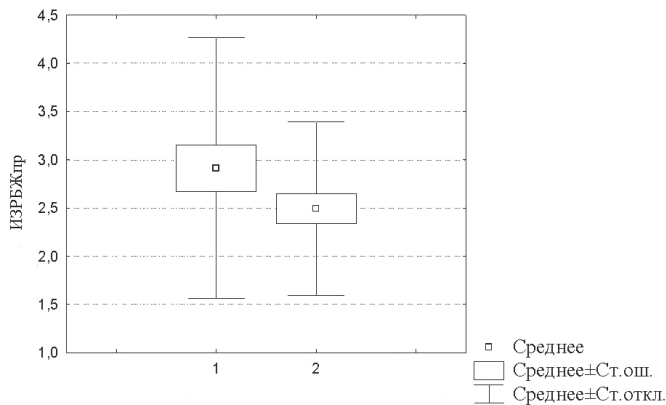


Рис. 3. Средние значения индекса заднего рога правого бокового желудочка: 1 — группа пациентов, страдающих сосудистой деменцией, 2 — группа контроля

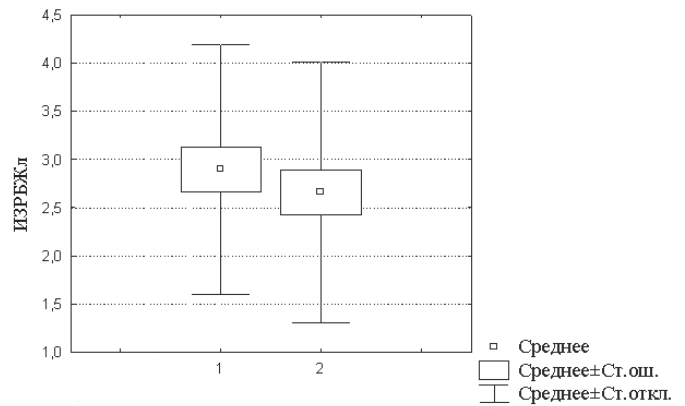


Рис. 4. Средние значения индекса заднего рога левого бокового желудочка: 1 — группа пациентов, страдающих сосудистой деменцией, 2 — группа контроля

МР-картина головного мозга отличается при нормальном старении и при клинической манифестации когнитивного снижения сосудистого генеза. При этом в первую очередь регистрируются изменения в желудочковой системе и в мозолистом теле, что согласно полученным данным является адекватным индикатором морфологического состояния белого вещества полушарий головного мозга. Регрессионная модель для параметра ИМТ в группе здоровых ($ИМТ=0,12+0,11*mta+0,07*mtb+0,09*mtc+0,09*mtd+0,004*mte$) — достоверно значима ($F(5, 28)=27,29, P=0,00001$) с достаточной степенью аппроксимации ($Ri=0,7994$). Наибольшее влияние на ИМТ имеет d-размер мозолистого тела ($Kj=24,11\%; P=0,0000$), затем a- ($Kj=23,64\%; P=0,0000$), b- ($Kj=18,1\%; P=0,0000$) и c-размеры ($Kj=14,37\%; P=0,001$).

Таблица 1

Корреляционная матрица достоверных морфометрических показателей при сосудистой деменции

Показатель	ИМТ	ИЗРБЖпр	ИЗРБЖл
MTa ¹	0,458**	-0,220	-0,381*
MTb ²	0,545**	-0,302	0,356*
MTc ³	0,439*	-0,298	-0,260
MTd ⁴	0,370*	-0,313	-0,071
MTe ⁵	0,230	0,410*	0,368*
ШЛДпр ⁶	-0,584***	-0,369*	-0,554**
ПРБЖпр a ⁷	-0,318	0,698***	0,677***
ПРБЖпр c ⁸	-0,150	0,547**	0,545**
ПРБЖл a ⁹	-0,322	0,611***	0,647***
ПРБЖл c ¹⁰	-0,270	0,446*	0,604***
ЗРБЖпр a ¹¹	-0,147	0,899***	-0,146
ЗРБЖл a ¹²	-0,289	0,662***	0,879***
ЗРБЖпр b ¹³	-0,357*	0,788***	0,716***
ЗРБЖл b ¹⁴	-0,473**	0,416*	0,542**

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$.

Примечания. Здесь и в табл. 2: ИМТ — индекс мозолистого тела, ИЗРБЖпр — индекс заднего рога правого бокового желудочка, ИЗРБЖл — индекс заднего рога левого бокового желудочка, 1—5 — линейные размеры мозолистого тела, 6 — ширина правой лобной доли, 7, 8 — линейные размеры переднего рога правого бокового желудочка, 9, 10 — линейные размеры переднего рога левого бокового желудочка, 11, 13 — линейные размеры заднего рога правого бокового желудочка, 12, 14 — линейные размеры заднего рога левого бокового желудочка.

Регрессионная модель для параметра ИМТ в группе страдающих сосудистой деменцией пациентов ($ИМТ=1,87+0,12*mta+0,05*mtb+0,07*mtc+0,06*mtd-0,02*mtе$) — достоверно значима ($F(5, 25)=9,72$, $P=0,00001$), с достаточной степенью аппроксимации ($RI=0,6604$). Наибольшее влияние на ИМТ при сосудистой деменции имеют а- и с-размеры мозолистого тела ($Kj=15,36\%$; $P=0,01$), затем d- ($Kj=13,7\%$; $P=0,032$) и е-размеры ($Kj=11,62\%$; $P=0,036$).

Построение регрессионной модели для параметра ИЗРБЖпр при сосудистой деменции ($ИЗРБЖпр=-1,58+0,05*ЗРБЖпр_а+0,24*ЗРБЖпр_б$) с высоким коэффициентом детерминации и уровнем статистической значимости ($RI=0,8820$, $F(2, 28)=104,67$, $P=0,000001$) указывает на влияние а- ($Kj=21,83\%$; $P=0,005$) и особенно b-размеров заднего рога бокового желудочка ($Kj=66,37\%$; $P=0,000001$) в комплексной оценке параметра ИЗРБЖпр. Регрессионная модель для ИЗРБЖпр в группе здоровых ($ИЗРБЖпр(здоровые)=0,01+0,05*ЗРБЖпр_а+0,14*ЗРБЖпр_б$) также высоко информативна ($RI=0,8124$, $F(2, 31)=72,46$, $P=0,00001$), а b-размер заднего рога бокового желудочка имеет наибольшее влияние на индекс: а- ($Kj=37,83\%$; $P=0,000001$) и b-размеры ($Kj=44,56\%$; $P=0,000001$).

Модель для параметра ИЗРБЖл в группе пациентов с деменцией ($ИЗРБЖл=-1,24-0,014*ЗРБЖл_а+0,33*ЗРБЖл_б$) — высоко информативна и значима ($RI=0,7709$, $F(2, 28)=47,10$, $P=0,00001$) и указывает на возможность использования b-размера ($Kj=70,1\%$; $P=0,000001$) в комплексной оценке состояния заднего рога бокового желудочка. В группе здоровых регрессионная модель для параметра ИЗРБЖл ($ИЗРБЖл(здоровые)=-0,41+0,008*ЗРБЖл_а+0,25*ЗРБЖл_б$) также информативна и статистически значима ($RI=0,8809$, $F(2, 31)=114,60$, $P=0,00001$).

С целью унификации использования морфометрических показателей в практических целях при проведении МРТ-исследования для каждого признака в группе здоровых рассчитан коэффициент отсчета, вытекающий из «правила трех сигм», согласно которому все средние ряды помещаются в пределах плюс—минус утроенное среднее квадратическое отклонение ($M\pm 3s$), что приводит каждую переменную в соответствие с законом нормального распределения [6].

Из табл. 2 видно, что наиболее значимыми для установления патологической атрофии головного мозга сосудистого генеза по сравнению с возрастной нормой в пожилом возрасте являются: ИМТ ($P<0,0001$) и некоторые линейные размеры головного мозга (ШВД, b-размер ЗРБЖ). В случае если ИМТ менее 1,58 и/или ширина правой и левой височных долей менее 40,47 и 36,8 соответственно, можно констатировать наличие атрофического процесса сосудистого генеза в головном мозге, отличного от нормальных возрастных изменений в пожилом возрасте.

Таким образом, на основании проведенного анализа предложен алгоритм диагностики (табл. 2).

Установлена сильная прямая корреляционная связь атрофии мозолистого тела с перенесенными инсульта-

Таблица 2

Диагностический алгоритм атрофического процесса в головном мозге у лиц пожилого и старческого возраста для уточнения сосудистой этиологии деменции

Показатель	$M\pm 3\sigma$	Диагностическая значимость	P
ИЗРБЖпр	5,88±0,9	>5,88	0,1181
ИЗРБЖл	6,38±1,06	>6,38	0,3025
ИМТ	4,46±1,58	<1,58	0,0001
ШВДпр	56,37±40,47	<40,47	0,0126
ШВДл	55,52±36,8	<36,8	0,0178
ЗРБЖпр_b	40,05±5,67	>40,05	0,0006
ЗРБЖл_b	21,52±0,94	>21,52	0,0108
МТа ¹	10,61±2,03	<2,03	0,1048
МТб ²	15,18±4,86	<4,86	0,0001
МТс ³	7,52±0,92	<0,92	0,01
МТд ⁴	14,78±3,62	<3,62	0,0004

ми, наличием фокальных неврологических знаков ($r=0,82$, $P<0,05$), нарушением динамического праксиса ($r=0,89$, $P<0,05$), расстройством простой и усложненной реакции выбора ($r=0,87$, $P<0,05$). В оценке ИМТ наиболее важны а- и с-размеры мозолистого тела, которые имеют сильные связи с теми же клиническими характеристиками деменции, как и параметр ИМТ. Так, коэффициент корреляции а-размера равен $r=0,86$ ($P<0,05$), с-размера — $r=0,84$ ($P<0,05$). Между с-размером мозолистого тела и сопутствующей симптоматикой (депрессивной и/или бредовой) выявлена сильная обратная связь ($r=-0,84$, $P<0,05$). Линейный b-размер мозолистого тела имеет сильную корреляционную связь с нарушением динамического праксиса ($r=0,84$, $P<0,05$) и расстройством реакции выбора ($r=0,91$, $P<0,05$). Параметр ИЗРБЖл имеет сильную обратную корреляционную связь с нарушением беглости речи ($r=-0,81$, $P<0,05$) и фокальными неврологическими симптомами ($r=-0,90$, $P<0,05$).

Регрессионная модель $ИМТ=4,28-0,04*ПОЛ-0,02*ВОЗРАСТ-0,13*СТЕПЕНЬ-0,06*СОПУТСТВУЮЩИЕ СИМПТОМЫ$ — значима ($RI=0,4422$, $F(4, 26)=5,15$, $P=0,0034$) и свидетельствуют о том, что выраженность атрофии мозолистого тела, основного показателя атрофического процесса головного мозга у пожилых, зависит от ряда факторов, но наиболее важен возраст, когда возникли клинические проявления ($Kj=21,87\%$; $P=0,009$).

Степень тяжести когнитивного расстройства в рамках сосудистой деменции имеет высокую прямую корреляционную связь со следующими клиническими характеристиками: ориентировкой во времени ($r=0,96$, $P<0,01$) и месте ($r=0,98$, $P<0,001$), нарушением чтения ($r=0,85$, $P<0,05$), письма ($r=0,83$, $P<0,05$), выполнения поэтапной команды ($r=0,84$, $P<0,05$) и расстройством способности к концептуализации или нахождению общих свойств предметов ($r=0,85$, $P<0,05$), также степень деменции взаимосвязана с выполнением теста «рисование часов» ($r=0,91$, $P<0,01$). Мерцание симптоматики имеет высокую достоверную прямую связь с ночной спутанностью пациента ($r=0,98$, $P<0,00001$). Показатели по гериатрической шкале депрессии имеют об-

ратную корреляционную связь с перенесенными в жизни трудностями ($r=-0,96$, $P<0,01$). Не выявлено связи между особенностями характера и тяжести деменции с такими клиническими симптомами, как относительная сохранность личности, артериальная гипертензия в анамнезе, сочетанный атеросклероз, внезапное начало заболевания и соматические жалобы. Нарушение восприятия имеет высокую прямую связь с фокальными неврологическими симптомами ($r=0,92$, $P<0,01$), расстройство концентрации внимания обратно связано с депрессивными переживаниями ($r=-0,86$, $P<0,05$). Степень нарушения памяти имеет высокую обратную корреляционную связь с депрессией, соматическими жалобами, беглостью речи и эмоциональным недержанием ($r=-0,91$, $P<0,05$). Речевые расстройства взаимосвязаны с соматическими и психическими переживаниями депрессивного спектра ($r=0,98$, $P<0,00001$), расстройство чтения — с флюктуирующим характером заболевания ($r=0,90$, $P<0,01$).

Выводы

1. Проведение морфометрических измерений в общей группе больных деменцией по сравнению с контрольной группой здоровых лиц выявило снижение показателей, характеризующих объем мозолистого тела (по позициям b, c, d, ИМТ), размеры височных долей и задних рогов боковых желудочков. Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности показателей атрофического процесса при нормальном старении и деменциях позднего возраста, являются корректными в установлении диагноза.

2. Клинические проявления сосудистой деменции зависят от атрофических изменений в головном мозге пациентов; выявлена взаимосвязь между морфометрическими показателями и особенностями начала, течения и прогрессирования мнестического снижения и эмоциональных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудук С. Л. // Актуальные проблемы медицины: сборник науч. статей Респ. науч.-практ. конф. и 18-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та.— Гомель, 2009.— Ч. 1.— С. 38—42.
2. Дудук С. Л. // Мед. панорама.— 2009.— № 5.— С. 33—35.
3. Bartzokis G., Cummings J. L., Sultzer D., et al. // Arch. Neurol.— 2003.— № 3.— P. 393—398.
4. Дудук С. Л. // Журнал Гродн. гос. мед. ун-та.— 2009.— № 1.— С. 14—17.
5. Шамова Т. М. Рассеянный склероз: оптимизация лечебно-диагностического процесса.— Гродно, 2007.
6. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.— СПб., 2002.

Поступила 15.09.09.

VASCULAR DEMENTIA CLINICAL AND NEUROVISUALIZATION CHARACTERISTICS

S. L. Duduk

Objective. To study the clinical and neurovisualization characteristics of patients suffering from vascular dementia.

Material and methods. During the period from 2007 till 2009 94 persons were examined. The experimental group was formed of 60 patients with vascular dementia including 24 men and 36 women the diagnosis stated by a psychiatrist. The control group included 34 psychiatrically healthy persons of similar ages: ten men and 24 women. Each person from the control group and 31 patients suffering from vascular dementia were performed brain magnet resonance tomography (MRT). Dementia was diagnosed basing on the clinico-psychopathological, psychometric, neuropsychological, and instrumental data according to the International Classification of Diseases and Problems Related with Health of revision X (ICD-10). The study data were processed applying the program packet STAT 10.

Results. A method for assessing the brain substance atrophy in elderly and senile persons applying brain MRT was developed. Basing on the analysis performed an algorithm for diagnosis of dementia having vascular genesis was offered. Clinical and neurovisualization relations under vascular dementia were revealed.

Conclusion. The data obtained evidence that the atrophic indices under dementia having vascular genesis are highly informative, are correct for the diagnosis determination. It is confirmed by a high correlation between the brain morphologic features and the disorder clinical characteristics.

Key words: vascular dementia, magnet resonance tomography, clinico-psychopathological examination.

Медицинская литература России

Лаборатория в современной клинике: Взгляд ведущих клиницистов России / Ред.-сост. В. В. Меньшиков.— М., 2010.

Ласков В. Б., Сумин С. А. Неотложная неврология (догоспитальный этап): Учеб. пособие для вузов.— М., 2010.

Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике.— М., 2010.

Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова.— М., 2010.

Лекции по ортопедической стоматологии: Учеб. пособие для вузов / Под ред. Т. И. Ибрагимова.— М., 2010.

Лекции по черепно-мозговой травме: Учеб. пособие для вузов / Под ред. В. В. Крылова.— М., 2010.

Лимфома Ходжкина: Монография / Под ред. В. П. Харченко.— М., 2009.

Лиссойер Т., Клэйден Г. Детские болезни: Учеб. пособие.— М., 2010.

Лим А. С. М., Констебль И., Вонг Т. В. Атлас глазных болезней.— М., 2009.

Лисицын Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник для вузов.— М., 2010.

Лысенко М. В. и др. Острый панкреатит: Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика.— М., 2010.

О. Н. ПОЧЕПЕНЬ, А. N. PISARCHIK

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Республиканский ожоговый центр Минска, Centro de Investigaciones en Optica, Leon, Mexico

Цель исследования: изучить динамику гликемического профиля с учетом суточных колебаний у больных с тяжелой термической травмой.

Материал и методы. Ретроспективно обследовано 172 пациента в возрасте от 15 до 60 лет (без сахарного диабета) с ожогами, превышающими 30% общей поверхности тела, находящихся на лечении в Республиканском ожоговом центре в 2004—2008 гг. Всем больным проводилось восстановление гемодинамических, водно-электролитных нарушений с использованием формулы Паркланда. Энтеральное питание начинали сразу после восстановления функции желудочно-кишечного тракта. Парентеральное питание проводили с использованием глюкозо-калий-инсулиновой смеси, растворов аминокислот, жировых эмульсий. Измерение гликемии проводили 4—7 раз в сутки. В зависимости от исхода и течения заболевания были выделены 3 группы: выжившие без сепсиса, выжившие с сепсисом и умершие.

Результаты. Глюкоза при поступлении не может быть использована в качестве предиктора последующих осложнений и летальности у больных с тяжелой термической травмой. Среди всех измерений глюкозы (глюкоза при поступлении, среднее, медиана, Δ гликемии) именно Δ гликемии является наиболее информативным показателем для прогноза сепсиса и неблагоприятного исхода. Выявлена сильная корреляция между суточными колебаниями гликемии (более 4,0 ммоль/л) и развитием септических осложнений и смерти. В то же время не выявлено корреляции между дозой вводимой глюкозы и инсулина и Δ гликемии. Не только эпизоды гипергликемии (более 11,0 ммоль/л), но и развитие спонтанной гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л) или суточных колебаний гликемии (более 4,0 ммоль/л) являются маркерами развития сепсиса и неблагоприятного исхода.

Заключение. Увеличение амплитуды ежедневных флюктуаций гликемии нужно расценивать как приближение к критической точке, идентифицирующей развитие сепсиса и, возможно, смерть, даже в том случае, если предельные цифры гликемии не превышают критических значений (между 2,8 ммоль/л и 12,0 ммоль/л).

Ключевые слова: тяжелая термическая травма, гликемия, сепсис, неблагоприятный исход.

Одним из основных клинических проявлений «стресс-ответа» на обширную термическую травму является гипергликемия [1, 2]. Стрессовая гипергликемия (СГ) — типичная реакция на стресс, она может отмечаться как в острый период травмы (1—3-и сутки), так и на фоне сепсиса [3, 4]. В обоих случаях наблюдается массивный выброс гормонов стресса (кортизол, катехоламины, глюкагон и т. д.), продукция и накопление провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6) [5—7]. Общеизвестны такие повреждающие эффекты стрессовой гипергликемии, как активация перекисного окисления липидов, формирование митохондриальной дисфункции, системной вазодилатации, а так-

же уровня провоспалительных цитокинов, увеличение случаев бактериемии и полиорганной недостаточности [8—14].

В 2001 г. G. Van der Berghe описала положительное влияние инсулинотерапии на выживаемость и важность поддержания нормогликемии (4,1—6,1 ммоль/л) в рандомизированном исследовании на 1548 больных [15]. Однако проведенные впоследствии мультицентровые исследования (VISEP и Glucontrol) выявили случаи гипогликемии на фоне инсулинотерапии [16, 17].

В настоящее время вопрос о диагностическом и прогностическом значении, а также об оптимальном уровне поддержания гликемии остается открытым. Ряд авторов утверждают, что гипергликемия — это независимый фактор, увеличивающий осложнения и летальность у пациентов без диабета, в то же время другие утверждают, что средний уровень гликемии не является фактором риска смерти пациента [18—20].

Как правило, в исследованиях учитывается средний уровень глюкозы и уровень глюкозы при поступлении [21, 22]. Однако если у больного имеют место эпизоды гипогликемии, диагностическая ценность среднего уровня гликемии теряется [23, 24]. Полагаем, что не только эпизоды гипергликемии имеют диагностическое и прогностическое значение, но не менее важным является вариабельность суточных значений (даже если нет тяжелой гипогликемии (менее 2,5 ммоль/л) или тяжелой гипергликемии (более 12 ммоль/л).

Целью настоящего исследования являлась оценка диагностического и прогностического значения вариабельности уровня гликемии в зависимости от последующего исхода и тяжести течения заболевания у пациентов с обширными ожогами.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 172 пациента, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации Республиканского ожогового центра (Минск) в 2004—2009 гг. Критерии включения: ожоги более 30% от общей поверхности тела (ОПТ), возраст от 15 до 60 лет, без тяжелой сопутствующей патологии. Всем больным круглосуточно проводили мониторинг основных параметров гемодинамики. При поступлении осуществляли экстренную коррекцию волевических (с использованием формулы Паркланда), гидроионных, гемодинамических и респираторных нарушений.

При наличии глубоких ожогов всем больным проводили раннюю некрэктомию с одномоментной или отсроченной аутодермопластикой на 3—5-е сутки с момента травмы (одномоментно удалялось не более 10% некроза).

Диагноз «сепсис» устанавливали на основании положительной гемокультуры крови или на аутопсии в комбинации с лейкоцитозом или лейкопенией, гипертермией или гипотермией, тахикардией [26].

Энтеральное питание начинали как можно раньше. В первые 24 ч растворы глюкозы не переливали. На 2-е сутки глюкозу вводили в виде глюкозо-калий-инсу-

линовой смеси (ГКИ-смесь), которая включала глюкозу со скоростью введения 0,1 г/кг/час + инсулин 0,025 г/кг/час + 7,5% калия хлорид 2,0 ммоль/кг/сут. На 3-и сутки и в последующие дни растворы глюкозы вводили со скоростью 0,15—0,2 г/кг/час + инсулин 0,02—0,05 ЕД/кг/час + 7,5% калия хлорид 2,0 ммоль/кг/сут. Ежедневно переливали растворы аминокислот (0,5—1,0 л/сут) и 10—20% жировые эмульсии (0,5—1,0 л/сут). Дозу вводимого инсулина увеличивали, если уровень гликемии был 8,0 ммоль/л.

Уровень гликемии оценивали 4—7 раз в день, кровь брали из центральной вены. Концентрацию глюкозы при поступлении рассчитывали как среднее арифметическое всех первых измеренных значений при поступлении в стационар; среднее значение за сутки — как среднее арифметическое всех значений за сутки; минимальное значение — как медиану всех минимальных значений за сутки; максимальное значение — как медиану всех максимальных значений за сутки; дельта гликемии (Δ гликемии) — как разницу между максимальным и минимальным значением за сутки (представлена в виде медианы всех значений)

Указанные параметры гликемии оценивали в зависимости от тяжести течения и исхода заболевания. Эти данные были сопоставлены с тяжестью состояния по шкале APACHE II, с длительностью пребывания в ОИТР, уровнем гормонов (кортизол, инсулин) при поступлении, количеством углеводов и дозой инсулина, получаемой за сутки, состоянием центральной гемодина-

мики, адекватностью тканевой перфузии, оцениваемой по сатурации смешанной венозной крови ($ScvO_2$), взятой из подключичной вены [25, 27].

В зависимости от течения и последующего исхода ретроспективно было выделено 2 группы выживших (без сепсиса и с сепсисом) и 1 группа умерших (пациенты погибли на фоне сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Пациенты, погибшие в первые 3-е суток на фоне ожогового шока, были исключены из исследования.

Все данные представлены как среднее значение, медиана, 25—75% квартиль (IQRs). Статистические различия между группами оценивали по U-критерию Манна—Уитни, с использованием программы STATISTICA 6 and ORIGIN 7.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты измерений глюкозы: в 1-й группе пациентов без сепсиса (n=45), во 2-й группе пациентов с сепсисом (n=75) и в 3-й группе — умерших (n=52).

Самая короткая продолжительность лечения (8,5 [5—14] дня) была у пациентов 1-й группы с ожогами, составляющими 33 [23—56] % от ОПТ. Площадь глубоких ожогов в группе составляла 8 [5—12] %. В этой группе заболевание протекало благоприятно, без клинических проявлений сепсиса. Умеренная гипергликемия (7,8 [7,0—9,2] ммоль/л) наблюдалась только в 1-е сутки и коррелировала с уровнем кортизола ($r=+0,45$).

Таблица 1

Клиническая характеристика выживших и умерших пациентов

Показатель	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=75)	P_{1-2}	3-я группа (n=52)	P_{2-3}
Койко-дни в ОИТР	8,5 [5—14]	24,8 [21—31]	<0,05	18,5 [14—22]	<0,05
ОПТ, %	33 [23—56]	43,5 [35—48]	<0,05	58 [48—72]	>0,05
Глубокий ожог, %	8 [5—12]	17 [12—44]	<0,05	20 [15—45]	>0,05
APACHE II (первые 24 ч)	13 [12—15]	17 [14—19]	<0,05	16 [14—19]	>0,05
Количество измерений глюкозы в день	4,2 [3—5]	5,5 [4—7]	<0,05	6,2 [5—7]	<0,05
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,6 [5,3—5,7]	6,6 [6,2—7,1]	<0,05	8,1 [7,2—8,8]	<0,05
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	7,8 [7,0—9,2]	8,2 [7,8—9,7]	>0,05	8,8 [7,8—10,2]	>0,05
Минимальное значение гликемии, ммоль/л	3,5 [3,1—3,8]	3,1 [2,3—3,3]	<0,05	2,75 [2,1—3,1]	<0,05
Максимальное значение гликемии, ммоль/л	7,2 [6,6—8,8]	14,7 [11,7—17,0]	<0,05	14,2 [13,5—17,2]	>0,05
Δ гликемии, ммоль/л	2,1 [1,8—3,3]	4,3 [2,2—5,8]	<0,05	7,2 [4,0—8,1]	<0,001
Кортизол при поступлении, нмоль/л	677 [640—820]	780 [650—950]	<0,05	740 [720—930]	>0,05
Инсулин при поступлении, пкмоль/л	444 [260—760]	240 [170—279]	<0,05	156 [110—178]	<0,05
Доза глюкозы (сухого вещества), г/сут	280 [180—325]	320 [240—400]	<0,05	320 [280—380]	>0,05
Доза инсулина, IU/сут	64 [60—72]	100 [85—200]	<0,05	114 [80—220]	>0,05
$ScvO_2$ при поступлении, %	44,5 [42—48]	40,8 [35—42]	>0,05	41,6 [36—43]	>0,05

P_{1-2} — достоверность различий показателей между 1-й и 2-й группами, $P < 0,05$;
 P_{2-3} — достоверность различий показателей между 2-й и 3-й группами, $P < 0,05$.

Причиной гипергликемии, вероятно, были нарушения кровообращения, проявляющиеся гиповолемией (ЦВД 0—2 см вод. ст.), которая имела место на фоне повышенного среднего артериального давления (САД 111,8 [110—115] мм рт. ст.) за счет высокого периферического сопротивления, централизации кровообращения и снижения доставки кислорода ($ScvO_2$ 45 [42—48] %) на фоне гиповолемии. Клинически гипоперфузия проявлялась гипотермией, отсутствием перистальтики, олигурией. Следует отметить, что в 1-е сутки растворы глюкозы не переливали.

В последующие сутки средний уровень гликемии в группе составлял 5,6 [5,3—5,7] ммоль/л, максимальный — 7,2 [6,6—8,8] ммоль/л, Δ гликемии — 2,1 [1,8—3,3] ммоль/л.

Индивидуальные данные variability гликемического профиля у больного М. и больного И. из 1-й группы представлены на рис. 1.

У пациентов 2-й группы (выжившие с сепсисом) тяжесть термического поражения (ОПО 43,5 [35—48] %, площадь глубоких ожогов 17 [12—44] %) была выше, чем в 1-й группе ($P < 0,05$).

Так же как и в 1-й группе, умеренная гипергликемия при поступлении (8,2 [7,8—9,7] ммоль/л) наблюдалась

на фоне высокого уровня кортизола (780 [650—950] ммоль/л) и низкого уровня инсулина (240 [170—279] пкмоль/л), низкой сатурации центральной венозной крови ($ScvO_2$ 40,8 [35—42] %). Основными причинами гипергликемии было нарушение периферической перфузии и микроциркуляции (гипотермия, отсутствие перистальтики).

Через 3-е суток средний уровень гликемии составлял 6,6 [6,2—7,1] ммоль/л, максимальный уровень гликемии — 9,1 [8,8—10,7] ммоль/л, Δ гликемии — 4,3 [2,2—5,8] ммоль/л. Эти показатели были выше ($P < 0,05$), чем во 2-й группе. В то же время минимальный уровень гликемии (3,1 [2,3—3,3] ммоль/л) был ниже ($P < 0,05$), чем в группе без сепсиса.

Весь период времени гипергликемия наблюдалась на фоне адекватной тканевой перфузии ($ScvO_2$ 82,2 [78,2—85,2] %), высокого уровня кортизола (674 [670—780] нмоль/л) ($r = +0,42$), в то время как уровень инсулина имел очень большие колебания (510 [210—830] пкмоль/л). Индивидуальные данные variability гликемического профиля у больных С. и Г. представлены на рис. 2.

У пациентов 3-й группы, умерших на фоне сепсиса на 15—20-е сутки, ОПТ (58 [48—72] %) и площадь

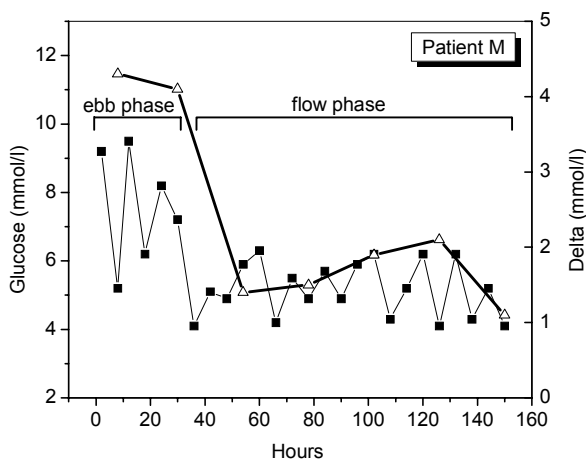


Рис. 1. Изменение концентрации глюкозы и Δ гликемии у пациентов 1-й группы

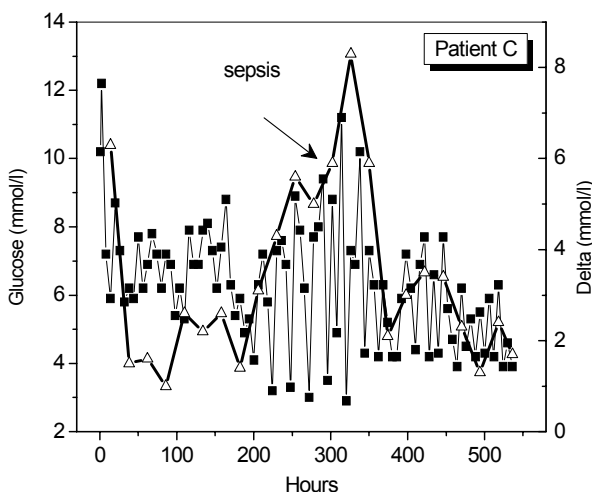
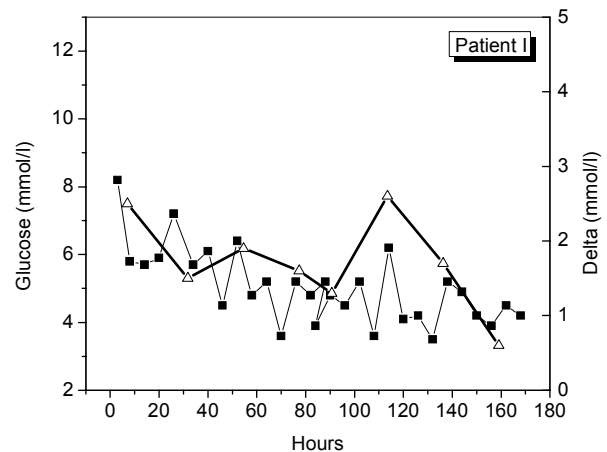
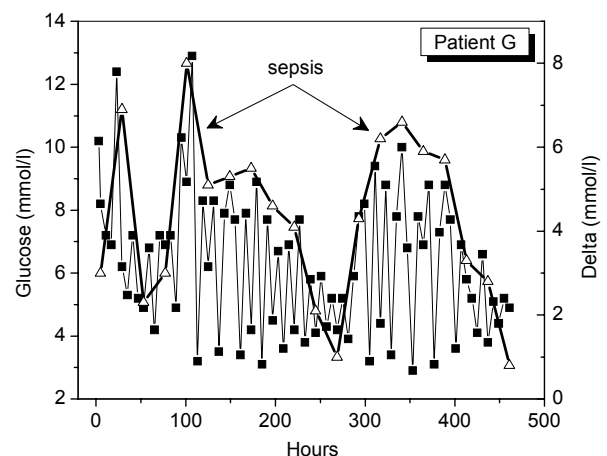


Рис. 2. Изменение концентрации глюкозы и Δ гликемии у пациентов 2-й группы



глубоких ожогов (20 [15—45] %), тяжесть состояния, уровень гликемии при поступлении (8,8 [7,8—10,2] ммоль/л), уровень кортизола (740 [720—930] нмоль/л), инсулина (156 [110—178] пкмоль/л) и $ScvO_2$ (40,8 [35—42] %) не отличались от показателей у больных с сепсисом и благоприятным исходом ($P>0,05$).

В дальнейшем (после 1—2-х суток) средний уровень гликемии (8,1 [7,2—8,8] ммоль/л, $P<0,05$) был выше, чем в группах выживших, минимальное значение гликемии (2,75 [2,1—3,1] ммоль/л) было ниже ($P<0,05$), чем в группе выживших, в то же время максимальный уровень гликемии (14,2 [13,5—17,2] ммоль/л, $P>0,05$) был таким же, как во 2-й группе. На этом фоне на протяжении всего периода наблюдений (исключая первые 3 дня) средний уровень кортизола (323,5 [192,2—779,2] нмоль/л) и инсулина (175,3 [112,1—667,8] пкмоль/л) имел очень широкий предел колебаний.

У пациентов этой группы вариабельность суточного гликемического профиля была значительно выше (Δ гликемии 7,2 [4,0—8,1] ммоль/л, $P<0,001$), чем у выживших пациентов. Характерно, что наибольшие колебания гликемии наблюдали за несколько дней до смерти.

Основными причинами гипергликемии в течение первых 2 сут были нарушения гемодинамики, связанные с гиповолемией, гипоперфузией, снижением транспорта кислорода и респираторными нарушениями.

Эти данные согласуются с данными J. M. Ligtenberg и соавт., которые доказали, что средний уровень гликемии не является независимым фактором риска смерти [20]. По-видимому, в 1—2-е сутки гипергликемия связана с высоким уровнем продукции глюкозы на фоне гиперкортицизма и сниженной утилизацией на фоне нарушения доставки кислорода и инсулинорезистентности. Этот феномен носит адаптивный характер и важен для выживания [2, 6].

Гипергликемия при поступлении у тяжелообожженных, по нашему мнению, является следствием гемодинамических, респираторных нарушений, связанных с развитием ожогового шока, и не может быть использована в качестве прогностического критерия для развития осложнений. На фоне острого «стресс-ответа»

(1—2-е сутки) и развития нейроэндокринной реакции с высоким уровнем глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов, провоспалительных цитокинов всегда имеет место гипергликемия, которая была описана К. Бернаром в 1896 г. как «диабет травмы». Физиологический смысл этого явления заключается в стимуляции печеночного глюконеогенеза и глюкогенолиза с одновременным развитием инсулинорезистентности для перераспределения энергии в пользу наиболее жизненно важных органов (в первую очередь мозга), обеспечивающих адаптацию [5].

Полученные данные выявили четкие различия в вариабельности гликемического профиля (средний уровень, медиана, Δ гликемии) в группах с благоприятным течением, на фоне сепсиса и у умерших пациентов и «фазе прилива».

Показано, что у погибших пациентов отмечался высокий уровень максимальных значений гликемии, Δ гликемии и эпизоды гипогликемии. Корреляции между дозой внутривенно вводимой глюкозы, инсулина и осцилляциями гликемии не наблюдалось. Пиковые значения гликемии не были связаны с введением глюкокортикоидов или высокой скоростью подачи глюкозы, как утверждали некоторые авторы [28]. Более того, хотелось подчеркнуть, что информативную ценность имеют не только эпизоды гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л), но и высокое значение Δ гликемии в течение суток. Гипогликемия отмечалась в 8,7% случаев у пациентов с сепсисом (выживших) и в 14,5% — у погибших. В остальных 91,3% случаев у выживших с сепсисом и в 85,5% случаев среди погибших пациенты имели высокий уровень ежесуточных колебаний глюкозы (более 4,0 ммоль/л) без тяжелой гипергликемии (более 12,0 ммоль/л) и гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л). Полагаем, что гипогликемия только идентифицирует больных с высоким риском смерти и не связана с вводимым инсулином. Ни у одного больного с благоприятным течением не было выявлено эпизодов гипогликемии.

В 2001 г. G. Van der Berghe и соавт. в проспективном когортном исследовании нашли, что поддержание гликемии экзогенным инсулином на уровне 4,6—6,1

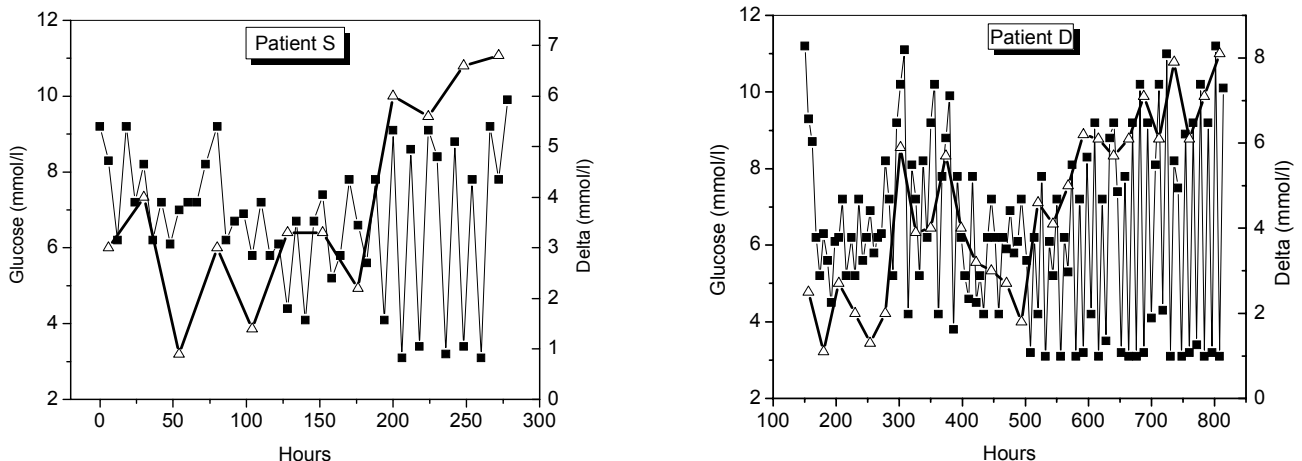


Рис. 3. Изменение концентрации глюкозы и Δ гликемии у пациентов 3-й группы

ммоль/л сопровождается снижением летальности, уменьшением сроков лечения в ОИТР почти в 2 раза [15]. После публикации этих данных были предприняты многочисленные попытки повторить достигнутые результаты. Однако в процессе исследований ряд авторов пришли к выводу, что попытки удержать гликемию на должном уровне сопровождаются развитием гипогликемии [29]. В одном из аналитических обзоров были проанализированы результаты 24 исследований, проведенных в группе хирургических и терапевтических пациентов. По результатам исследований различных авторов, количество случаев гипогликемии колебалось от 1,2 до 17%. Однако авторы обзора утверждают, что частота появления случаев тяжелой гипогликемии при применении инсулина для коррекции не превышает количество случаев при использовании рутинного протокола [30, 31].

В настоящем исследовании все пациенты погибли на фоне сепсиса и полиорганной недостаточности (печеночной, почечной, надпочечниковой). Дисфункция органов, ответственных за глюконеогенез, нейроэндокринную регуляцию и синтез контринсулярных гормонов, может приводить к эпизодам гипогликемии, которыми сложно управлять [32].

Таким образом, не только эпизоды гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) и гипергликемии (более 12,0 ммоль/л) имеют прогностическое значение. Вариабельность гликемического профиля может служить маркером сепсиса и неблагоприятного исхода, а наибольшей информативной ценностью обладают ежедневные вариации уровня гликемии более 4,0 ммоль/л.

Выявленный феномен высокой амплитуды колебаний (дельта) уровня глюкозы на фоне сепсиса и у умерших пациентов характерен для большого класса динамических систем, находящихся под воздействием стохастических процессов. Необходимо отметить, что человеческий организм, как очень сложная биологическая система с множеством степеней свободы (переменных) и параметров, подчиняется базовым законам, присущим другим нелинейным динамическим системам. Поскольку все процессы, происходящие в организме, имеют базовый уровень шума (постоянного изменения), они носят вероятностный характер. Связь между нелинейностью и стохастичностью в настоящее время является предметом пристального изучения в различных динамических системах, включая радиофизику [33] и квантовую электронику [34], климатические [35], социологические [36] и геофизические процессы [37], вспышки эпидемий [38], оптические модели [39, 40] и т. д. Было замечено, что при приближении к критической точке (кризису) шум в таких системах сильно усиливается, что вызывает большие стохастические колебания переменных [41].

Данная теория имеет огромное практическое значение и позволяет оценить стабильность системы, а также насколько далеко от критической точки она находится. Изучая амплитуду колебаний в динамических системах, можно предсказать развитие экологического кризиса [42], эпидемий [43] и т. д.

Уровень гликемии, являясь гомеостатической константой, жестко детерминирован у здоровых людей, в то же время он может испытывать значительные временные колебания при изменении первичных условий (респираторные, гемодинамические, температурные, гормональные и т. д.).

В нашем исследовании показано, что развитие сепсиса и септического шока сопровождается значительными флюктуациями уровня гликемии и увеличением амплитуды колебаний независимо от терапевтических вмешательств. Этот феномен может быть расценен как пребифуркационный шум, появляющийся при приближении к точке кризиса (сепсис, септический шок). Представляется, что постоянный мониторинг гликемии и изучение ее динамики от момента поступления больного позволит прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

Выводы

1. Среди всех измерений глюкозы у пациентов с обширными ожогами (при поступлении, среднее, медиана, Δ гликемии) именно Δ гликемии является наиболее информативным показателем для прогноза сепсиса и неблагоприятного исхода.

2. Уровень глюкозы при поступлении не может быть использован в качестве предиктора последующих осложнений и летальности у больных с тяжелой термической травмой. С увеличением тяжести состояния максимальный уровень гликемии и особенно Δ гликемии увеличивался во всех группах, в то же время ничего нельзя сказать о дальнейшем течении заболевания, если гликемия при поступлении составляла 8,0 ммоль/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolfe R. R., Allsop J. R., Burke J. F. // *Metabolism*.— 1979.— Vol. 28.— P. 1031—1039.
2. Gore D. C., Chinkes D., Hegggers J., et al. // *J. Trauma*.— 2001.— Vol. 51.—P. 540—544
3. Lind L, Lithell H. // *Clin. Intens. Care*.— 1994.— Vol. 5.— P. 100—105.
4. Yendamuri S., Fulda G. J., Tinkoff G. H. // *J. Trauma*.— 2003.— Vol. 55.—P. 33—38.
5. Marette A. // *Iss. Clin. Nutr*.— 2004.— Vol. 9.— P. 23—25.
6. Mizock B. A. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*.— 2001.— Vol. 15.—P. 533—551.
7. Van den Berghe G. // *J. Clin. Invest*.— 2004.— Vol. 114, № 9.— P. 1187—1195.
8. Shepherd P. R., Kahn B. B. // *N. Eng. J. Med*.— 1999.— Vol. 341.—P. 248—257.
9. Rolo A. P., Palmera C. M. // *Toxicol Pharmacol*.— 2006.— Vol. 212.—P. 167—178.
10. Van Waardenburg D. A., Jansen T. G., Vos G. D., Buurman W. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.— 2006.— Vol. 91.—P. 3916—3921.
11. Langouche L., Vanhorbeek I., Vlasselaers D., et al. // *J. Clin. Invest*.— 2005.— Vol. 15.—P. 2277—2286.
12. Groeneveld A. B. J., Beishuizen A., Visser F. C. // *Crit. Care*.— 2002.— Vol. 6.—P. 102—105.
13. Christiansen C., Toft P., Jorgensen H. S., et al. // *Intens. Care Med*.— 2004.— Vol. 30.—P. 1685—1688.
14. Turina M., Fry D. E., Polk H. C. Jr. // *Crit. Care Med*.— 2005.— Vol. 33.—P. 1624—1633.
15. Van der Berge G., Wouters P., Weekers F. // *N. Engl. J. Med*.— 2001.— Vol. 345.—P. 1359—1367.
16. Brunkhorst F., Kuhnt E., Engel C. // *Infection*.— 2005.— Vol. 33 (Suppl. 1).—P. 19.

17. Huff C. // *Pharm. Pract. News.*—2007.— Vol. 34.— P. 25—28.
18. Capes S. E., Hunt D., Mamberg K., Gerstein H. C. // *Lancet.*—2000.— Vol. 355.—P. 773—778.
19. Umpierrez G. E., Isaacs S. D., Bazargan N., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87.—P. 978—982.
20. Ligtenberg J. M. et al // *Intens. Care Med.*—2006.— Vol. 10.— P. 1007.
21. Van der Berge G., Wouters P. J., Bouillon R., et al. // *Crit. Care Med.*— 2003.— Vol. 31.—P. 359—366.
22. Yendamuri S., Fulda G. J., Tinkoff G. H. // *J. Trauma.*—2003.— Vol. 55.—P. 33—38.
23. Vogelzang M., Van der Horst G., Nijsten W. N. // *Crit. Care.*—2004.— Vol. 8, №3.— P. 122—127.
24. Mechnick J. I., Handelsman Y., Boomgarden Z. T. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*—2007.— Vol. 10.—P. 193—196.
25. Chawla L. S., Zia H., Guttierrez G., et al. // *Chest.*—2004.— Vol. 126, № 6.—P. 1891—1896.
26. Bone R. C. // *Crit. Care Med.*— 1991.— Vol. 19, № 7.— P. 973—976.
27. Sander M., Spies C. D., Foer A., et al. // *Intens. Care Med.*—2007.—Vol. 33, № 10.— P. 1719—1725.
28. Branco R. G., Garcia P. C., Piva J. P., et al. // *Pediatr. Crit. Care Med.*—2005.—Vol. 6.— P. 470—472.
29. Krinsley J. S. // *Mayo Clin. Prot.*— 2004.—Vol. 79.— P. 992—1000.
30. Meijering S., Corstjens A. M., Tulleken J. E., et al. // *Crit. Care.*— 2006.—Vol. 10.— P. 19.
31. Vanhorebeek I., Langouche L., Van der Berghe G. // *Chest.*—2007.—Vol. 132.— P. 268—78.
32. Cryer P. E. // *J. Clin. Invest.*—2006.—Vol. 116.— P. 1470—1473.
33. Ахманов С. А., Дьяков Ю. Е., Чиркин А. С. Введение в статистическую радиофизику и оптику.— М., 1981.
34. Fedorov A. V., Harper S. L., Philander S. G., et al. // *Bull. Am. Meteorol.*— 2003.—Vol. 84.— P. 911.
35. Chen D., Cane M. A., Kaplan A., et al. // *Nature.*— 2004.— Vol. 428.— P. 733.
36. Alonso D., McKane A. J., Pascual M. // *J. R. Soc. Interface.*—2007.—Vol. 4.— P. 575.
37. Greenman J. V., Benton T. G. // *Am. Naturalist.*— 2003.— Vol. 161.— P. 225.
38. Surovyatkina E. // *Nonlin. Process. Geophys.*— 2005.— Vol. 12.— P. 25.
39. Garcia-Ojalvo J., Roy R. // *Phys. Lett.*— 1996.—Vol. A 224.— P. 51.
40. Huerta-Cuellar G., Pisarchik A. N., Kir'yanov A. V., et al. // *Phys. Rev.*— 2009.—Vol. E 79.— Abstr. 036204.
41. Wiesenfeld K., McNamara B. // *Phys. Rev.*—1986.—Vol. A 33.— P. 629.
42. Kravtsov Y. A., Surovyatkina E. D. // *Phys. Lett.*—2003.— Vol. A 319.— P. 348.
43. Surovyatkina E. D., Kravtsov Y. A., Kurths J. // *Phys. Rev.*—2005.—Vol. E 72.— Abstr. 046125.

Поступила 18.06.10.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF GLYCEMIC PROFILE VARIABILITY IN PATIENTS WITH SEVERE THERMAL TRAUMA

O. N. Pochepen, A. N. Pisarchik

Objective. To study the glycemic profile depending on the daily fluctuations in patients with severe thermal trauma.

Material and methods. One hundred and seventy two patients aged 15 to 60 years (having no diabetes mellitus) with burns their area exceeding 30% of the body total surface treated at the Republican Burn Center in 2004—2008 were examined retrospectively. The hemodynamic, aqua-electrolyte disorders were restored in every patient applying Parkland's formula. The enteral feeding was begun immediately after the gastrointestinal tract function had been restored. The parenteral feeding consisted of glucose-potassium-insulin mixture, amino acids solutions, fat emulsions administration. Glycemia level were determined 4—7 times a day. Depending on the disease outcome and course 3 groups of patients were separated: the patients without sepsis having survived, the persons having survived after sepsis and the persons died.

Results. When administered glucose cannot be considered as a predictor for complications and lethality in patients with severe thermal trauma. Delta glycemia (Δ glycemia) value is the most informative one for sepsis and unfavorable outcome prediction among all glucose variables (glucose at entering, mean, median, Δ glycemia). A strong correlation between the glycemia daily fluctuations (>4.0 mmol/L) and complications development and death has been determined. At the same time no correlation has been found between the glucose and insulin doses and Δ glycemia. Both hyperglycemia episodes (>11.0 mmol/L) and spontaneous hypoglycemia development (<2.8 mmol/L) or glycemia daily fluctuations (>4.0 mmol/L) are markers for sepsis development and unfavorable outcome.

Conclusion. The glycemia daily fluctuations amplitude increase should be considered an approach to the critical point identifying sepsis development and possibly death even in that case when the glycemia marginal values do not exceed the critical figure (2.8 mmol/L to 12.0 mmol/L).

Key words: severe thermal trauma, glycemia, sepsis, unfavorable outcome.

Н. Ф. СОРОКА, А. К. ЧИЖ

ХЛАМИДИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АМИЛОИДОЗА ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить влияние *S. trachomatis* на развитие амилоидоза почек при ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с достоверно установленным диагнозом РА. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 29 больных РА, осложненным амилоидом почек, средняя длительность заболевания 17,1±8,3 года; 2-я (контрольная) — 31 пациент с РА без амилоидоза почек, средняя длительность заболевания 12,5±9,4 года. Средний возраст пациентов 1-й группы — 55,3±15 лет; 2-й — 49,3±13 лет.

Результаты. *S. trachomatis* выявлена методом ПЦР у 24 (82,8%) из 29 больных РА, осложненным амилоидозом почек. Во 2-й группе ассоциация *S. trachomatis* и РА установлена лишь у 8 (25,8%) пациентов. При амилоидозе у 14 (48,8%) больных РА отмечались атипичные проявления данной патологии. Описано 2 случая сочетания амилоидоза почек при РА и хламидийной инфекции.

Заключение. Наличие у больного РА *S. trachomatis* является одним из факторов риска развития амилоидоза почек. При выявлении у больного РА *S. trachomatis* необходимо систематически контролировать функцию почек для своевременной диагностики амилоидоза почек и назначения адекватной комплексной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, амилоидоз почек, *S. trachomatis*, комплексная терапия.

Ревматоидный артрит (РА) относится к неуклонно прогрессирующим заболеваниям суставов и сопровождается постоянными болями, деформацией и нарушением функции. В связи с этим около 1/3 пациентов становятся инвалидами в течение 5 лет от момента развития бо-

лезни. Помимо повседневного страдания из-за болей в суставах вовлечение в патологический процесс внутренних органов приводит к сокращению продолжительности жизни больных РА в среднем на три года [1]. В настоящее время созданы эффективные средства базисной терапии РА, что привело к увеличению продолжительности жизни этих пациентов. Однако по-прежнему весьма актуальной остается проблема предупреждения и лечения возможных осложнений данного заболевания. Поражение почек расценивают как одну из наиболее тяжелых форм висцеритов, нередко определяющих течение и прогноз РА. Именно поэтому поиск факторов риска развития осложнений, а также своевременное устранение этих факторов является приоритетной задачей врача при наблюдении за пациентами с РА.

Наиболее значимым осложнением РА является амилоидоз почек, который быстро приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности и является одной из основных причин гибели пациентов с этой патологией. Амилоидоз — термин, объединяющий группу заболеваний, которые отличаются большим разнообразием клинических проявлений и характеризуются внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях. АА-амилоидоз, или вторичный амилоидоз, является сравнительно редким, но серьезным осложнением хронических воспалительных процессов и хронических инфекций [2]. Предшественниками АА-амилоида являются сывороточные острофазовые белки, α -глобулины, продуцируемые клетками разных типов, в основном нейтрофилами и фибробластами. В последнее время среди причин развития вторичного амилоидоза лидируют системные заболевания соединительной ткани, в том числе и РА [3—5]. На их долю приходится около 60%. Если предположить, что для лечения РА будут разработаны препараты, достаточно эффективно подавляющие активность заболевания, то доля осложнения РА амилоидозом уменьшится. Считается, что амилоидоз развивается при РА приблизительно у 10—15% пациентов [6]. При проведении биопсии слизистой оболочки прямой кишки положительную окраску на амилоид конго красным Н. Kobayashi и соавт. отмечали у 13,3% пациентов с РА, в то время как клинические проявления амилоидоза наблюдали только у 4,4% пациентов [7].

Механизм образования и отложения амилоида до сих пор остается загадкой. Известно, что на коротком плече 11-й хромосомы кодируется белок-предшественник амилоидного протеина А (*serum amyloid A* — SAA). Это острофазовый белок, близкий по своим свойствам к С-реактивному белку (СРБ) и продуцируемый печенью в ответ на воспаление, когда его концентрация в крови многократно повышается. Считается, что SAA является более чувствительным белком острой фазы воспаления, чем СРБ. В циркулирующей крови SAA находится в связи с липопротеинами высокой плотности. Амилоид А образуется из SAA путем протеолиза и представляет собой N-конец SAA, состоящий из 76 аминокислот. Физиологическая роль SAA до конца не установлена. Некоторые авторы предполагают, что SAA участвует в ме-

таболизме холестерина, оказывает иммуносупрессивное действие на тромбоциты и нейтрофилы [8—10]. Логично предположить, что уровень SAA повышается не только при системных заболеваниях соединительной ткани, но и при длительно текущем хроническом воспалении другой этиологии, в том числе при персистировании в организме хронической инфекции.

На индукцию генов SAA и, 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 не превышает 10 мкг/мл. При длительно текущем активном воспалительном процессе уровень SAA может превышать норму в 1000 раз. Взаимосвязана ли степень повышения циркулирующего SAA с риском развития АА-амилоидоза, в настоящее время является спорным вопросом. Доказано, что развитие АА-амилоидоза при РА замедляется, если концентрация SAA менее 10 мг/мл. Именно на подавление синтеза в организме SAA направлены все средства профилактики и лечения вторичного амилоидоза при РА. В лечебных учреждениях Республики Беларусь лабораторное исследование уровня SAA не проводится, поэтому практическому врачу следует ориентироваться на клинические проявления активности заболевания, уровень СОЭ и СРБ. Существует прямая корреляционная зависимость между содержанием в крови SAA и уровнем СОЭ и СРБ.

Остается невыясненным, почему у одних пациентов с хроническим артритом АА-амилоидоз не развивается, несмотря на длительность заболевания (до нескольких десятилетий), а у других он возникает в течение 5—7 лет от начала РА. По каким-то не до конца изученным причинам наличия только длительно текущего активного хронического воспалительного процесса для развития АА-амилоидоза недостаточно. Различия в формировании амилоидоза на моделях животных объяснялись некоторыми факторами окружающей среды, генотипом, влияющими на синтез SAA, активностью переработки макрофагами SAA в амилоидный белок, активностью амилоидусиливающего фактора (SAF) [11—13].

Несмотря на достижения современной генетики, молекулярной биологии и морфологии, до настоящего времени не существует единой теории развития данного осложнения. Следовательно, изучение проблемы факторов риска и особенностей развития вторичного амилоидоза почек при РА крайне важно. Предупреждение развития этого осложнения либо его эффективное лечение улучшит качество жизни пациентов, а главное, увеличит продолжительность их жизни.

Несмотря на определенные успехи в понимании механизмов и последствий отложения амилоида, проблема эффективного лечения этой патологии остается открытой. Разработка методов терапии в основном направлена на подавление продукции белка-предшественника SAA путем лечения хронического воспаления, стабилизацию белков-предшественников, угнетение фибриллогенеза, индукцию регрессии амилоида [14—17]. Совсем недавно получены данные о том, что

препарат «Лефлуномид» («Арава») снижает синтез SAA в клетках печени [18]. Следовательно, данный препарат можно отнести к средствам профилактики развития вторичного амилоидоза при РА.

Существует, видимо, еще один важный элемент этой проблемы. При наличии в организме хронической инфекции уровень белка SAA в крови также повышается. Чрезмерная выработка SAA при хронических инфекционных заболеваниях вызывает повышение образования нерастворимых производных SAA во многих органах и тканях, что приводит к развитию АА-амилоидоза [19].

В клинической практике достаточно часто встречается ассоциация РА, преимущественно серонегативного, с инфекцией *Chlamydia trachomatis* [20]. Можно предположить, что наличие у пациента с РА очага хронической инфекции в виде персистирующей хламидийной инфекции может быть дополнительным индуктором воспалительного процесса, способствующим развитию амилоидоза. Учитывая известное влияние на развитие амилоидоза хронических очагов инфекции было выдвинуто предположение о возможном участии хронической хламидийной инфекции в развитии данного осложнения у больных РА.

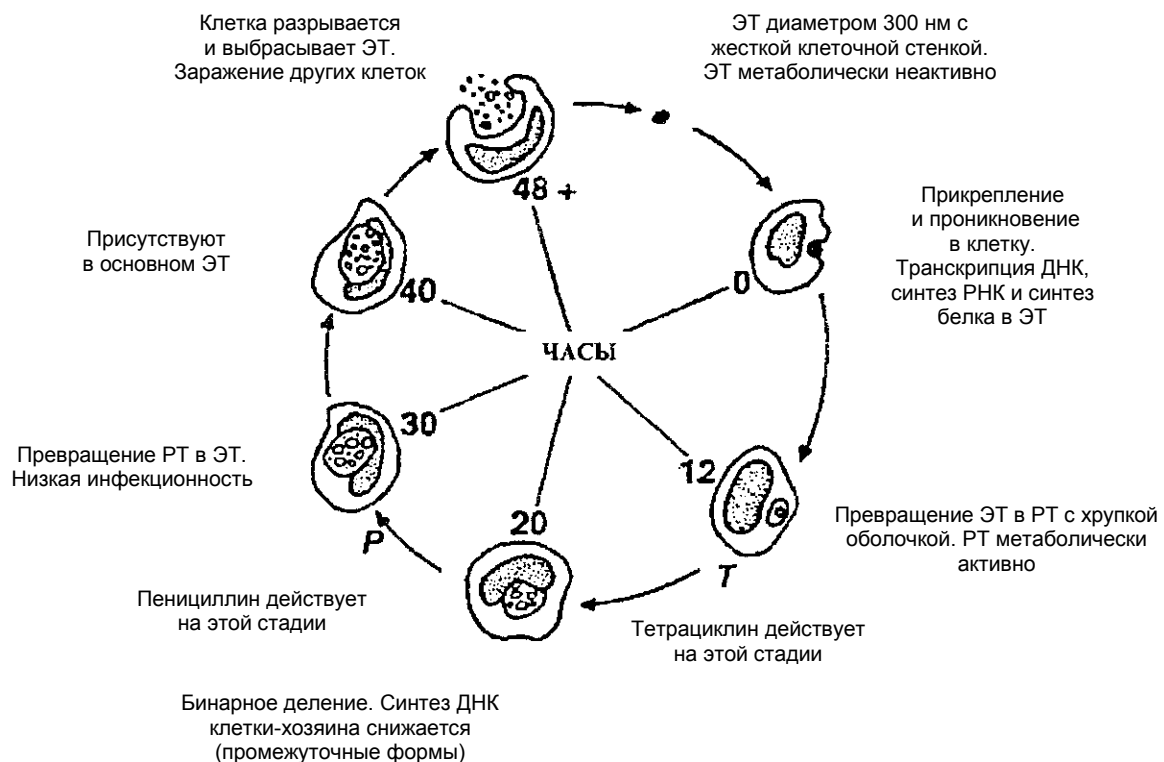
В настоящее время большинство авторов относят хламидии к бактериям. В отличие от вирусов, которые содержат одну нуклеиновую кислоту, у *C. trachomatis* определяются и ДНК, и РНК, а также и независимый от клетки хозяина синтез нуклеиновых кислот. Они обладают чувствительностью к антибиотикам тетрациклинового ряда и макролидам, в их состав входят ферменты, отвечающие за синтез фолиевой кислоты. Однако в цикле развития *C. trachomatis* имеются стадии, ха-

актерные для вирусов (начальный период развития), и стадии, характерные для клеточных организмов. Некоторые авторы считают, что ближе всего к хламидиям находятся риккетсии. Известно, что хламидии обладают уникальным внутриклеточным циклом развития, что позволило выделить их в совершенно отдельное семейство *Chlamydiaceae*.

В своем жизненном цикле хламидии могут существовать в двух формах — элементарного тельца (ЭТ) и ретикулярного (РТ). Хламидии в виде ЭТ встречаются как в клетках, так и в свободном виде в экссудате. ЭТ обладают инфекционными свойствами, неактивны по отношению к антигену, устойчивы при хранении и нечувствительны к антибиотиками *in vitro*, способны проникать в чувствительную клетку, где происходит уникальный цикл их развития [21]. Более крупные формы агента, так называемые инициальные или РТ, часто наблюдаются во внутриклеточных включениях, но иногда и внеклеточно в экссудате в свободном виде.

Сложный и уникальный внутриклеточный цикл хламидий по версии D. Taylor-Robinson и соавт. представлен на рисунке [22].

Следует отметить, что в процессе размножения хламидий наблюдается несинхронное развитие инфекции: при микроскопическом исследовании одновременно видны включения всех стадий развития. Именно поэтому курсы антибактериальной терапии должны быть длительными, с применением нескольких групп антибактериальных препаратов и, к сожалению, не всегда эффективны.



Характерной особенностью этих возбудителей является их слабая иммуногенность. У обезьян, выздоравливающих после экспериментального хламидиоза, наблюдалась слабая устойчивость к реинфекции, вследствие чего повторное инфицирование протекало так же, как и первый эпизод инфекции. Установлено, что урогенитальная инфекция способна усиливать аутоиммунные реакции организма [23].

Помимо урогенитальных инфекций *S. trachomatis* вызывает ряд экстрагенитальных заболеваний, таких как конъюнктивит с включениями у новорожденных и у взрослых, болезнь Рейтера, синдром Фитца—Хью—Куртиса, сообщается о возможной роли хламидийной инфекции в развитии заболеваний центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз) и атеросклероза [24].

Разумеется, что наличие хронической хламидийной инфекции не может не оказывать влияния на клинические проявления РА. Имеются сведения, что среди больных РА персистирующая хламидийная инфекция является не просто диагностической находкой, а непосредственно влияет на течение основного заболевания, придавая ему особую клиническую симптоматику [20]. Ассоциированная хламидийная инфекция при РА присутствует приблизительно у 15% пациентов.

Для РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, обычно характерна высокая лабораторная активность патологического процесса: высокая СОЭ, повышение уровня СРБ и, следовательно, SAA. На фоне таких высоких лабораторных показателей клиника основного заболевания обычно проявляется весьма умеренно.

В качестве косвенных признаков ассоциации РА и хламидийной инфекции можно указать на наличие припухлости и гиперемии кожи над отдельными суставами, асимметричность поражения суставов кистей, поражение суставов «исключения» РА на ранних стадиях развития заболевания, наличие у больного РА энтезитов, талалгий, артрита локтевых суставов на ранних стадиях или контрактуры локтевых суставов, длительного субфебрилитета, а также появление субфебрилитета после назначения метотрексата, высокую активность процесса (по лабораторным показателям) при менее выраженных клинических проявлениях артрита (СОЭ свыше 50 мм/ч), серонегативный вариант артрита с деструкцией отдельных суставов, наличие деструктивных изменений в суставах IV—V пальца стопы [20].

Вышеперечисленные клинические проявления могут навести на мысль о возможной ассоциации РА и хламидийной инфекции, но для достоверного выявления хламидийной инфекции используют не менее 2 методов лабораторной диагностики (например, ПЦР в сочетании

с ИФА либо культуральный метод в сочетании с ИФА).

У ряда больных с хламидийной инфекцией отмечается недостаточная продукция специфических антител. Почти у половины больных с хламидийной инфекцией противохламидийные антитела в сыворотке крови отсутствуют [20]. Именно потому, что иммунная система у таких пациентов «молчит», отмечается дефицит гуморальной реакции, хламидийная инфекция приобретает характер персистирующей, поддерживается постоянный высокий уровень синтеза провоспалительных цитокинов и, следовательно, SAA, что при наличии дополнительных факторов риска стимулирует развитие вторичного амилоидоза.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния *S. trachomatis* на развитие амилоидоза почек при РА.

Материал и методы

На базе отделения ревматологии 9-й ГКБ Минска было обследовано 60 пациентов с достоверно установленным диагнозом РА. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 29 пациентов с РА, осложненным амилоидозом почек, средняя длительность заболевания 17,1±8,3 года; 2-я группа (контрольная) — 31 пациент с РА без амилоидоза почек, средняя длительность заболевания — 12,5±9,4 года. Средний возраст пациентов 1-й группы — 52,3±15 лет, 2-й — 49,3±13 лет.

У всех пациентов 1-й группы диагноз амилоидоза почек был подтвержден морфологически при помощи биопсии почки (22, или 75,9%, пациента), слизистой оболочки прямой кишки (4, или 13,8%, пациента) или слизистой оболочки десны (3, или 10,3%, пациента). Характеристика групп по наличию ревматоидного фактора (РФ+ и РФ-), активности и стадии заболевания, а также по степени функциональной недостаточности суставов представлены в таблице.

Результаты и обсуждение

У 24 (82,8%) из 29 пациентов с РА, осложненным амилоидозом почек, на том или ином этапе заболевания методом ПЦР выявлялась *S. trachomatis*. Это значительно превышает данные литературы о распространенности сопутствующей хламидийной инфекции при РА. Во 2-й группе ассоциацию *S. trachomatis* и РА методом ПЦР выявили лишь у 8 (25,8%) пациентов.

При анализе анамнеза заболевания и данных объективного обследования пациентов в обеих группах особое внимание уделяли анамнестическим и клиническим признакам ассоциации РА и хламидийной инфекции.

Так, в 1-й группе пациентов (РА, осложненный амилоидозом почек) в 14 (48,4%) случаях в дебюте заболевания отмечались атипичные проявления РА, такие как припухлость и синовиты коленных суставов, моно-

Характеристика пациентов по сероварианту РА, активности и стадии заболевания, степени функциональной недостаточности суставов, n (%)

Группа	Серовариант		Активность и степень			Рентгенологическая стадия				Степень функциональной недостаточности суставов		
	РФ+	РФ-	1-я	2-я	3-я	I	II	III	IV	1-я	2-я	3-я
1-я	22 (75,9)	7 (24,1)	1 (3,4)	11 (37,9)	17 (58,7)	1 (3,4)	2 (6,8)	12 (41,4)	14 (48,4)	0	16 (55,2)	13 (44,8)
2-я	16 (51,6)	15 (48,4)	2 (6,5)	17 (54,8)	12 (38,7)	-	6 (19,4)	16 (51,6)	13 (42)	4 (12,9)	22 (71)	5 (16,1)

и олигоартриты, ахиллиты, асимметричность поражения, например, правого или левого коленного сустава. У 9 (31%) пациентов на разных этапах развития заболевания отмечались припухлость суставов с наличием гиперемии кожи над пораженными суставами. Известно, что изменение цвета кожи над пораженными суставами нехарактерно для классического РА. У 2 (6,8%) пациентов в дебюте заболевания наблюдали вовлечение в процесс суставов «исключения РА» — межфалангового сустава I пальца правой кисти и проксимального межфалангового сустава V пальца правой кисти. У 6 (20,7%) пациентов 1-й группы в течение болезни отмечались длительные периоды субфебрилитета, что косвенно может свидетельствовать о наличии очага хронической инфекции. Следует отметить, что у 2 (6,8%) пациенток на фоне приема базисных противовоспалительных препаратов явно прослеживалась гипертермическая реакция. После получения курса антибактериальной терапии температура тела нормализовывалась. Практически у всех пациентов 1-й группы на протяжении всего периода болезни сохранялась высокая лабораторная активность. Скорее всего, это связано с неэффективностью и нерегулярным приемом базисных противовоспалительных препаратов, на что при сборе анамнеза указывало большинство пациентов. Кроме того, в сохранении активности РА значительную роль играла нераспознанная или недостаточно пролеченная инфекция *S. trachomatis*.

В 1-й группе пациентов уровни СОЭ (по Вестергрону) были достоверно выше, чем во 2-й: $61,7 \pm 5,5$ мм/ч и $35,1 \pm 3,4$ мм/ч соответственно ($P < 0,001$). Правда, повышение СОЭ является одним из симптомов амилоидоза и связано с наличием диспротеинемии, поэтому в данном случае не может быть объективным показателем степени активности РА. Однако уровень СРБ также был достоверно выше: $45 \pm 6,9$ мг/л в 1-й группе по сравнению с $28,8 \pm 4,5$ мг/л во 2-й группе ($P < 0,05$). Таким образом, активность основного заболевания в 1-й группе пациентов на момент осмотра была выше по сравнению с таковой в контрольной группе.

Приводим 2 клинических примера сочетания амилоидоза почек при РА и хламидийной инфекции.

П а ц и е н т к а В., 30 лет. Беспокоят боли и припухание I межфалангового сустава левой кисти, проксимального межфалангового сустава V пальца правой кисти, сгибательная контрактура и ограничение движений в локтевом суставе слева, боль в лучезапястных, коленных суставах, утренняя скованность в суставах в течение часа без приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а также периодически возникающие отеки стоп и нижней трети голени.

*Считает себя больной с 1997 г., когда впервые появилась припухлость правого коленного сустава. Обратилась в поликлинику по месту жительства, где в течение 5 лет проходила лечение у хирургов, травматологов. Получала нестероидные противовоспалительные препараты, курсы физиотерапевтического лечения. В 1999 г. проведена артроскопия и частичная синовэктомия правого коленного сустава. В 2001 г. при обследовании методом ПЦР-диагностики мазка из цервикального канала выявлена *S. trachomatis*, прошла 5 курсов*

антибактериальной терапии — эффекта достигнуто не было. За этот период появились боли, периодическое припухание левого коленного сустава, левого локтевого сустава, проксимальных межфаланговых суставов V пальцев обеих кистей. С 2002 г. установлена 2-я группа инвалидности. В 2006 г. возникла скованность в суставах кистей, боль и припухание обоих лучезапястных суставов. При рентгенологическом обследовании обнаружены эрозии в I межфаланговом суставе левой кисти, проксимальных межфаланговых суставах III и V пальца правой кисти, сужение суставных щелей в костях запястий. Установлен диагноз: РА, ассоциированный с хламидийной инфекцией. В качестве базисной терапии назначен сульфасалазин в дозировке 2 г/сут, который через 2 мес приема в связи с плохой переносимостью (нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта) был заменен на лефлуномид (20 мг/сут). В начале 2007 г. появились изменения в общем анализе мочи (белок до 0,62 г/л) и в общем анализе крови: снижение уровня гемоглобина до 90 г/л, повышение СОЭ до 73 мм/ч. В июне 2007 г. выполнена пункционная нефробиопсия, на основании которой был установлен диагноз амилоидоза почек. В течение последующего года прогрессивно ухудшалась функция почек, нарастала азотемия: мочевины 23 ммоль/л, креатинин 450 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 23 мл/мин; протеинурия до 3 г/л. В сентябре 2008 г. пациентка взята на программный гемодиализ.

П а ц и е н т Р., 48 лет. Обратился с жалобами на слабость, ограничение движений, деформацию проксимальных межфаланговых суставов II—V пальцев обеих кистей, пястно-фаланговых суставов II и V пальцев обеих кистей, лучезапястных суставов, ограничение разгибания в локтевых суставах, боль в голеностопных суставах, мелких суставах стоп, утреннюю скованность в течение 1,5 ч.

Считает себя больным в течение 34 лет. В 14 лет у него впервые возникла боль и припухлость левого голеностопного сустава, затем присоединились боли, отечность правого лучезапястного сустава, правого локтевого сустава, а затем боль в левом плечевом суставе. Обратился за медицинской помощью по месту жительства: установлен диагноз инфекционно-аллергического артрита (1976 г.). Назначены нестероидные противовоспалительные препараты. Спустя 1,5 года сформировалась деформация лучезапястных и коленных суставов с выраженным ограничением движений в них. В 1982 г. в связи с появлением симметричного поражения лучезапястных, коленных, голеностопных суставов и утренней скованности в течение часа, а также имеющихся рентгенологических изменений установлен диагноз РА. Базисных противовоспалительных препаратов не получал до 1990 г., когда появились выраженные боли во всех группах суставов, сопровождавшиеся повышением температуры тела до 39°C. После госпитализации в стационар назначен купренил по 250 мг 2 раза в сутки (принимал в течение 3 мес), затем — курс кризанола (10 введений). По окончании курса принимал только НПВП. В 1996 г. установлена 2-я группа инвалидности. В том же году пациенту назначен преднизолон в дозе 5 мг/сут, который принимает до настоящего времени. Ежегодно лечился стационарно. В 2000 г. снова возникло выраженное обострение, сопровождавшееся повышением температуры до 38,6°C, выраженными болями в суставах кистей. При исследовании соскоба из уретры мето-

дом ПЦР выявлена *C. trachomatis*. Проведен курс антибактериальной терапии, контрольное исследование дало отрицательный результат. В течение 2006 г. проведено эндопротезирование обоих коленных суставов в связи с выраженной деформацией и ограничением движений в них. Осенью 2007 г. при обследовании выявлена протеинурия до 0,2 г/л. В 2008 г. установлено повышение уровня мочевины до 11,8 ммоль/л, креатинина до 204 мкмоль/л, снижение СКФ до 25,3 мл/мин. Выполнена пункционная биопсия почки, в биоптате обнаружены массивные отложения амилоида в мезангии и между канальцами. В качестве базисной терапии назначен циклофосфан: 800 мг внутривенно ежемесячно.

Таким образом, персистирующая хламидийная инфекция приводит к изменению клинических проявлений РА, влияет на поддержание его высокой лабораторной активности (СОЭ, СРБ, SAA) на протяжении всего периода заболевания и потому является возможным фактором риска развития вторичного амилоидоза. Следовательно, при обнаружении клинических признаков наличия хламидийной инфекции при РА необходимо провести определение *C. trachomatis* методом ПЦР. В случае подтверждения наличия инфекции к стандартной терапии РА следует дополнительно назначить длительный курс противохламидийных антибактериальных препаратов (макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и др.) с последующим контролем излеченности методом ПЦР. Согласно современным принципам лечения вторичного амилоидоза при РА, основной целью является снижение активности основного заболевания, что приводит к снижению синтеза белка-предшественника SAA.

Таким образом, наличие *C. trachomatis* у больного РА игнорировать нельзя. Следует немедленно назначить курс адекватной антибактериальной терапии с последующим контролем элиминации возбудителя методом ПЦР. Именно эти мероприятия позволят снизить риск развития вторичного амилоидоза и улучшить прогноз выживаемости пациентов с РА.

Выводы

1. Наличие у больного ревматоидным артритом *C. trachomatis* является одним из факторов риска развития амилоидоза почек.

2. У всех пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, необходимо систематически контролировать функцию почек для своевременной диагностики амилоидоза почек и назначения адекватной комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой.— М., 2008.
2. Нефрология: Учеб. пособие для педиатрического образования / Под ред. Е. М. Шиловой.— М., 2007.
3. Gertz M. A., Kyle R. A. // *Medicine (Baltimore)*.— 1991.— Vol. 70.— P. 246—256.
4. Toyoshima H., Kusaba T., Yamaguchi M. // *Ryumachi*.— 1993.—

Vol. 33.— P. 209—214.

5. Hazenberg B. P. C., van Rijswijk M. H. // *Baillieres Clin. Rheumatol.*— 1994.— Vol. 8.— P. 661—690.

6. Okuda Y., Takasugi K., Oyama T., et al. // *Ryumachi*.— 1994.— Vol. 34.— P. 939—946.

7. Kobayashi H., Tada S., Fuchigami T., et al. // *Br. J. Rheumatol.*— 1996.— Vol. 35.— P. 44—49.

8. Kisilevsky R., Tam S. P., Ancsin J. B. // *Curr. Opin. Investig. Drugs*.— 2008.— Vol. 9, № 3.— P. 265—273.

9. Kisilevsky R. // *Med. Hypotheses*.— 1991.— Vol. 35.— P. 337—341.

10. Zimlichman S., Danon A., Nathan I., et al. // *J. Lab. Clin. Med.*— 1990.— Vol. 116.— P. 180—186.

11. Meek R. L., Hoffman J. S., Benditt E. P. // *J. Exp. Med.*— 1986.— Vol. 163.— P. 499—510.

12. Ham D., Caouras V., Radzioch D., Gervais F. // *Scand. J. Immunol.*— 1997.— Vol. 45.— P. 354—360.

13. Shirahama T., Miura K., Ju S. T., et al. // *Lab. Invest.*— 1990.— Vol. 62.— P. 61—68.

14. Hidaka M., Ohsawa I., Endo M., et al. // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*.— 1998.— Vol. 40.— P. 555—559.

15. Komatsuda A., Morita K., Ohtani H., et al. // *Am. J. Kidney Dis.*— 1998.— Vol. 32.— P. E7.

16. Matsuda M., Morita H., Ikeda S. // *Intern. Med.*— 2002.— Vol. 41.— P. 403—407.

17. Pepys M. B., Herbert J., Hutchingson W. L., et al. // *Nature*.— 2002.— Vol. 417.— P. 254—259.

18. Migita K., Miyashita T., Maeda Y., et al. // *Rheumatology*.— 2005.— Vol. 44.— P. 443—448.

19. Саркисова И. А. // *Нефрология и диализ*.— 2006.— Т. 8, № 1.— С. 15—25.

20. Сорока Н. Ф. // *Здравоохранение*.— 2009.— № 1.— С. 4—9.

21. Гомберг М. А., Соловьев А. М. // Тез. докл. VII Рос. съезда дерматол.-венерол.— Казань, 1996.— Ч. 3.— С. 112.

22. Taylor-Robinson D., Keat A. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2001.— Vol. 60, № 3.— P. 177—184.

23. Гомберг М. А. Персистенция хламидийной инфекции. Клинико-морфологическая характеристика, иммунные механизмы развития, терапия. (Клинико-лабораторно-электроно-микроскопическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2003.

24. Пухнер А. Ф., Козлова В. И. Хламидийные урогенитальные и экстрагенитальные заболевания.— М., 2004.

Поступила 30.07.09.

CHLAMYDIA INFECTION AS RISK FACTOR FOR RENAL AMYLOIDOSIS UNDER RHEUMATOID ARTHRITIS

N. F. Soroka, A. K. Tchizh

Objective. To study *C. trachomatis* effect on renal amyloidosis development under rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Sixty patients with RA diagnosed reliably were examined. The patients were divided into 2 groups: group 1 — 29 patients suffering from RA complicated by renal amyloidosis, the disease mean duration 17.1±8.3 years; group 2 (control) — 31 patients with RA not complicated by renal amyloidosis, the disease mean duration 12.5±9.4 years. The patients mean age in group 1 — 55.3±15 years, in group 2 — 49.3±13 years.

Results. Among 29 RA patients having renal amyloidosis *C. trachomatis* were determined in 24 (82.8%) persons in PCR study. In group 2 *C. trachomatis* association with RA was found only in 8 (25.8%) persons. In case of renal amyloidosis atypical manifestations of that pathology were observed in 14 (48.8%) RA patients. Two cases of the renal amyloidosis association with *Chlamydia* infection in RA patients were described.

Conclusion. *C. trachomatis* presence in a RA patient is a risk factor for renal amyloidosis development. When *C. trachomatis* are determined in a RA patient his/her renal function should be controlled regularly for renal amyloidosis timely diagnosis and an adequate complex therapy prescription.

Key words: rheumatoid arthritis, renal amyloidosis, *C. trachomatis*, complex therapy.



Л. В. ЯНКОВСКАЯ, Е. Н. КЕЖУН, И. В. КАРАУЛЬКО,
И. П. БОГДАНОВИЧ, Л. В. КЕЖУН

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценка распространенности факторов риска остеопороза (ОП), риска падений и 10-летнего риска переломов у лиц в возрасте 65 лет, проживающих в Гродно.

Материал и методы. Методом одномоментного анкетирования проведен опрос 226 лиц в возрасте 65 лет, обратившихся в городские поликлиники № 1—6 Гродно с целью определения известных факторов риска развития ОП. Определяли рост, вес, ИМТ; измеряли окружность запястья в области шиловидного отростка. Проведена оценка риска падений по ряду критериев: наличие нарушения зрения, прием психотропных препаратов, количество принимаемых препаратов пациентом в день. Оценивали время выполнения теста «подъем со стула» и теста «на равновесие». Рассчитывали 10-летний риск переломов шейки бедра и других типичных переломов, связанных с ОП, с помощью компьютерной программой FRAX™.

Результаты. Среди немодифицируемых факторов риска ОП преобладает высокая распространенность заболеваний, приводящих к вторичному ОП. У женщин доминирует раннее наступление менопаузы и уменьшение роста; у мужчин — модифицируемые факторы риска ОП: курение — 48%, употребление алкоголя — 16,5%. Также мужчины меньше бьются на свежем воздухе и чаще имеют низкую физическую активность. Практически каждая 2-я женщина и каждый 3-й мужчина жалуются на боли в спине, позвоночнике и костях. Более 3 факторов риска имеют 22,5% женщин и 16,0% мужчин. Время выполнения теста «подъем со стула» более 10 с установлено у 35,4% пациентов; теста «на равновесие» менее 10 с — у 22,6% пациентов.

Заключение. У лиц в возрасте 65 лет, проживающих в Гродно, отмечается высокая распространенность ряда факторов риска ОП и риска падений. Высокий 10-летний риск типичных переломов, связанных с ОП, имеют 12,4% опрошенных.

Ключевые слова: остеопороз, факторы риска, риск падений, риск переломов.

Возраст является одним из важнейших факторов риска формирования остеопороза (ОП) и предиктором переломов, вне зависимости от минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [1, 2]. Возраст старше 65 лет ассоциируется с увеличением риска ОП (уровень доказательности А) [1, 3, 4]. Одним из показаний для оценки МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) является для женщин возраст 65 лет и старше, а для мужчин — менее 70 лет. Несмотря на то, что достижение пика костной массы, в частности у женщин Беларуси, отмечается до 30 лет [5], потери в трабекулярном компоненте кости начинаются уже после 20 лет, а уменьшение кортикального компонента — с 35—40 лет [6]. Э. В. Руденко показала, что у белорусских женщин МПКТ начинает резко снижаться с 55 лет [5]. Скорость физиологических потерь МПКТ составляет около 1% в год. Продолжаясь до конца жизни, они могут достигать 45% в области позвоночника и 55% в проксимальном отделе бедра. У мужчин эти показатели вдвое ниже [7]. Даже при одинаковых значениях МПКТ риск развития ОП у 75-летнего человека достоверно выше, чем у 55-летнего. Это можно объяснить тем, что механизмы развития возрастозависимого ОП сложны и многогранны. Инволютивный ОП следует рассматривать как полифакторный процесс, связанный с возрастом человека и нарушениями остеогенеза [8]. Известно, что сочетание нескольких факторов риска ОП и переломов имеет кумулятивный эффект и приводит к увеличению абсолютного риска переломов [1, 3].

Основным критерием для определения диагноза «ОП» являются показатели МПКТ. Однако, при анализе данных МПКТ пациентов старше 65 лет, перенесших пере-

лом шейки бедра, у половины из них показатели МПКТ соответствуют норме или остеопении, и, следовательно, данный диагноз у них формально не может быть выставлен. Исследование МПКТ для постановки диагноза позволяет затронуть лишь один аспект вероятности клинического исхода при многофакторном заболевании. Другими словами, концепция прогнозирования риска перелома на основе денситометрии не позволяет выявлять этих людей и проводить им своевременное адекватное лечение для снижения риска переломов. В связи с указанным противоречием в 2008 г. ВОЗ был предложен новый подход к прогнозированию риска перелома, основанный на комплексном анализе ряда ведущих независимых факторов риска переломов. Проведение нескольких мета-анализов для определения значимости отдельных клинических факторов риска переломов, позволило выделить те из них, которые оказались наиболее статистически значимыми для риска переломов бедра и других остеопоретических переломов: указание на перенесенный ранее малотравматичный перелом, семейный анамнез переломов, курение, злоупотребление алкоголем, прием глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита и другие причины вторичного ОП. На основании использования вышеперечисленных клинических факторов риска переломов с исследованием или без него МПКТ методом DEXA был разработан и внедрен метод оценки 10-летнего риска малотравматичных переломов, обусловленных ОП, — FRAX (Fracture risk assessment tool). Калькулятор доступен для всех пользователей Интернета по адресу: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. В калькулятор вносят необходимые индивидуальные данные пациента, которые включают: возраст (50—90 лет), пол, массу тела, рост и наличие или отсутствие клинического фактора риска. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывается автоматически. Как известно, ИМТ оказывает значительное влияние на вероятность переломов. Например, у женщины 65 лет без клинических факторов риска с ИМТ 20 кг/м² 10-летняя вероятность переломов составляет 2,3%, а при ИМТ 40 кг/м² — она в 4 раза больше (0,6%). Каждый клинический фактор риска имеет разную значимость для прогноза вероятности переломов, минимальное значение имеет наличие переломов у кровных родственников, максимальное — наличие малотравматичных переломов у самого пациента. Присутствие хотя бы одного клинического фактора риска способствует возникновению переломов, а наличие одновременно более одного фактора риска увеличивает вероятность переломов в несколько раз [11]. Если пациенту выполнялась DEXA, в калькулятор вносятся показатели МПКТ, а точнее Т-критерий, что повышает информативность для оценки прогнозирования 10-летнего риска переломов.

Скрининговое выполнение DEXA экономически нецелесообразно из-за значительного повышения стоимости лечения всех остеопоретических переломов [1, 9]. В Гродно в настоящее время нет аппарата DEXA, а направление пациентов в другой город увеличивает затраты, поэтому выявление лиц с высоким риском оправдано с целью коррекции как факторов риска, так и дальнейшей тактики их ведения.

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности факторов риска ОП, риска падений и 10-летнего риска переломов у лиц в возрасте 65 лет, проживающих в Гродно.

Материал и методы

Методом одномоментного анкетирования в июле 2009 г. проведен опрос 226 лиц: 147 (65%) женщин и 79

(35%) мужчин в возрасте 65 лет, обратившихся в городские поликлиники № 1—6 Гродно, с целью определения известных факторов риска развития ОП (адаптированный международный минутный тест оценки риска развития ОП—IOF, который включал 18 вопросов). Определены следующие антропометрические показатели: рост, вес, ИМТ, измерена окружность запястья в области шиловидного отростка. Проведена оценка риска падений по ряду критериев: наличие нарушения зрения, прием психотропных препаратов, количество ежедневно принимаемых препаратов. Оценивалось время выполнения теста «подъема со стула», как критерия мышечной силы в нижних конечностях. Время выполнения теста, составляющее более 10 с, определяемое по скорости подъема пациента со стула без помощи рук в положение стоя, свидетельствует о снижении мышечной силы и является фактором риска падений. Время выполнения теста «на равновесие», составляющее менее 10 с, свидетельствует о снижении способности к балансировке и устойчивости в латеральном положении.

Используя компьютерную программу FRAX™ был рассчитан 10-летний риск переломов шейки бедра и других типичных переломов, связанных с ОП.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA 6.0. Результаты исследования представлены в виде среднего значения ± среднего квадратического отклонения. Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента для нормально распределенного признака. За уровень значимости статистических показателей принимали $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Абсолютное большинство опрошенных респондентов были неработающие пенсионеры, продолжали работать 14 человек. Высшее образование имели 69 (30%) человек, среднее специальное — 57 (30%), среднее — 90 (40%). Наиболее часто встречающейся соматической патологией у опрошенных лиц была артериальная гипертензия — у 141 (62%) пациента, несколько реже регистрировали ише-

мическую болезнь сердца — у 119 (55%), наличие обоих заболеваний отмечено у 91 (40%) человека. Сахарный диабет 2-го типа был у 14 (6%) пациентов. Наличие заболеваний, сопровождающихся вторичным ОП (хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность, гипер- или гипофункция щитовидной железы, ревматоидный артрит и др.), в том числе прием глюкокортикостероидов встречались у 66 (29%) человек.

Измеренные антропометрические данные в среднем по группе были следующими: рост $167,5 \pm 6,9$ см, вес $77,7 \pm 12,1$ кг, ИМТ $27,7 \pm 4,6$ кг/м². ИМТ менее 20 кг/м², являющийся фактором риска ОП, был только у 2 женщин [10]. Окружность запястья составила $18,5 \pm 3,2$ см. Установлены умеренные корреляционные связи между весом и окружностью запястья ($r=0,25$; $P < 0,05$), ИМТ и окружностью запястья ($r=0,26$; $P < 0,05$).

Данные опроса с использованием адаптированного международного минутного теста оценки риска ОП представлены в таблице. При анализе встречаемости немодифицируемых факторов риска ОП у жителей Гродно в возрасте 65 лет (рис. 1) видно, что в данной возрастной группе преобладает высокая распространенность заболеваний, приводящих к вторичному ОП. У женщин доминирует раннее наступление менопаузы и уменьшение роста. У мужчин преобладают модифицируемые факторы риска ОП (табл. 1, рис. 2): курение — 48% и употребление алкоголя — 16,5%. Также мужчины меньше бывают на свежем воздухе и чаще имеют низкую физическую активность. Практически каждая 2-я женщина и каждый 3-й мужчина жалуются на боли в спине, позвоночнике и костях. Более 3 положительных ответов дали 33 женщины (22,5%) и 13 мужчин (16,0%), всего 20,4% опрошенных.

При оценке риска падений было выявлено: время выполнения теста «подъем со стула» у женщин в среднем составило $12,06 \pm 5,3$ с, у мужчин — $11,3 \pm 7,0$ с, при этом время выполнения теста более 10 с отмечено у 40% женщин и 27% мужчин. Время выполнения теста «на равновесие» у женщин составило $11,06 \pm 4,1$ с, у мужчин — $13,3 \pm 6,2$ с, при этом время выполнения теста менее 10 с

Встречаемость факторов риска остеопороза и падений у мужчин и женщин в возрасте 65 лет, проживающих в Гродно

Фактор риска	Женщины		Мужчины	
	абс.	%	абс.	%
Наличие переломов при минимальной травме у родителей	15	10,2	11	13,9
Нарушение осанки у родителей типа «вдовий горб»	7	4,8	5	6,3
Переломы костей при минимальной травме после 50 лет	14	9,5	9	11,4
Страх падений, падения чаще чем 1 раз в год	22	15,0	7	8,9
Уменьшение роста после 40 лет на 3 см и более	27	18,4	8	10,1
Прием глюкокортикоидов более 3 мес	14	9,5	5	6,3
Ревматоидный артрит	6	4,1	1	1,6
Гипер- или гипофункция щитовидной железы, ХПН, ХОБЛ, СД инсулинозависимый, цирроз печени и др.	42	28,6	20	25,0
Наступление менопаузы до 45 лет	27	18,4	0	0,0
Прекращение месячных на 12 мес и более	6	4,1	0	0,0
Удаление яичников до 50 лет	7	4,8	0	0,0
Снижение полового влечения, бесплодие, гинекомастия, уменьшение оволосения тела	0	0,0	7	8,9
Употребление более 3 доз алкоголя в сутки	2	1,4	13	13,9
Курение	10	6,8	38	48,1
Физическая активность менее 30 мин в день	18	12,2	10	12,7
Избегают молока или молочных продуктов	13	8,8	5	6,3
Пребывание на свежем воздухе менее 10 мин	20	13,6	12	15,2
Боли в спине, позвоночнике, костях	66	44,9	30	38,0
Факторы риска падений				
Прием более 4 лекарственных средств ежедневно	42	28,6	17	21,5
Нарушение зрения	97	66,0	44	55,7
Прием психотропных препаратов	10	6,8	1	1,3
Тест «подъем со стула» более 10 с	59	40,1	21	26,6
Тест «на равновесие» менее 10 с	36	24,5	15	19,0

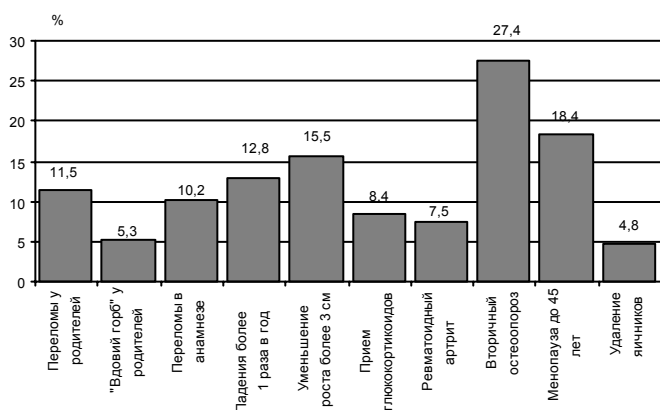


Рис. 1. Встречаемость немодифицируемых факторов риска ОП у жителей Гродно в возрасте 65 лет

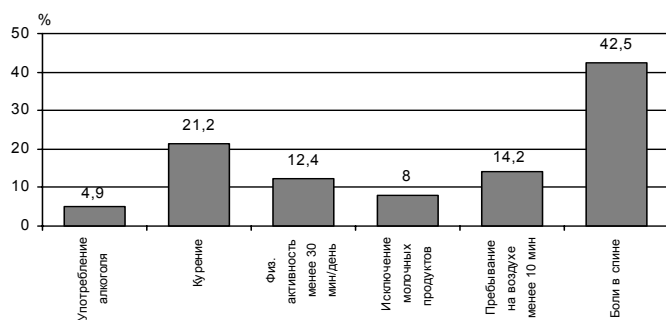


Рис. 2. Встречаемость модифицируемых факторов риска ОП и болей в спине у жителей Гродно в возрасте 65 лет

было у 24,5% женщин и 19% мужчин. Таким образом, мышечная сила и способность к балансировке у мужчин сохранены лучше, чем у женщин того же возраста.

Для оценки 10-летнего риска вероятности переломов методом FRAX, несмотря на то, что Беларусь не ранжирована по риску переломов (из-за отсутствия полных эпидемиологических данных по переломам), можно использовать рекомендуемую категорию страны [11]. Так, близкой популяцией к российской считаются европейцы США, мы также воспользовались этой категорией. У женщин 10-летний риск типичных переломов, связанных с ОП, колебался от 3,6 до 38,0%, а 10-летняя вероятность перелома шейки бедра колебалась от 0,4 до 8,4%. У мужчин 10-летний риск всех типичных переломов был от 2,8 до 33,0%, а 10-летняя вероятность перелома шейки бедра колебалась от 0,3 до 7,3%. У мужчин риск возникновения переломов имел умеренную корреляционную связь с ИМТ ($r=0,29$), у женщин с окружностью запястья ($r=0,25$).

Основная цель лечения ОП — предотвращение переломов. Для выявления лиц с высоким риском переломов широко используется подход с оценкой тех факторов риска, которые вносят значимый вклад в повышение риска их возникновения. Оценка вероятности переломов, разработанная в Великобритании экспертной группой специалистов ВОЗ под руководством J. Kanis, позволяет начинать лечение у пациенток с предшествующими переломами при минимальной травме, а это 9,5% опрошенных в возрасте 65 лет, без измерения МПКТ, поскольку экономически обоснован вклад этих факторов риска в развитие переломов независимо от МПКТ [1]. Это особенно важно для городов, где еще нет аппарата для выполнения DEXA, в частности для Гродно. Оценка 10-летнего абсолютного риска переломов расширяет диапазон применения медикаментозной терапии. Так, женщинам с иными факторами риска ОП, кроме предшествующих переломов в воз-

расте 65 лет и старше (22,5% опрошенных), лечение ОП можно начинать без измерения МПКТ. Наличие 3 и более факторов риска у 16% мужчин до 70 лет также требует назначения терапии. Период 10 лет выбран экспертной группой специалистов ВОЗ потому, что он покрывает предполагаемую длительность лечения и включает развитие благоприятных эффектов, продолжающихся после прекращения терапии [11]. Стоимость лечения разительно отличается в разных странах. К сожалению, недостатком применения данной программы для жителей Беларуси является отсутствие экономических расчетов, лежащих в основе оценки низкого, среднего и высокого риска, требующего назначения медикаментозной терапии. Согласно исследованиям O. Johnell, можно ориентироваться на показатели 10-летнего риска развития всех типичных переломов менее 8%, расцениваемые как низкий риск, 8—14% — средний риск, выше 14% — высокий риск переломов, требующий назначения антиостеопоретической терапии. По нашим данным, 28 (12,4%) пациентов имеют высокий абсолютный риск переломов в ближайшие 10 лет.

При обсуждении полученных данных хочется сделать акцент на модифицируемые факторы риска ОП и риска падений, которые могут быть устранены пациентами уже сегодня. Мета-анализ 2005 г., включивший 10 проспективных исследований (59 232 пациента), показал, что у курящих пациентов повышен риск переломов любых локализаций (ОР 1,25), особенно переломов бедра (ОР 1,84) [12]. Показано, что МПКТ у курильщиков в 1,5—2 раза меньше, чем у некурящих. Курение в анамнезе также ассоциируется с повышенным риском переломов, однако он меньше, чем при текущем курении. На снижение МПКТ основное влияние оказывает длительность курения. Этот эффект особенно выражен у женщин репродуктивного возраста в период 20—30 лет. Курение приводит к более ранней менопаузе, влияет на метаболизм эстрадиола, снижая его биодоступность, уменьшает продукцию и ускоряет деградацию эстрогенов. Курящие женщины больше подвержены риску переломов, чем некурящие [3]. Курение уменьшает всасывание кальция в кишечнике, оказывает токсический эффект на функцию остеобластов и повышает активность костной резорбции. Лица с факторами риска (курение, потребление алкоголя и др.), снижающими усвоение кальция, нуждаются в дополнительном приеме препаратов кальция с витамином D, который обеспечивает его лучшее усвоение.

Полученные данные показывают, что 8% опрошенных вообще не употребляют молочных продуктов, следовательно имеют ежедневный дефицит поступления алиментарного кальция, очевидно, что всем им показан дополнительный прием кальцийсодержащих препаратов. Кроме того, ежедневно бывают на свежем воздухе менее 10 мин 14,2% опрошенных, что также служит фактором дефицита выработки витамина D, который с возрастом меньше вырабатывается кожей. Установлено, что ежедневные прогулки не менее 4 ч в неделю способствуют сохранению костной массы, а ее прирост зависит от дистанции: для достижения наилучшего эффекта необходимо постепенное увеличение дистанции ходьбы [13].

Алкоголь оказывает как прямое воздействие на костную ткань (антипролиферативный эффект на остеобласты), так и опосредованно через изменение гормонального статуса (уровень паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D, нарушение абсорбции кальция и витамина D). Степень воздействия алкоголя на костную ткань зависит прежде всего от количества употребляемых алкогольных напитков. В 3 проспективных когортных исследованиях (5 939 мужчин и 11 032 женщины) не было выявлено достоверного повышения риска переломов при приеме алкоголя до 2 единиц в день, что составляет 20 мл неразбавленного этилового спирта [14]. Употребление более

36 мл в пересчете на чистый этанол приводит к повышению риска любых переломов (ОР 1,23), любых остеопоретических переломов (ОР 1,38) и переломов бедра (ОР 1,68) [1, 2]. Поэтому с целью профилактики переломов мужчинам, которые составили 16,5% в данном исследовании, необходимо снизить количество потребляемого алкоголя. Кроме того, прием алкоголя повышает риск падений.

Страх падений и падения чаще чем один раз в год преобладают у женщин (15%) по сравнению с мужчинами (8,9%). Этот страх усугубляют имеющиеся нарушения зрения (у 62,4% опрошенных), которые должны быть своевременно скорригированы. Как известно, один только страх упасть приводит у людей старших возрастных групп к самоограничению физической активности [15]. Именно при падениях отмечается 95% всех переломов шейки бедра, 75% переломов шейки плеча, 95% переломов лучевой кости и 25% переломов позвонков. Если снижение МПКТ на 1 SD повышает риск перелома в 2—2,5 раза, то падение на боковую поверхность тела повышает риск перелома шейки бедра в 3—5 раз. Если при этом удар приходится на область большого вертела, то риск увеличивается в 30 раз [16].

Особенностью опрошенной группы лиц в возрасте 65 лет является сочетанность патологии, при которой врачи назначают 4 и более препаратов, по нашим данным, это составляет 26,2% пациентов. Известно, что ежедневный прием более 4 различных препаратов, вне зависимости от их типа, ассоциируется с девятикратным повышением риска нарушений когнитивных функций и развитием страха падения [17].

Следует помнить, что 15% падений у пожилых людей потенциально предотвратимы [18]. Согласно рекомендациям Американского и Британского гериатрических обществ (AGS, BGS), всем пожилым людям, сообщившим об однократном падении, следует предлагать выполнение теста «на вставание и ходьбу». Выполнение теста «подъем со стула» более чем за 10 с установлено у 35% пациентов, что свидетельствует о снижении у них мышечной силы в нижних конечностях. Выполнение теста «на равновесие» менее чем за 10 с встречается у каждой 4-й женщины и каждого 5-го мужчины данного возраста и свидетельствует о сниженной устойчивости и способности к балансировке. Предупредить падения можно путем разнообразных вмешательств, направленных на тренировку мышц и устойчивости тела, а также провести переоценку медикаментозного лечения, в частности отменить психотропные препараты, которые принимают 4,9% опрошенных. Следует констатировать, что риск падения пожилого человека до сих пор недооценивается врачами. Вероятно, это обусловлено не только недооценкой важности падения как существенного фактора риска перелома, но и отсутствием информации о том, что падения в этой популяционной группе потенциально предотвратимы, а также об эффективных способах профилактики. Приведенные выше довольно простые и легко осуществимые способы диагностики риска падений могли бы шире применяться в практике врачей.

Таким образом, выполненное исследование показало высокую распространенность ряда факторов риска ОП и риска падений у лиц в возрасте 65 лет, проживающих в Гродно. Особого внимания требуют факторы риска, связанные с образом жизни: низкая физическая активность, недостаточное пребывание на свежем воздухе, курение и потребление алкоголя мужчинами. Эти факторы могут быть скорригированы и устранены уже сегодня. Высокий 10-летний риск вероятности переломов требует назначения лечения у 12,4% пациентов без определения МПКТ. Каждая 3-я из опрошенных женщин нуждается в назначении терапии также без определения МПКТ, поскольку имеет в анамнезе либо переломы после 50 лет при минимальной травме, либо 3 и более иных

факторов риска. В приеме кальцийсодержащих препаратов нуждаются 8% опрошенных. Врачам необходимо обратить внимание на повышенный риск падений у большинства лиц в возрасте 65 лет. Падения можно предотвратить путем пересмотра количества назначаемых препаратов, возможной отмены психотропных препаратов, коррекции зрения и привлечения пациентов к занятиям лечебной физкультурой с обязательным включением упражнений на удержание равновесия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. // *Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации.*— М., 2009.
2. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: *Diagnosis and Treatment of Osteoporosis.*— 5th edition.— July, 2006. — www.icsi.org.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) № 71: *Management of osteoporosis: a national clinical guideline.*— July, 2003.— www.sign.ac.uk.
4. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: *Diagnosis and Treatment of Osteoporosis.*— 3rd edition.— July, 2004.— www.icsi.org.
5. Руденко Э. В. *Факторы риска, патогенез, диагностика и лечение остеопороза у жителей Беларуси: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— Минск, 2003.
6. Риггз Б. Л., Мелтон III Л. Дж. // *Остеопороз: этиология, диагностика, лечение.*— СПб., 2000.
7. Рожинская Л. Я. // *Системный остеопороз.*— М., 2000.
8. Подрушняк Е. П. // *Остеопороз — проблема века.*— Киев, 1997.
9. Руденко Э. В. // *Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых: Учеб.-метод. пособие.*— Минск, 2009.
10. De Laet C., Kanis J. A., Oden A., et al. // *Osteoporosis Int.*— 2005.— № 16.— P. 1330—1338.
11. Kanis J. A., Johnell O., Oden A., et al. // *Остеопороз и остеопамии.*— 2008.— № 2.— С. 38—44.
12. Kanis J. A. // *Osteoporosis Int.*— 2005.— № 16.— P. 155—162.
13. Bonaiuto D., Arioli G., Diana G. // *EURO MEDICOPHYS.*— 2005.— № 41.— P. 315—337.
14. Kanis J. A. et al. // *Osteoporosis Int.*— 2005.— № 16.— P. 737—742.
15. Jarvinen T. L. N., Sievanen H., Khan K. M., et al. // *BMJ.*— 2008.— Vol. 336.— P. 124—126.
16. Robinovitch S. N., Inkster L., Maurer J., Warnick B. // *J. Bone Miner. Res.*— 2003.— Vol. 18.— P. 1267—1273.
17. Todd C., Skelton D. *Health Evidence Network report* // <http://www.euro.who.int/document.pdf>.— April 2004.
18. Oliver D., Connelly J. B., Victor C. R., et al. // *BMJ.*— 2007.— Vol. 334.— P. 82.

Поступила 11.08.10.

RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT

L. V. Yankovskaya, E. N. Kezhun, I. V. Karaulko, I. P. Bogdanovich, L. V. Kezhun

Objective. Assessment of frequency of risk factors for osteoporosis (OP), of risk factors for falling down and of 10-year risk for fractures in persons aged 65 living in Grodno.

Material and methods. Two hundred and twenty six persons aged 65 having addressed to Grodno city polyclinics Nos. 1 – 6 were questioned for determination of known risk factors for OP development. The patients height, weight, BMI were measured and the wrist value in the area of the styloid process was determined. The risk for falling down was assessed considering a number of criteria: presence of vision disorders, psychic drugs intake, the number of the drugs the patient used to take a day. The time spent for performing the test of getting up from a chair and the test for equilibrium was evaluated. The 10-year risk for the femur neck fracture and for other typical fractures associated with OP was calculated applying FRAX™ program.

Results. Among the non-modifiable risk factors for OP a high frequency of diseases leading to secondary OP dominates. In women the early menopause and the height reduction dominate; in men the modifiable risk factors for OP such as smoking – 48%, alcohol abuse – 16.5% dominate. In addition men spend less time in the open air and are physically inactive more often. Practically every second woman and every third man complain of back, spine and bones pains. 22.5% of women and 16.0% of men have more than three risk factors. 35.4% of patients needed more than 10 sec for getting up from a chair; the test for equilibrium took less than 10 sec in 22.6% of patients.

Conclusion. A high spread of a number of risk factors for OP and for falling down was determined for Grodno residents aged 65. A high 10-year risk for typical fractures associated with OP was characteristic for 12.4% of the persons asked.

Key words: osteoporosis, risk factors, risk for falling down, risk for fractures.



Е. А. УЛЕЗКО, Т. В. ГНЕДЬКО, М. В. ТАЛАБАЕВ,
С. И. КАЛЕНЧИК, А. П. КОРЕНЬ, А. Н. ВИТУШКО

ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «ГБСМ» Минска

Представлены сведения по частоте распространения внутривентрикулярных кровоизлияний различного генеза у новорожденных детей в Республике Беларусь, а также используемая в диагностике классификация с иллюстрациями нейросонограмм. Обоснованы показания к проведению нейрохирургической коррекции по результатам научных публикаций и материалов собственного клинического опыта. Сочетание медикаментозного лечения, современных технологий лучевой диагностики и своевременных нейрохирургических методов коррекции осложненных перивентрикулярных кровоизлияний у недоношенных детей улучшает их клиническое состояние и прогноз развития.

Ключевые слова: перивентрикулярные кровоизлияния у недоношенных, нейросонография.

Внедрение современных технологий в реанимацию и интенсивную терапию критических состояний у новорожденных детей способствовало повышению показателя их выживаемости. Наряду с этим увеличилось число младенцев, потребовавших проведения комплексной реабилитационной терапии в постреанимационный период для профилактики тяжелых осложнений, включая поражения ЦНС. Особую актуальность и социальную значимость занимают вопросы повышения качества здоровья младенцев, родившихся недоношенными с низкой и экстремально низкой массой тела. Именно новорожденные данной категории имеют высокий риск развития кровоизлияний в головной мозг, учитывая выраженную морфологическую и функциональную незрелость органов и систем, а также длительный режим госпитального выхаживания и лечения. Многообразие патогенетических механизмов повреждения ЦНС у этой категории больных требует комплексного подхода к диагностике и лечению осложнений с участием различных специалистов, включая нейрохирургов.

Перивентрикулярные и внутрижелудочковые кровоизлияния (ПВК) в основном наблюдаются у недоношенных новорожденных с частотой 25—77% и в значительной степени зависят от срока внутриутробного развития [1, 8, 9]. По данным статистической отчетности родовспомогательных учреждений, в Республике Беларусь частота развития внутривентрикулярных кровоизлияний различного генеза (по МКБ-10 P10.2, P10.3, P52) у новорожденных в 2009 г. составила 2,31 на 1000 родившихся живыми. В структуре общей заболеваемости этой категории детей удельный вес данных нозологических форм составил 0,8%. Среди недоношенных младенцев, родившихся в 2009 г., частота внутривентрикулярных нетравматических кровоизлияний (по МКБ-10 P52) составила 29,7‰.

Возникают ПВК вследствие разрыва незрелых сосудов герминального матрикса чаще над нижней частью головки хвостатого ядра, напротив межжелудочкового отверстия и затем у 80% недоношенных новорожденных проникают в желудочки мозга [12]. Полученные при патологоанатомическом исследовании данные свидетельствуют о том, что паренхиматозное кровоизлияние развивается вторично в области венозного или артериального инфаркта или перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [13]. Другим механизмом развития такого кровоизлияния считается разрыв стенки желудочка сгустком крови [10].

Н. Hargre и R. Naeye в 1972 г. впервые указали на зависимость между локализацией кровоизлияния и гестационным возрастом ребенка [11]. По данным патоморфологического исследования, у детей до 28 нед гестации ПВК локализуется чаще на уровне тела хвостатого ядра, в 28—30 нед — на уровне его головки, после 32 нед — возникает из сосудистых сплетений желудочков [14].

Основными причинами, предрасполагающими к развитию ПВК, являются: акушерские факторы (ягодичное предлежание, кесарево сечение), синдром дыхательных расстройств (дети с тяжелыми дыхательными расстройствами, которые нуждаются в искусственной вентиляции легких и подвержены всем осложнениям этой формы лечения: пневмотораксу, гиперкапнии, колебаниям системного артериального давления), нарушения в системе свертывания крови, транспортировка ребенка из родильного дома в отделение реанимации (переохлаждение маловесных детей), открытый артериальный проток и его хирургическое лечение, внутриутробная инфекция, а также неадекватная инфузионная терапия (введение гиперосмолярных растворов, гипернатриемия).

Различные классификации ПВК основаны на данных нейросонографии (НСГ), рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и патоморфологических исследований.

Наиболее точно локализацию и степень распространения кровоизлияния с учетом изменения размеров желудочков отражает классификация L. Papile и соавт. (1978): I степень — субэпендимальное кровоизлияние; II степень — внутрижелудочковое кровоизлияние без расширения желудочковой системы; III степень — внутрижелудочковое кровоизлияние с расширением желудочковой системы; IV степень — внутрижелудочковое кровоизлияние с вовлечением перивентрикулярной паренхимы головного мозга.

Большинство кровоизлияний возникает в первые 48 ч после рождения. При динамическом ультразвуковом наблюдении за новорожденным высокого риска ряд исследователей указывают, что подавляющее большинство ПВК развивается на 1-й неделе жизни и большая часть — в первые 3 дня. У маловесных детей в 15% случаев кровоизлияния возникают в более поздние сроки, после 2-й недели жизни [12], при искусственной вентиляции легких — в течение всего периода вентиляции.

Диагностика ПВК у недоношенных новорожденных практически полностью обеспечивается при НСГ. При **ПВК I степени** субэпендимальная гематома визуализируется как гиперэхогенная округлая структура с четкими контурами (рис., а). Как правило, она располагается в области головки хвостатого ядра, каудоталамической вырезки или межжелудочкового отверстия.

При **ПВК II степени** наряду с гиперэхогенными участками в области головки хвостатого ядра или межжелудочкового отверстия, в полости бокового желудочка, нередко с обеих сторон, определяются дополнительные гиперэхогенные структуры, которые связаны с сосудистыми сплетениями и деформируют их (сгустки крови), исчезает каудоталамическая вырезка, сосудистые сплетения боковых желудочков неоднородны, расширены, асимметричны, с неровными контурами (рис., б). Подобные, но менее выраженные изменения могут наблюдаться при поражении ишемического характера, но в этих случаях не визуализируются субэпендимальные гематомы.

ПВК III степени характеризуются наличием гиперэхогенных структур (сгустков крови) в расширенном боковом желудочке, нередко с двух сторон (рис., в). Сгустки могут тампонировать боковой желудочек. В III и IV желудочках сгустки выявляются редко. Следствием ПВК III является расширение желудочковой системы различной степени выраженности.

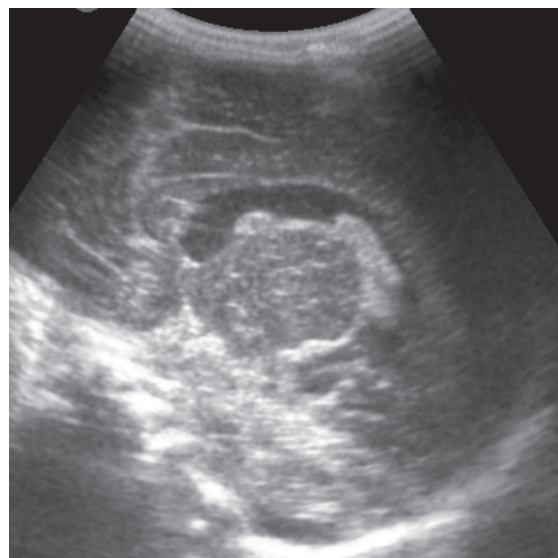
При **ПВК IV степени** наблюдается комплекс изменений: субэпендимальные гематомы, внутрижелудочковые сгустки крови, расширение желудочков, перивентрикулярное паренхиматозное кровоизлияние в виде гиперэхогенного участка с довольно четкими контурами (рис., г).

Наиболее характерным осложнением ПВК III—IV степени является расширение боковых желудочков и возникновение гидроцефального синдрома или гидроцефалии.

Современные методы лечения внутрижелудочковых кровоизлияний и их последствий включают медикаментозное лечение, повторные люмбальные и/или вентрикулярные пункции, дренирование желудочковой систе-



а



б



в



г

Перивентрикулярные кровоизлияния: а — I степени; б — II степени; в — III степени; г — IV степени

мы с помощью резервуаров-катетеров, а также подапоневротическое дренирование. В работах А. С. Иова и соавт. [2—4] описан опыт применения вентрикулосубгалеального дренирования резервуаром-катетером, транскутанного пункционного или эндоскопического удаления сгустков крови при использовании ультразвуковой навигации в режиме реального времени.

Новорожденные с постгеморрагическим гидроцефальным синдромом или гидроцефалией нуждаются в комплексном наблюдении с оценкой клинических данных и результатов нейровизуализирующих исследований. Наличие отрицательной динамики является маркером отмены консервативного лечения и показанием к консультации нейрохирурга для решения вопроса о возможности и способе хирургической коррекции развивающейся гидроцефалии.

В динамике наблюдения необходимо оценивать выраженность полиорганной недостаточности, наличие анемического синдрома, расхождение швов черепа, выбухание большого родничка, скорость увеличения окружности головы (более 1 см в неделю).

Для контроля размеров желудочков головного мозга применяется НСГ, являющаяся методом выбора мониторинга. Она позволяет также судить об уровне обструкции по расширению вышележащих отделов ликворной системы. Дополнительно следует проводить ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга, и в частности вены Галена, для косвенной диагностики повышения внутричерепного давления.

При принятии решения в пользу вентрикулоперонеального шунтирования (после санации ликвора и стабилизации состояния) используются экспертные методы нейровизуализации (РКТ и/или МРТ).

Проведение комплексного ультразвукового исследования головного мозга позволит выявить отрицательные тенденции в виде сдавления субарахноидального пространства и изменения доплерографических показателей в вене Галена в сторону увеличения скоростей и артериализации доплеровского спектра. Обследование необходимо проводить не реже 3 раз в неделю. При этом в качестве консервативной терапии назначают дегидратационные средства и в случаях сообщающейся гидроцефалии проводят разгрузочные люмбальные пункции по клиническим показаниям (не чаще 1 раза в 3—5 дней).

При отсутствии стойкого эффекта от консервативного лечения и люмбальных пункций показана установка вентрикулосубгалеального дренажа.

Метод субгалеального дренирования внутричерепных полостей, содержащих жидкость, заключается в ее отведении в хирургически сформированную на голове пациента полость между апоневрозом и надкостницей (субгалеальный «карман») с помощью катетера. Лечебный эффект заключается в том, что жидкость из внутричерепной полости оттекает в резервуар (при наружном вентрикулярном дренировании) или поступает в субгалеальный «карман» (при вентрикулоподапоневротическом дренировании), где происходит ее частичное всасывание окружающими мягкими тканями головы. Если этого оказывается недостаточно, осуществляются повторные пункции «кармана» с его опорожнением.

При использовании данной методики стабилизируется состояние ребенка путем регуляции внутричерепного давления, нормализации белкового и клеточного состава ликвора, после чего становится возможным проведение открытого оперативного вмешательства для устранения причины нарушения ликворооттока или шунтирующей операции [5—7].

При сохранении признаков гидроцефалии (повышенное внутричерепное давление, нарастающее расширение желудочков головного мозга, сдавление субарахноидальных пространств) и наличии санированного ликвора (белок менее 1 г/л, цитоз менее 20) нейрохирургом принимается решение о постановке ликворшунтирующей системы.

Таким образом, сочетание медикаментозного лечения, современных технологий лучевой диагностики и активного внедрения своевременных нейрохирургических методов коррекции тяжелых последствий перивентрикулярных кровоизлияний у недоношенных детей позволит повысить качественный уровень их здоровья и развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубарева Е. А., Улезко Е. А. *Нейросонография у детей раннего возраста*.— Минск, 2004.
2. Иова А. С., Гармашов Ю. А. *Ультрасонография в невропедиатрии (новые возможности и перспективы)*. Ультрасонографический атлас.— СПб., 1997.
3. Иова А. С., Гармашов Ю. А. *Способ диагностики заболеваний головного мозга // Патент Российской Федерации на изобретение № 2125401. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 27 января 1999 г.*
4. Иова А. С. *Минимально инвазивные методы диагностики и хирургического лечения заболеваний головного мозга у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— СПб., 1996.
5. Каленчик С. И. // *Мед. журн.*— 2009.— № 4.— С. 127—130.
6. Крюков Е. Ю. *Внутричерепная навигация в режиме реального времени (теория и практика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— СПб., 2002.
7. Олешкевич Ф. В., Каленчик С. И., Корчевский С. А., Талабаев М. В. // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии.*— 2007.— Вып. № 9.— С. 111—119.
8. Allan W. C., Dransfield D. A., Tito A. M. // *Pediatrics.*— 1984.— Vol. 73, № 2.— P. 158—162.
9. Bajar R., Coen R. *Brain Insults in Infants and Children.*— London, 1985.
10. Friede R. L. *Developmental Neuropathology.*— Berlin, 1989.
11. Harcke H. T., Naeye R. L. // *J. Pediatr.*— 1972.— Vol. 80, № 3.— P. 37—45.
12. Levene M. I. *Neonatal Neurology.*— NY, 1987.
13. Pape K. E., Wigglesworth J. S. *Hemorrhage, Ischemia and the Perinatal Brain.*— Philadelphia, 1979.
14. Reeder J. D., Kaude J. V., Setzer E. S. // *AJNR.*— 1982.— Vol. 115, № 3.— P. 119—222.

Поступила 25.06.10.

PERIVENTRICULAR HEMORRHAGES IN PRETERM NEWBORNS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

E. A. Ulezko, T. V. Gnedko, M. V. Talabaev, S. I. Kalenchik, A. P. Koren, A. N. Vitushko

Data concerning spread of intracranial hemorrhages of various genesis among newborns in the Republic of Belarus and the classification accompanied by neurosonographic illustrations used for diagnosis are presented. Indications for performing neurosurgical correction are substantiated basing on the results published in scientific literature and on the authors' own clinical experience. Combination of the medicinal treatment, the radiologic diagnosis modern technologies appliance and timely correction of periventricular hemorrhages in preterm newborns by neurosurgical methods is shown to improve their clinical state and the development prognosis.

Key words: periventricular hemorrhages, preterm newborns, neurosonography.

С. А. ИГУМНОВ, С. И. ОСИПЧИК

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕРОПРИЯТИЙ В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

РНПЦ психического здоровья

Экономический рост не имеет первостепенного значения для здоровья населения, а здоровье человека становится решающим фактором обеспечения экономического развития. Анализ экономической эффективности — один из важных критериев для принятия решения при инвестировании ресурсов в мероприятия по охране психического здоровья, он позволяет учитывать финансовые и научные достижения различных проектов. Обобщенные показатели психического здоровья населения рассчитывают с помощью индикаторов здоровья, что обеспечивает корректную методологическую основу для измерения различных состояний снижения функционирования, с которыми сталкивается человек на протяжении жизни. Чаще используются показатель лет жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY). Таким образом, появляется возможность оценивать экономическую эффективность проектов в социальной сфере.

Ключевые слова: экономическая эффективность, охрана психического здоровья, индикаторы здоровья населения, психические и поведенческие расстройства.

Экономическое развитие и рост доходов населения способствовали значительному улучшению показателей здоровья в XX веке. Однако снижение смертности в Европе в XIX—начале XX века лишь отчасти совпадало с периодами экономического роста. Были страны и регионы, в том числе Куба, Шри-Ланка, Коста-Рика, некоторые индийские штаты, где существенное улучшение показателей здоровья отмечалось и на фоне отсутствия высоких доходов или быстрых темпов их роста [1]. Таким образом, значительное улучшение состояния здоровья человека в прошлом столетии связано не столько с повышением благосостояния, сколько с ускорением научно-технического прогресса. В данном случае технический прогресс означает любые достижения в области знаний, ведущие к практическому улучшению положения дел. В сфере экономики и государственной политики под техническим прогрессом следует подразумевать совершенствование системы распределения финансовых средств на основе изучения эффективности принимаемых мер и реализуемой стратегии, анализа их рентабельности. Кроме того, разработка новых систем финансирования учреждений и организаций систем охраны здоровья включает мобилизацию и концентрацию имеющихся финансовых ресурсов, а также определение новых направлений стратегии в области оплаты деятельности поставщиков и потребителей медицинских услуг. Учреждение систем социального обеспечения и национальных систем здравоохранения в XX веке — одна из форм научно-технического прогресса [1].

Влияние существенного улучшения показателей здоровья человека на его экономическое благосостояние трудно выразить в количественной форме, а отчасти потому, что главным критерием развития страны тра-

диционно считался рост национального дохода. Вместе с тем, улучшение состояния здоровья само по себе способствует экономическому росту. Экономическое развитие не имеет первостепенного значения для здоровья человека, а здоровье населения становится решающим фактором обеспечения экономического благосостояния. Так, например, производительность сельскохозяйственных рабочих повышается после курса лечения от анемии [2].

В настоящее время количественную оценку улучшения состояния здоровья человека проводят с помощью измерения «денежной стоимости» увеличения продолжительности жизни. Так, экономический рост в мире с 1960 по 1990 г. на 10—15% связан с сокращением смертности взрослого населения, а повышение средней продолжительности жизни на 1 год соответствует устойчивому росту национального дохода на 4%.

Анализ экономической эффективности — это метод оценки достижений здравоохранения по сравнению с затратами на проведение мероприятий в этой области; не единственный, но важный критерий для принятия решения при распределении ресурсов, поскольку он позволяет учитывать финансовые и научные дивиденды проектов. Базовый расчет осуществляется следующим образом: затраты на реализацию мероприятия (в денежном выражении) делят на ожидаемые достижения, измеряемые в натуральных единицах (число спасенных жизней). В данном случае нет разницы, ребенок ли это, который может прожить 80 лет, или человек среднего возраста. Другой метод расчета экономической эффективности мероприятий в качестве единицы измерения и оценки использует количество утраченных лет жизни. В таком случае каждый дополнительный год, сохраненный в ходе реализации проекта, расценивается как равнозначный, и суммируются годы жизни, которые могут быть сохранены.

Поскольку будущее неопределенно и футурологические прогнозы относительны, на практике распространено применение нормы дисконта, как в отношении достижений охраны здоровья, так и в отношении затрат на отдаленный период. Обычно используется норма дисконта в 3%, в результате чего ожидаемая продолжительность жизни, равная 80 годам, соответствует примерно 30 дисконтированным годам. Спасение жизни ребенка при дисконтировании по-прежнему дает больше лет, чем спасение жизни человека среднего возраста, но разница значительно сокращается. Мероприятия, которые требуют затрат сегодня, а результаты принесут только через несколько лет, при дисконтировании выглядят менее рентабельными, чем те, которые дают немедленный результат. Однако на проектах, затраты и результаты которых приближены во времени, это сказывается в равной мере [3—5].

Тем не менее предотвращение смерти или продление жизни не является единственной целью системы охраны здоровья, хотя при оценке эффективности мероприятий в области инфекционного кластера заболеваний эти показатели могут быть основными. В XX веке успешно снижены риски возникновения массовых ин-

фекционных заболеваний, в том числе и пандемии ВИЧ, и уже в XXI веке лидирующие позиции будут занимать проблемы, касающиеся неинфекционных заболеваний и факторов риска. Парадоксально, но это связано с достижениями в области профилактики и лечения инфекционных заболеваний, что приводит к снижению смертности и увеличению продолжительности жизни. Поэтому весьма важной задачей представляется оценка экономической эффективности мероприятий в области неинфекционного кластера болезней по снижению уровня заболеваемости, минимизации воздействия факторов риска и общественного вреда. Мероприятие по охране здоровья — это целенаправленная деятельность по улучшению состояния здоровья какого-либо лица либо группы лиц путем снижения риска развития, продолжительности или тяжести заболевания.

ВОЗ сформулировала три основные цели, поставленные перед системами охраны здоровья:

- улучшение здоровья населения, которому они служат;
- осуществление надежд, которые возлагает на них человек;
- обеспечение финансовой защиты от расходов, связанных с нездоровьем [1].

Здоровье населения — приоритет систем здравоохранения и социальной защиты населения. Для измерения показателей здоровья ВОЗ предлагает проведение национальных (региональных) исследований, направленных на оценку так называемого бремени болезней населения. Занимаясь стандартизацией понятий и методологии, ВОЗ считает, что только одновременное рассмотрение информации относительно смертности и собственно здоровья может обеспечить основу для описания и измерения состояния здоровья как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Ведущие мировые специалисты, которые под руководством ВОЗ детально исследовали концептуальные, методологические и эмпирические основы измерения индивидуального и общественного здоровья, приходят к выводу, что обобщенные показатели здоровья населения могут рассчитываться с использованием моделей демографических таблиц дожития. К числу таких показателей можно отнести, например, продолжительность здоровой жизни или годы жизни, скорректированные с учетом нарушения здоровья [2—6]. Именно демографический подход может обеспечить корректную методологическую основу для агрегирования различных состояний, с которыми сталкивается индивидум на протяжении жизни. Российские специалисты также придерживаются такого мнения [7—10]. Широкое использование моделей индексов статуса здоровья позволило официально ввести в употребление показатели «человеко-годы жизни, скорректированные по качеству здоровья» (QALY — quality adjusted life years). Их применяют для корректирования продолжительности «человеко-лет жизни» с помощью уровней качества жизни, связанных со здоровьем (определяют для каждого года жизни). Как и другие индексы статуса здоровья, показатели QALY формируют свою структуру из ряда

показателей, соответствующих решению разных задач.

Устав ВОЗ определяет, что «здоровье — это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов» [11]. Бремя болезней — совокупность различий между реальным состоянием здоровья населения и идеальной ситуацией, при которой люди живут максимально долго без заболеваний и инвалидности. В основе этих различий — показатели преждевременной смертности и нетрудоспособности, а также воздействие ряда факторов риска, способствующих возникновению болезней. Один из наиболее часто используемых показателей, который учитывает различия между годами жизни, прожитыми в совершенно здоровом состоянии, и временем, прожитым с каким-либо нарушением здоровья, годы жизни с поправкой на нетрудоспособность, с учетом утраты здоровья (DALY — Disability adjusted life years). В структуре неинфекционных заболеваний по величине DALY нервно-психические расстройства занимают 2-е и 3-е места среди женщин (18%) и мужчин (12,5%) соответственно [12]. Эти цифры сформированы без учета таких факторов риска, как злоупотребление алкоголем, наркотическая зависимость, табакокурение.

Индекс DALY учитывает не только годы жизни, сохраненные в результате реализации мероприятия, но и улучшение состояния здоровья людей. С помощью этого индекса можно оценивать любые проекты на основе единого стандарта. DALY — это суммарный показатель воздействия на здоровье. Для каждой конкретной причины смерти/заболеваемости расчет DALY включает число потерянных лет жизни (за счет смертности), а также число лет, прожитых в условиях той или иной степени утраты здоровья. Индекс DALY рассчитывается на основе двух составляющих:

1) Years of Life Lost (YLL) — годы потерянной (утраченной) жизни — разница между средней продолжительностью жизни и возрастом, в котором погиб индивид, рассчитывается на основе показателя смертности;

2) Years Lived with Disability (YLD) — годы жизни с нетрудоспособностью — разница между продолжительностью трудоспособного возраста и возрастом, в котором человек прекратил трудовую деятельность еще до признания его инвалидом.

Концепция глобального бремени болезней (ГББ), впервые обнародованная в 1996 г., является самой всесторонней и последовательной из предложенных до сих пор методик оценки заболеваемости и смертности [5]. ВОЗ регулярно оценивает ГББ на региональном и глобальном уровнях для более чем 135 причин заболеваний и травм [13].

Измерение в DALY позволяет сравнивать потери по географическим регионам и среди различных групп населения, учитывая возраст человека и причины возникновения травм или болезней. Таким образом, эта методика предоставляет структурную основу, которая поможет оценить воздействие отдельных факторов окружающей среды наряду с факторами риска на здоровье населения.

Необходимо отметить следующие различия вышеупомянутых индексов. Наиболее важным является то, что показатели DALY в отличие от QALY включают в себя так называемую «функцию возрастной нагрузки», которая присваивает различный вес годам жизни в разном возрасте (один QALY (прожитый за год) имеет общую для всех возрастов ценность). Также отмечается идеология формирования уровней качества жизни (при различном состоянии здоровья) и формирования уровней ограничения жизнедеятельности.

Идеология расчета показателей DALY направлена на подсчет лет, спасенных для активной и дееспособной жизни, QALY — на подсчет лет, сохраненных в результате медицинских вмешательств [8]. Наиболее достоверны данные, используемые для оценки экономической эффективности, получают в рандомизированных исследованиях с систематическим анализом. За ними по уровню достоверности следуют данные, полученные в ходе нерандомизированных исследований, в которых используются статистические методы. Менее достоверные данные получены в ходе исследования конкретных случаев или анализа экспертных заключений. Например, аортокоронарное шунтирование всегда будет менее рентабельным мероприятием (более 25 тыс. долларов США на число предотвращенных DALY) по сравнению с использованием новых лекарств от малярии при развитии устойчивости к старым препаратам (8—20 долларов США — на число предотвращенных DALY) или налогообложением табачных изделий (3—50 долларов США на число предотвращенных DALY) [12].

Одно из преимуществ использования индексов экономической эффективности состоит в том, что они позволяют избежать этических дилемм и аналитических сложностей, возникающих при проведении классического анализа «затраты—выгоды». Второе состоит в том, что многие мероприятия в области охраны здоровья, в том числе психического, приносят пользу, не связанную с немедленным улучшением здоровья. Например, более здоровые родители в состоянии обеспечить лучший уход за своими детьми, более здоровые работники способны повысить производительность труда на рабочем месте, более здоровые семьи смогут избежать бедности.

Психические и поведенческие расстройства являются второй по значимости причиной бремени болезней в Европейском регионе после сердечно-сосудистых заболеваний. На их долю приходится 19,5% от всех лет жизни, утраченных в результате инвалидности. Депрессии (третья по значимости составляющая бремени болезней) составляют 6,2% всех DALY, повреждения (одиннадцатая по значимости причина) — 2,2%, болезнь Альцгеймера и другие виды деменции, занимающие четырнадцатое место в списке причин, — 1,9%. По мере старения населения количество людей с такими нарушениями будет, по-видимому, увеличиваться [12].

Психические и поведенческие расстройства являются одной из наиболее актуальных проблем совре-

менного здравоохранения. Их значение определяется как широкой распространенностью, так и серьезными медицинскими, социальными и экономическими последствиями. Примерно 20% от общего числа пациентов, обратившихся в учреждения первичного звена оказания медицинской помощи, страдают одним или несколькими психическими расстройствами. Ежегодные экономические затраты, связанные с психическими и поведенческими расстройствами, в США оцениваются в 103,7 миллиарда долларов (9% национального валового продукта). Из них только на шизофрению приходится 22,7 миллиарда [14, 16]. Около 33% — следствие нервно-психических заболеваний. Среди 10 основных причин, ведущих к нетрудоспособности человека, в мире 4 относятся к психическим заболеваниям. Наиболее распространенными являются униполярные депрессивные расстройства, биполярное аффективное расстройство, шизофрения, эпилепсия, расстройства, вызванные злоупотреблением алкоголем, и другие виды наркомании, болезнь Альцгеймера и другие деменции, посттравматические стрессовые расстройства, обсессивно-компульсивные и панические расстройства, первичная бессонница. Люди страдают не только от проявлений самой болезни, но и от чувства собственной ущербности, нежелания быть обузой для других, невозможности нормально работать и проводить досуг вследствие дискриминации.

Совокупность психических и поведенческих расстройств становится бременем для родственников больных и чиновников местных органов опеки. Если время и усилия по уходу за пациентом со стороны его родни на этапе обострения болезни преобразовать в денежные единицы, то расходы будут равны таковым при стационарном лечении. Уменьшить издержки семьи возможно с помощью профессиональной и социальной поддержки сети местного здравоохранения и соцобеспечения. По данным Национального обзора здоровья США (1996), люди, ухаживающие за больным шизофренией, несвободны, соматически ослаблены, чаще обращаются за помощью [14]. Некоторые исследования показали, что сочетание систематического лечения, обучения и поддержки со стороны родственников может уменьшить число рецидивов с 50 до 10%.

Существует взаимосвязь между употреблением алкоголя и психическими расстройствами, которая проявляется различным образом:

— психически нездоровые лица подвержены более высокому риску развития проблем, связанных с употреблением алкоголя;

— у людей с нарушениями, ассоциированными с приемом алкоголя, выше вероятность возникновения других психических проблем;

— употребление алкоголя человеком с психическими нарушениями может снижать эффективность лечения, способствовать ухудшению симптомов заболевания, повышать риск развития алкогольной зависимости, опасно взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, в длительной перспективе способствовать развитию депрессии [12].

Бремя болезней, связанных со злоупотреблением алкоголем, является значительным во многих странах. Проблемы общественного здравоохранения, вызываемые пагубным употреблением спиртного, создают множество социальных и экономических проблем. Снижение бремени болезней, ассоциированных с приемом алкоголя, становится приоритетом для международного здравоохранения. Так, до 38% от всех больничных расходов во Франции прямо или косвенно связано со злоупотреблением алкоголем [15, 17].

Анализ экономической эффективности существенно упрощает:

- сравнение различных мероприятий в отношении одного и того же заболевания;
- сопоставление проектов с точки зрения охвата определенных когорт населения;
- сравнение эффективности проводимых мероприятий в отношении различных заболеваний и факторов риска.

Известный американский экономист и теоретик здравоохранения Келлен Уинслоу в своей книге «Цена здоровья» (1951) доказал, что до 20 лет среднестатистический житель Америки получает средства на образование, услуги здравоохранения, не отдавая ничего взамен, но уже к 40 годам он возвращает обществу эти расходы в полном объеме; к 60 годам он вернет обществу в 2 раза больше, чем было в него инвестировано. Таким образом, чем дольше живет и трудится человек, тем больший доход он приносит экономике своей страны [7].

Поэтому анализ экономической эффективности позволит достичь компромисса при выделении ресурсов на различные мероприятия, в том числе в области охраны психического здоровья. Более того, появляется возможность оценить экономическую эффективность проектов в социальной (непроизводственной) сфере экономики. Даже в среднесрочной перспективе, не говоря о долгосрочной, они могут оказаться не менее рентабельными, чем проекты, реализуемые в производственной сфере.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Международный банк реконструкции и развития / Всемирный банк.*— 2006.
2. Lopez A. D., Murray C. J. L. // *Nature Med.*— 1998.—Vol. 4, № 11.— P. 1241—1243.
3. Mathers C. D., Vos T., Stevenson C. // <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/5180>

4. Murray C. J. L. // *The Global Burden of Disease / Ed.C. J. L. Murray, A. D. Lopez.*— Cambridge, 1996.— P. 1—98.

5. Murray C. J. L., Lopez A. D. *The Global Burden of Disease: a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020.*— Cambridge, 1996.

6. McKenna M. T., Michaud C. M., Murray C. J. L., Marks J. S. // *Am. J. Preventive Med.*— 2005.—Vol. 28.— P. 5415—5423.

7. Ильченко И. Н., Арустамян Г. Н. // *Профилактич. мед.*— 2009.— № 2.— С. 9—17.

8. Орлов В. И., Сабгайда Т. П., Антонюк В. В. *Этапы развития методов оценки экономических потерь, связанных со здоровьем населения.*— М., 2009.

9. Пряткина О. П. // *Мед. новости.*— 2000.— № 10.— С. 45—48.

10. Царьков А. О. *Методологические вопросы анализа бремени болезней населения России: Автореф. дис. ... канд. экон. наук.*— М., 2004.

11. *Устав Всемирной организации здравоохранения.*— Женева, 1991.— С. 5.

12. *Отчет о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров.*— 2006.

13. *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study Operations: Manual Final Draft / Harvard Initiative For Global Health et al. - 2008 [Электронный ресурс].* — URL: http://www.globalburden.org/GBD_Study_Operations_Manual_Jan_31_2008.pdf.

14. Williams R., Dickson R. A. // *Can. J. Psychiatry.*— 1995.— Vol. 40, № 7.— P. 60—67.

15. Anderson P., Baumberg B. *Alcohol and Public Health in Europe. A short report.*— London, 2007.

16. *Группа Всемирного банка [Электронный ресурс].*— 2009.— URL: <http://web.worldbank.org>.

17. *Комитет экспертов ВОЗ по проблемам, связанным с потреблением алкоголя. [Электронный ресурс].*— 2007.— http://www.who.int/substance_abuse/expert_committee_alcohol_trs944_russian.pdf.

Поступила 20.05.10.

ECONOMIC EFFICIENCY OF PROJECTS IN AREA OF MENTAL HEALTH PROTECTION

S. A. Igumnov, S. I. Osipchick

Economic growth has no paramount value for population health, and population health becomes a determinative of maintenance of economic growth. The economic efficiency analysis - not a unique, but an important criterion for decision-making at investment of resources in actions for a mental health care as it allows to consider directly financial and scientific consequences of various actions. The generalized indicators of mental health of the population pay off with use of health indicators of population. Health indicators provide a correct methodological basis for measurement of various conditions of decrease in functioning which the individual faces throughout a life. A most often used indicator is the indicator of years of a life adjusted for disability (DALY). On the basis of the described indicators there is a possibility to estimate economic efficiency of projects in social or non-productive sphere of economy.

Key words: economic efficiency, mental health protection, health indicators of population, mental and behavioral disorders.



А. М. ЛУКЬЯНОВ, С. В. ХВОЙНИЦКАЯ,
О. В. АРТАМОНОВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ ЭРИТРОМИЦИНО- ЦИНКОВЫМ КОМПЛЕКСОМ

Белорусский государственный медицинский университет,
Городской клинический кожно-венерологический диспансер
Минска

Цель исследования. Оценить эффективность использования лосьона «Зинерит®» в комплексной терапии больных угревой болезнью.

Материал и методы. Проведено диагностическое обследование 44 пациентов (27 женщин, 17 мужчин, средний возраст 22,8±4,1 года) с угревой болезнью. Длительность заболевания к моменту исследования составляла 4,3±3,1 года (от 1 года до 12 лет). В исследуемой группе 24 пациентам назначали лосьон «Зинерит». В контрольной группе, состоявшей из 20 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, социальному положению, анамнестическим данным и клиническим характеристикам с лицами из исследуемой группы, пациенты получали многокомпонентную эубалтываемую спиртосодержащую взвесь.

Результаты. К концу терапии (14-е сутки) отмечалось достоверное уменьшение площади патологического процесса в обеих группах, причем более выраженный клинический эффект наблюдался в случае применения лосьона «Зинерит». Все больные местную терапию данным препаратом переносили хорошо, аллергических реакций не зарегистрировано.

Заключение. Использование лосьона «Зинерит» является высокоэффективным, поскольку позволяет добиться выраженного положительного эффекта с регрессом воспалительных, папулезных и гнойничковых элементов в относительно короткие сроки.

Ключевые слова: угревая болезнь, лосьон «Зинерит», местная терапия.

Считается, что гнойничковые высыпания (акне) могут возникать у человека любого возраста, включая младенцев и пожилых лиц. До 85% населения земного шара сталкивается с проблемой угревой сыпи в возрасте от 12 до 25 лет, а в пубертате эта цифра у мальчиков достигает практически 100%, у девочек — 90% [1].

Единой классификации акне на сегодняшний день не существует. Одной из наиболее полных, видимо, является клиническая систематизация, предложенная G. Plewig и A. M. Kligman (1991):

Акне новорожденных (*acne neonatorum*)

Акне младенцев (*acne infantum*)

Акне конглобатное младенцев

Акне юношеские (*acne juvenilis*)

Акне комедонозное

Акне папуло-пустулезное

Акне конглобатное

Акне инверсное

Акне молниеносное (*acne fulminans*)

Солидный персистирующий отек лица при акне

Акне механическое

Акне взрослых (*acne adultorum*)

Акне в области спины

Акне тропическое

Позднее акне у женщин

Предменструальные акне

Постменопаузальные акне

Гиперандрогенные акне у женщин
Акне при адролутоме у беременных
Андрогенные акне у мужчин
Конглобатное акне у мужчин с хромосомным набором ХУУ

Бодибилдинговое акне

Допинговое акне

Тестостерониндуцированные молниеносные акне у высокорослых подростков

Акне контактное (*contact acne, acne venenata*)

Акне косметические

Акне, спровоцированные помадой для волос

Галогеновые акне

Акне, спровоцированные маслами, дегтем, смолами

Акне комедонозное вследствие действия физических факторов

Солнечные комедоны (болезнь Фавра—Ракушо)

Майорка-акне (*acne aestivalis*)

Акне вследствие ионизирующей радиации (рентгеновское излучение).

В развитии акне основная роль принадлежит факторам наследственной предрасположенности, изменениям в сально-волосяном фолликуле: гипертрофии сальных желез; нарушению качественных и количественных параметров кожного сала; патологической кератинизации фолликулярного канала, массивной колонизации сальных желез *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) [1—11, 14].

Начальные морфологические изменения при акне связаны с формированием ретенционного гиперкератоза устья фолликула на фоне избыточной продукции кожного сала с резким снижением содержания в нем линолевой кислоты (заболевание часто развивается на фоне себореи). В результате возникают идеальные условия для образования первичного элемента угревой болезни — комедона, по сути пробки, обтурирующей выводной проток сальной железы волосяного фолликула. Впоследствии из-за непрекращающегося процесса секреции кожного сала объем полости сальной железы постепенно увеличивается, создается благоприятная анаэробная среда для быстрого роста и размножения *P. acnes* [3, 4, 16].

Несмотря на то, что кожу, склонную к поражению акне, населяют несколько основных типов организмов — *S. epidermidis*, *Malassezia spp.* и *P. acnes*, последний относят к наиболее значимым при формировании гнойничковых элементов, во-первых, потому, что клинический эффект антибактериальной терапии прослеживается только у препаратов, активных в отношении этого микроорганизма; во-вторых, количество неудач антимикробной терапии прямо пропорционально количеству выявляемых резистентных штаммов *P. acnes* [2, 5, 6].

В воронке волосяного фолликула *P. acnes* гидролизуют бактериальными липазами триглицериды до свободных жирных кислот, обладающих провоспалительным эффектом. Помимо этого, *P. acnes* оказывают прямое активизирующее действие на систему комплемента; продуцируемые ими хемотаксические факторы приводят к миграции в очаг полиморфноядерных лейкоцитов. Последние, проникая в фолликул, поглощают бактериальные агенты, высвобождая гидролазы и свободные кислородные радикалы, разрушающие эпителий фолликула, фрагменты и содержимое которого при попадании в кожу только усиливают местную воспалительную реакцию. В тяжелых случаях формируются полостные элементы, окруженные единой соединительнотканной капсулой, — кисты, а также инфильтраты, свищи [5].

Гормональная регуляция деятельности сальных желез и их протоков находится под контролем преимущественно андрогенов. При этом значительная часть пациентов с акне не имеют гормональных отклонений и клинических признаков андрогенизации (гирсутизм, истончение и поредение волос на голове, нарушение менструального цикла и т. д.). На уровень андрогенов, проявление их действия в отдаленных органах влияют наследственный фон, повышение активности (генетически детерминированной) фермента 5-альфа-редуктазы, преобразующего тестостерон в более активный метаболит — дигидротестостерон (его активность выше в 5—30 раз). Повышенный уровень дигидротестостерона приводит к избыточному образованию себума, который впоследствии из-за патологической вязкости и формирует пробку в устье фолликула. Гиперчувствительность себоцитов к тестостерону и дигидротестостерону несоизмеримо выше в так называемых себорейных областях (лицо, грудь, спина), где прослеживается прямой дозозависимый эффект андрогенов. Данное обстоятельство связывают с более высокой продукцией кожного сала в этих участках кожного покрова по сравнению с другими, например себоциты сальных желез области ног имеют самую низкую чувствительность к андрогенам. Антагонистическое действие на 5-альфа-редуктазу (с общим снижением андрогенного фона) оказывают эстрогены, антиандрогены [6].

В настоящее время дерматовенерологи пользуются МКБ 10-го пересмотра, по которой пациенты с акнеформными поражениями кожи проходят в разделах L21, L70, L73. По статистическим данным ГККВД Минска за 2008 г., из всех обратившихся за консультативной и лечебно-диагностической помощью по группе заболеваний «Болезни желез кожи» зарегистрировано 11 353 человека, при-

чем 6399 как первичные пациенты (табл. 1). Проблема акнеформных высыпаний актуальна не только и не столько для периода пубертата, но и для лиц более зрелого возраста. Так, 74,8% пациентов с акнеформными поражениями кожи были в возрасте 18 лет и старше.

Цель работы заключалась в оценке эффективности использования лосьона «Зинерит®» в комплексной терапии больных угревой болезнью.

Материал и методы

Диагностическому обследованию и последующей комплексной терапии было подвергнуто 44 пациента с угревой болезнью, обратившихся на амбулаторный дермато-косметологический прием в ГККВД Минска, а также за консультациями к сотрудникам кафедры. С целью объективизации оценки получаемого от проводимой терапии эффекта все пациенты, входившие в исследуемую группу (n=24), а также в группу контроля (n=20), были сравнимы по половым, возрастным, социальным, анамнестическим и клиническим характеристикам. Основная причина обращения пациентов к врачу — это не только наличие клинической картины папуло-пустулезных высыпаний и субъективных жалоб, а в большей степени чувство неуверенности в себе, подавленности, неполноценности, раздражительности и стеснительности, несостоятельность предыдущей, самостоятельной, терапии.

Среди обследованных было 27 женщин и 17 мужчин в возрасте 22,8±4,1 года (от 17 до 33 лет). Длительность заболевания на момент осмотра составляла 4,3±3,1 года (от 1 года до 12 лет). На отсутствие наследственного фактора в развитии заболевания указывали 43,2% (n=19) пациентов. Только двое (4,5%) до обращения ранее не получали терапию по поводу угревой болезни вообще; еще 9 (20,5%) лиц

Таблица 1

Выявляемость некоторых болезней желез кожи по статистическим данным ГККВД Минска за 2008 г.

Шифр по МКБ-10	Наименование заболевания	Всего	Дети в возрасте до 14 лет	15—17 лет		Лица в возрасте 18 лет и старше
				всего	юноши	
L21	Себорейный дерматит	4282 2470	652 413	256 150	115 70	3374 1907
L21.8	Другой себорейный дерматит	287 141	95 63	33 18	11 7	159 60
L21.9	Себорейный дерматит неуточненный	124 76	5 4	1 1	1 1	118 71
L70.0	Угри	2169 1337	196 116	445 286	179 112	1528 935
L70.1	Угри шаровидные	2 1	0	0	0	2 1
L70.4	Детские угри	14 8	14 8	0	0	0
L70.8	Другие угри	7 3	2 2	0	0	5 1
L70.82	Угри абсцедирующие	4 3	0	0	0	4 3
L70.83	Угри пустулезные	187 97	6 4	20 9	8 3	161 84
L73	Другие болезни волосяных фолликулов	12 8	1 1	1 1	1 1	10 6
L73.0	Угри келоидные	1 1	0	0	0	1 1
L73.8	Другие уточненные болезни фолликулов	43 32	32 27	0	0	11 5
L73.81	Сикоз бороды	16 16	0	0	0	16 16
L73.9	Болезни волосяных фолликулов неуточненные	62 42	25 19	0	0	37 23
Итого ...		11353 6399	1443 905	1417 799	598 331	8493 4695

Примечание. Первая строка — всего зарегистрировано заболеваний; вторая строка — зарегистрировано впервые.

занимались самолечением, длительность заболевания у этих 11 пациентов составляла не более одного года. Все остальные (75,0%) неоднократно лечились у дерматологов и косметологов. Только местными препаратами в анамнезе пользовались 14 (31,8%) пациентов, остальные проходили курсы комплексной терапии с применением антибактериальных препаратов преимущественно тетрациклинового ряда, а также азалидов и имидазолов. В качестве средств наружного применения наибольшей популярностью пользовались прописи взбалтываемых многокомпонентных спиртосодержащих взвесей с салициловой, уксусной кислотами, хлорамфениколом, серой.

У всех пациентов течение угревой болезни расценивалось как среднетяжелое: число папуло-пустулезных элементов составляло от 10 до 40 с единичными индуративными и/или флегмонозными угрями.

При анализе данных посевов отделяемого из пустул у 18 (40,9%) пациентов отмечен рост *S. saprophyticus*; у 16 (36,4%) — *S. epidermidis*; у 10 (22,7%) — *S. aureus*. Выбор системной терапии зависел от данных чувствительности к антибактериальным препаратам в выделенной культуре.

В исследуемой группе в качестве местной терапии использовали лосьон «Зинерит®» — с помощью аппликатора препарат наносили тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки. Пациенты контрольной группы получали многокомпонентную взбалтываемую спиртосодержащую взвесь.

Препараты местной терапии акнеформных высыпаний принято делить на 3 группы (табл. 2).

Зинерит® относят к комбинированным местным препаратам, специально разработанным для лечения угревой болезни, в том числе тяжелых форм. В качестве активного ингредиента содержит эритромицино-цинковый комплекс (эритромицина 40 мг/мл, цинка ацетата дигидрата 12 мг/мл), растворенный в специальном спиртовом

растворе со смягчающими кожу добавками. В качестве вспомогательного компонента в состав препарата входит диизопропилсебакат, который обладает смягчающим действием и снижает риск развития сухости и раздражения кожи. Подобное сочетание активных ингредиентов, а эритромицин и цинк действуют как синергисты, позволяет снизить количество воспалительных элементов (папул, пустул), а также невоспалительных комедонов. Цинк в основном связывается с фолликулярным эпителием и не резорбируется в системный кровоток. Лишь незначительная часть эритромицина подвергается системному распределению и в дальнейшем выводится из организма. Таким образом, преимущественно местное действие препарата «Зинерит®», а также характер входящих в его состав компонентов, в частности эритромицина, позволяют использовать его даже у беременных. Препарат может применяться как в качестве монотерапии (при угревой болезни легкой и средней тяжести), так и в комбинации с другими местными и системными препаратами для лечения акне и косметическими средствами [12—14].

Результаты и обсуждение

Подходы к терапии акне тесно связаны не только с основополагающими патогенетическими факторами, но и с полиморфизмом клинической картины заболевания. В свою очередь тяжесть течения угревой болезни зависит от некоторых характеристик гнойно-воспалительного процесса:

- глубины залегания элементов (угри поверхностные — комедоны, папулы, пустулы; угри глубокие — индуративные, флегмонозные, сливные, конглобатные, некротические, фульминантные);
- формирования ретенционных кист (возникают при отсутствии оттока из сальной железы с разной степенью ее растяжения — от незначительного — «милиум» — до значительного — «атерома»);
- наличия воспаления и его выраженности (невоспалительные элементы — комедоны, милиумы, неослож-

Таблица 2

Препараты для наружной терапии акнеформных дерматозов

Группа	Представитель	Механизм действия	Ожидаемый эффект	Комментарий
Антимикробные	Бензоила пероксид	Подавление жизнедеятельности пропионбактерий и некоторых других микроорганизмов за счет генерации различных форм активного кислорода Слабое раздражающее действие	Кератолитический Подсушивающий Комедонолитический Активация кровотока, локальная стимуляция метаболизма	Фотосенсибилизирующее действие отсутствует Нет данных о развитии устойчивости к препарату Высокий риск контактных аллергических дерматитов при длительном использовании Следует применять с осторожностью при выраженном воспалении
	Клиндамицин (антибиотик группы линкозамидов)	Подавляет синтез белка бактерий	Противовоспалительный, в том числе за счет торможения хемотаксиса лейкоцитов и снижения в секрете сальных желез количества противовоспалительных свободных жирных кислот	Практически полное отсутствие действия на невоспалительные комедоны (отсутствие влияния на пассаж кожного сала)
	Тетрациклин (антибиотик группы тетрациклинов)	То же	То же	Обладает фотосенсибилизирующим эффектом
	Эритромицин (антибиотик группы макролидов)	-«-	-«-	Отсутствие влияния на пассаж кожного сала

Продолжение таблицы

Нормализующие процессы кератинизации	Адапален	Взаимодействует с γ -рецепторами эпидермальных клеток кожи Снижает «сцепленность» эпителиальных клеток в устье волосяного фолликула, тем самым снижая риск формирования комедонов	Комедонолитический/антикомедоногенный Нормализация процессов кератинизации и эпителиальной дифференциации Противовоспалительный (ингибирование миграции лейкоцитов в очаг воспаления, метаболизма арахидоновой кислоты, TOL2-рецепторов моноцитов, что обеспечивает снижение выброса БАВ)	Местная абсорбция препарата низкая, эффект развивается через 3—4 мес постоянного применения Высокая вероятность развития раздражения кожи при активной инсоляции, хотя у препарата не отмечено прямого фотосенсибилизирующего эффекта
	Местные ретиноиды (третиноин, изотретиноин)	Модифицируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток мезенхимальной, экто- и эндодермальной природы Способствуют нормализации терминальной дифференциации клеток Тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию	Антисеборейный Себостатический Противовоспалительный керато- и иммуномодулирующий, за счет ингибирования медиатора воспаления — лейкотриена В4	Синергичное действие с местными антибиотиками, бензоилом пероксида Развитие эффекта отсроченное, в среднем через 2—3 мес постоянного применения Возможно ухудшение местного статуса в первые 3—4 нед применения препарата вследствие его действия на глубокие элементы, не видимые ранее Мощный фотосенсибилизатор
Противовоспалительные	Азелаиновая кислота (насыщенная дикарбоновая природная кислота)	Снижает синтез свободных жирных кислот	Подавляет рост пропионбактерий Комедонолитический/антикомедоногенный Снижает поствоспалительную пигментацию (влияя на процесс ороговения клеток эпидермиса, подавляет рост и активность аномальных меланоцитов, вызывающих гиперпигментацию типа мелазмы)	Мощный фотосенсибилизатор Эффект развивается через 3—4 мес после начала использования Возможно развитие стойкого раздражения в месте нанесения препарата в начале терапии Следует применять с осторожностью при выраженном воспалении
Комбинированные	Эритромицино-цинковый комплекс	Эритромицин подавляет синтез белка бактерий Цинк уменьшает выработку секрета сальных желез	Подавляет рост <i>P. acne</i> , <i>S. epidermidis</i> Подсушивающий Противовоспалительный Комедонолитический	Возможно использование препарата на любой стадии акнеформного процесса
	Цинка гиалуронат	Гиалуроновая кислота ускоряет процессы грануляции и эпителизации, стимулирует активацию и миграцию гранулоцитов, макрофагов, фибробластов, пролиферацию эпителия Цинк уменьшает выработку секрета сальных желез	Регенеративный Незначительный антимикробный Подсушивающий Противовоспалительный	Использование препарата показано в стадию постакне, а также при формировании рубцовой атрофии
	Эритромицин-бензоила пероксид	Эритромицин подавляет синтез белка бактерий Бензоила пероксид подавляет жизнедеятельность пропионбактерий и некоторых других микроорганизмов за счет генерации различных форм активного кислорода	Антимикробный Кератолитический Подсушивающий Комедонолитический Активация кровотока, локальная стимуляция метаболизма	Высокий риск контактных аллергических дерматитов при длительном использовании

Таблица 3

Оценка тяжести акнеформных высыпаний

Степень тяжести акне	Комедоны	Папулы/пустулы	Узелки/кисты	Узлы	Воспаление	Рубцы
I	Мало	Нет/мало	Нет	Нет	Нет	Нет
II	Много	Мало/много	Нет/мало	Нет	Выражено	Нет
III	Много	Много	Много	Нет/мало	Выражено	Есть
IV	Фистулы	Много	Много	Мало/много	Глубокое	Есть

ненные атеромы; все остальные элементы акнеформных высыпаний — воспалительные);

- массивности инфильтрата (при выраженных инфильтратах помимо прочего требуется обязательное включение разрезающих средств, например ихтиола);
- наличия или отсутствия пустулизации (угри пустулезные, папулезные);
- особенностей процесса рубцевания (в некоторых случаях грубое, келоидоподобное рубцевание свидетельствует о тяжести процесса);
- наличия гиперергического компонента (часто является следствием иммунологических дискорреляций) [8].

Американской академией дерматологии (AAD, 1990) предложена следующая система оценки степени тяжести акнеформных высыпаний (табл. 3) [10].

В клинической практике удобнее использовать другую классификацию, основанную на количественном подсчете воспалительных элементов, при которой выделяют 3 степени тяжести течения акне:

- легкое течение — диагностируется при наличии закрытых и открытых комедонов с незначительными признаками воспаления; количество папуло-пустулезных элементов на коже лица не превышает 10;
- среднетяжелое течение — диагностируется при числе папуло-пустулезных элементов от 10 до 40; могут обнаруживаться единичные индуративные и флегмонозные угри;
- тяжелое течение — констатируют при наличии более 40 патологических элементов, а также абсцедирующих, флегмонозных или конглобатных угрей [1, 3].

В зависимости от характера акнеформных высыпаний выбирают терапевтическую тактику. Подходы к лечению угревой болезни представлены в табл. 4 [6, 7, 10].

До начала местной терапии распространенность патологического процесса в исследуемой группе и в группе контроля была сравнима. В среднем площадь поражения на лице у пациентов составляла 40—50%, на спине — 19—25%, на груди — 6—12% (табл. 5).

Для объективизации динамических изменений в состоянии локального статуса у пациентов, применявших Зинерит®, использовали 4-балльную систему оценки субъективных и объективных признаков: 1 балл — отсутствие симптома; 2 балла — легкая выраженность; 3 балла — умеренная выраженность; 4 балла — значительная выраженность.

Развитие положительного эффекта в группе пациентов, применявших Зинерит®, в среднем отмечено на 4-е сутки, у больных контрольной группы — на 6-е (4,08±0,25; 6,37±0,28; P<0,05).

К концу терапии (14-е сутки) достоверное уменьшение площади патологического процесса отмечено в обеих группах, при этом в исследуемой наблюдался более выраженный клинический эффект (см. табл. 5).

В начале терапии суммарная оценка составила 26,6±0,79 балла, через 7 сут — 18,8±0,56, а к концу терапии — 14,9±0,33 (P<0,05). Такая стремительная положительная динамика во многом объясняется действием активных компонентов препарата на островоспалительные признаки, когда явления отека и гиперемии достоверно уменьшались в 2—2,5 раза. Резко снижалось образование инфильтративных и гнойничковых элементов на фоне усиления интенсивности процессов разрешения воспалительной инфильтрации кожи. Улучшения в локальном статусе вели к тому, что субъективные жалобы на зуд, жжение, болезненные ощущения к

Таблица 4

Алгоритм терапии угревой болезни

Терапия	Легкое течение	Течение средней тяжести	Тяжелое течение
Местная	Антимикробные препараты Средства, нормализующие процессы кератинизации Противовоспалительные препараты Комбинированные препараты	Антимикробные препараты Средства, нормализующие процессы кератинизации Противовоспалительные препараты Комбинированные препараты	Антимикробные препараты Комбинированные препараты
	Поддерживающую местную терапию проводят по достижении терапевтического эффекта с учетом индивидуальных особенностей пациента		
Общая	В большинстве случаев не требуется применение пероральных средств	Пероральные препараты: Антибактериальные препараты Гормональная терапия (высоко-, средне- и низкодозированные КОКи) Системные ретиноиды	Пероральные препараты: Антибактериальные препараты Пероральные ГКС Системные ретиноиды

Таблица 5

Локализация патологического процесса (M±m; min/max), %

Группа	Лицо		Спина		Грудь	
	до	после	до	после	до	после
Исследуемая (n=24)	50,2±4,25 20/80	5,6±0,46* 5/15	25,9±3,67 0/80	4,1±0,41* 0/10	12,8±2,8 0/50	2,6±0,5* 0/10
Контроль (n=20)	40,42±1,85	14,17±1,27*	19,37±2,32	11,13±1,32*	6,88±1,19	3,5±0,67*

* Здесь и в табл. 6 изменения показателей по сравнению с результатами до начала местной терапии, P<0,05.

концу терапии Зинеритом® пациентов не беспокоили (табл. 6).

Таблица 6

Динамика изменений в локальном статусе у больных, использовавших Зинерит® (M±m; min/max), балл

Симптоматика	Признак	Начало лечения	7-е сутки	14-е сутки
Субъективная	Зуд	1,95±0,12 1/3	1,09±0,08* 1/2	1,0±0* 1/1
	Жжение	1,86±0,12 1/3	1,04±0,05* 1/2	1,0±0* 1/1
Объективная	Отек	1,95±0,14 1/3	1,09±0,06* 1/2	1,0±0* 1/1
	Гиперемия	2,55±0,13 2/4	1,41±0,13* 1/3	1,0±0* 1/1
	Пустулы	2,86±0,09 2/4	1,86±0,09* 1/3	1,05±0,05* 1/2
	Папулы	2,95±0,1 2/4	2,14±0,12* 1/3	1,23±0,09* 1/2
	Узлы	2,68±0,1 2/3	2,41±0,11 2/3	1,45±0,13* 1/3
	Комедоны	3,0±0,15 2/4	2,77±0,19 1/4	1,31±0,14* 1/3
	Рубцы	2,45±0,13 2/4	2,4±0,13 2/4	2,36±0,12 2/4
	Атрофия	1,5±0,14 1/3	1,5±0,14 1/3	1,45±0,13 1/3
	Эрозии	1,14±0,07 1/2	1,0±0 1/1	1,0±0 1/1
	Корочки	1,72±0,15 1/3	1,09±0,06* 1/2	1,05±0,05* 1/2
Сумма баллов		26,6±0,79* 20/38	18,8±0,56* 15/24	14,9±0,33* 13/18

Все больные местную терапию препаратом «Зинерит®» перенесли нормально. Нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением препарата, пациенты не отмечали, аллергических реакций не зарегистрировано.

Можно сделать вывод, что Зинерит® обладает неоспоримым преимуществом при ведении больных угревой болезнью легкой и средней степени тяжести, когда врачу необходимо в короткие сроки справиться с обильными папуло-пустулезными высыпаниями. Данное обстоятельство имеет особое значение при выборе длительной системной терапии ретиноидами или гормональными препаратами, поскольку эффект от нее, как правило, развивается медленно и нередко пациенты проходят стадию обострения в ее начале. Учитывая особенности психостатуса пациентов с угревой болезнью оставлять их без надежного и эффективного средства местного ухода было бы неправильным. Кроме того, немаловажное значение имеет комплаентность использования официальных местных препаратов в сравнении с прописями. При нанесении лосьона после высыхания невидим на коже, его можно использовать под макияж. Зинерит® снабжен специальным аппликатором, удобен и прост в использовании, не имеет противопоказаний, кроме индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата.

Таким образом, использование в комплексной терапии угревой болезни препарата «Зинерит®» является высокоэффективным, поскольку позволяет добиваться выраженного положительного эффекта с регрессом воспалительных, папулезных и гнойничковых элементов в относительно короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фитцпатрик Д. Е., Эллинг Д. Л. Секреты дерматологии — М.: СПб., 1999.
2. Адаскевич В. П., Катина М. А. Диагностика и лечение акне у женщин: Учеб. пособие.— Минск, 2005.
3. Шиманская И. Г. Акне: вопросы патогенеза, диагностика, лечение: Учеб. пособие.— Минск, 2008.
4. Шиманская И. Г. Современные методы терапии средних и тяжелых форм акне: Метод. рекомендации.— Минск, 2008.
5. Адаскевич В. П. Акне и розацеа.— СПб., 2000.
6. Адаскевич В. П. Системные ретиноиды в дерматологии: Справочное пособие.— Минск, 2005.
7. Brown S. K., Shalita A. R. // *Lancet*.— 1998.— Vol. 351, № 9119.— P. 1871—1876.
8. Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л. Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей: в 2-х т.— М., 2006.— Т. 2.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А. А. Кубановой, В. И. Кусиной.— М., 2005.
10. Guidelines of care for acne vulgaris // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 22.— P. 676—680.
11. Wolff K., Johnson R. A. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*.— NY, 2009.
12. Zineryt. Summary of product characteristics. Available online at: www.emc.medicines.org.uk, 2010.
13. Langer A., Sheehan-Dare R., Layton A. // *J. EADV*.— 2007.— Vol. 21, № 3.— P. 311—320.
14. Johnson B. A., Nunley J. R. // *Postgrad Med*.— 2000.— Vol. 107.— P. 69—79.
15. Pochi P. E., Shalita A. R., Strauss J. S., et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1991.— Vol. 24, № 3.— P. 495—500.
16. Leyden J. J. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1995.— Vol. 32, № 5 (Pt 3).— P. S15—25.

Поступила 01.07.10.

EFFICIENCY OF ACNE LOCAL THERAPY APPLYING ZINC-ERYTHROMYCIN COMPLEX

A. M. Lukyanov, S. V. Khvoinitskaya, O. V. Artamonova

Objective. To assess lotion zineryt efficiency when applied in patient complex therapy for acne.

Material and methods. Diagnostic examinations were performed in 44 patients (27 women, 17 men, mean age 22.8±4.1 yrs) suffering from acne. The disease duration by the examination time was 4.3±3.1 yrs (one year to 12 years). Twenty four patients from the tested group were prescribed lotion zineryt and the patients of the control group that consisted of 20 subjects comparable by the sex, age, social position, anamnestic data and clinical characteristics with the patients of the tested group were treated with multicomponent shakable alcohol containing suspension.

Results. By the end of the therapy (the 14th day) reliable reductions of the pathologic process area were observed in both groups the clinical effect being more marked in case of lotion zineryt appliance. Each patient tolerated the local therapy well, no allergic reactions were registered.

Conclusion. Appliance of lotion zineryt is highly efficient as it allows achieve a marked positive effect manifesting in the inflammatory, popular and purulent elements regression in relatively short time.

Key words: acne, lotion zineryt, local therapy.

В. В. ПОНОМАРЕВ, И. И. МИХНЕВИЧ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРТОКСАНОМ ПРИ МИОФАСЦИАЛЬНОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ

5-я городская клиническая больница Минска

Цель исследования. Оценить безопасность и эффективность локального введения артоксана при миофасциальном болевом синдроме (МБС) различного генеза.

Материал и методы. Проведено параллельное открытое клиническое исследование. Основная группа, в которой применяли артоксан, состояла из 25 больных с МБС, в том числе 20 женщин, 5 мужчин (средний возраст $56,1 \pm 2,6$ года). В контрольную группу вошло 20 пациентов, сопоставимых по тяжести клинических проявлений, возрасту, полу, которые получали традиционное лечение.

Результаты. Показано, что локальные инъекции препарата в триггерные точки позволяют быстро и эффективно устранить основные симптомы заболевания.

Заключение. Учитывая хорошую переносимость препарата его можно рекомендовать к широкому применению на амбулаторном и стационарном этапе оказания специализированной помощи.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, артоксан, локальные инъекции.

Миофасциальный болевой синдром (МБС) — вариант глубокой соматогенной боли, источником которой является активация ноцицепторов скелетных мышц и прилежащих к ним фасций [2—8]. Эта патология является одной из частых причин дорсопатий (боли в области спины), составляя около 30% в структуре всех хронических болевых синдромов [5, 10]. Страдают преимущественно взрослые, в равной степени мужчины и женщины. МБС может иметь самостоятельный (первичный) характер или наблюдаться в структуре любой вертеброгенной патологии [7]. По МКБ-10 это заболевание относится к болезням околосуставных мягких тканей (М-79). МБС имеет доброкачественное течение, однако значительно влияет на качество жизни и снижает трудоспособность пациентов. Несмотря на широкое распространение по всему миру, в Беларуси эта патология диагностируется редко. К сожалению, в клинической практике любые боли в области позвоночника и/или конечностей практикующими врачами обычно трактуются как проявления остеохондроза, нередко распространенного остеохондроза, даже у лиц молодого возраста. Ошибочная диагностика ведет за собой неверную лечебную тактику в виде назначения дорогостоящих хондропротекторов и др.

МБС как самостоятельная нозологическая форма проявляется нарушениями функции одной или нескольких мышц, возникающими в ответ на патологическую импульсацию, исходящую из различных источников (внутренние органы, позвоночник и связанные с ним структуры, суставы, связочный аппарат и пр.) [2]. Основными причинами развития МБС при сочетании предрасполагающих и провоцирующих факторов являются:

1) аномалии развития скелета с позными нарушениями и/или избыточным напряжением ряда мышечных групп, вследствие развития различных деформаций позвоночника (сколиоз, кифоз), укорочения ноги, плоскостопия, асимметрии костей таза; слабости костно-связочного аппарата при остеопорозе и др.;

2) позное перенапряжение мышц особенно в антифизиологическом положении, чаще связанное с особенностями профессиональной деятельности (продолжительная работа за компьютером, неудобная мебель); часто повторяющиеся стереотипные движения;

3) длительное сдавление мышц тесной одеждой, ремнями; иммобилизация мышц лонгетами или повязками;

4) переохлаждение мышц, вибрация, микротравматизация;

5) хронический эмоциональный стресс и повышенная тревожность;

6) болезни висцеральных органов (сердце, желудок, печень, почки и др.);

7) нарушение питания, приводящее к дефициту микроэлементов, витаминов В и D.

С целью диагностики МБС используют большие и малые клинические критерии [6]. К большим критериям МБС (не менее 5) относят: 1) жалобы больных на регионарную боль; 2) пальпируемый «тугой» тяж в мышце; 3) участок повышенной чувствительности (триггер) в области «тугого» тяжа; 4) характерный паттерн отраженной боли; 5) ограничение объема движений. Малыми критериями МБС (не менее 1) являются: 1) воспроизводимость боли при пальпации триггера (симптом «вздрагивания»); 2) локальное сокращение заинтересованной мышцы при пальпации триггера; 3) уменьшение боли при растяжении мышцы или лечебной блокаде. Диагностическую значимость при первичном МБС имеет отсутствие неврологической симптоматики (гипорефлексия, нарушения чувствительности, симптомы корешкового натяжения и др.) Кроме того, при этой патологии у больных часто наблюдают коморбидные психоэмоциональные нарушения, включая депрессию и тревогу.

Лечение МБС должно заключаться не только в уменьшении боли и воздействии на первоначальный этиологический фактор, вызвавший данную патологию, но и в устранении максимального количества триггеров. В настоящее время выделяют два направления терапии МБС — немедикаментозное и фармакологическое [7]. Немедикаментозные методы включают широкий спектр ортопедической коррекции, формирование адекватного мышечного корсета, мануальную терапию, массаж, плавание, физиотерапию и др. [6]. Медикаментозное направление заключается в назначении стандартной комбинации анальгетиков и миорелаксантов [4]. Среди средств с анальгетическим эффектом предпочтение отдают нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), механизм действия которых заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин, простаглицлин и тромбоксан [5]. В ряде исследова-

ний доказано преимущество локальной инъекционной терапии НПВП и миорелаксантов для устранения триггерных точек по сравнению с их системным (в таблетках или внутримышечно) либо местным применением в виде мазей [3, 8, 11].

Среди большого количества селективных и неселективных НПВП, представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, внимание специалистов привлек препарат «Артоксан» («Rotapharm Limited», Великобритания). Артоксан (теносикам) ингибирует обе изоформы циклооксигеназы, имеет длительный период полувыведения (65—72 ч) и 100% биодоступность. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и в синовиальную жидкость, обладает хондропротективным эффектом, выводится почками (30%) и печенью (60%). Предназначен для внутривенного или внутримышечного введения в дозе 20 мг/сут (1 ампула), максимальный курс составляет 7 дней.

С ноября 2009 г. по май 2010 г. на базе I и II неврологических отделений 5-й городской клинической больницы Минска проведено клиническое испытание препарата «Артоксан» в комплексном лечении МБС.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности локального введения Артоксана при МБС различного генеза.

Материал и методы

Для решения поставленных задач проведено параллельное открытое клиническое исследование в двух группах — основной и контрольной. В основную группу вошло 25 больных с МБС (20 женщин, 5 мужчин, средний возраст $56,1 \pm 2,6$ года). Причинами МБС явились кифосколиоз различных отделов позвоночника ($n=8$), дискогенная радикулопатия ($n=8$), синильный либо постменопаузальный остеопороз ($n=6$), головная боль мышечного напряжения, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и болезнь Паркинсона (по одному пациенту). Продолжительность течения МБС колебалась от 1 мес до нескольких лет. Критериями включения пациентов в исследование было наличие болезненных триггерных точек в области спины. Критериями исключения являлся возраст больных старше 80 лет, декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний и наличие индивидуальной переносимости к препарату.

Все пациенты основной группы получали локальные инъекции артоксана в дозе 20 мг (1 ампула) в «активные» триггерные точки, от 2 до 5 блокад на курс, ежедневно либо через день. В комплекс лечения включали физиотерапию (магнитотерапия, ультразвук, диадинамические токи). Исключали прием других анальгетиков, антидепрессантов, иных НПВП. Контрольную группу составили 20 больных с МБС, которые были сопоставимы с основной группой по тяжести клинических проявлений, возрасту, полу, нозологическим формам и получали традиционную терапию. Распределение больных по группам проведено методом случайной выборки.

Дизайн исследования включал традиционный неврологический осмотр и мануальное обследование по-

звоночника. Особое внимание обращали на выявление локальных миофасциальных триггерных точек в области позвоночника и их количество. Выраженность болевого синдрома оценивали при помощи 100 мм визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и по результатам мионоальгезиметрии. Использовали мионоальгезиметр собственной конструкции, при этом его регистрирующую площадку располагали непосредственно над триггерной точкой. При надавливании прибора на триггер фиксировали болевой порог (в $\text{кг}/\text{см}^2$). Таким образом, выраженность боли у пациентов была обратно пропорциональна полученным результатам мионоальгезиметрии. Объективизация миофасциальных точек у больных основной группы проведена с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) на нейрофизиологическом комплексе «Нейро-МВП» («НейроСофт», Россия). Поверхностные электроды располагали непосредственно над «активными» триггерами, при этом регистрировали спонтанную мышечную активность. Для оценки уровня депрессии проводили пробу Бека. Для исключения иной патологии позвоночника осуществляли стандартную рентгенографию соответствующего отдела в двух проекциях. По показаниям в комплекс обследования включали магниторезонансную томографию позвоночника на аппарате «Vista Polaris» (USA) с напряжением магнитного поля 1 Тл. Клинические показатели и результаты мионоальгезиметрии проводили до и после лечения.

Переносимость, побочные реакции, осложнения артоксана и его эффективность регистрировали при помощи анкет. Результаты лечения по количественным оценочным шкалам обработаны с помощью программ Excel и STATISTICA 6.0. Рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Степень достоверности определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До лечения у больных основной и контрольной групп в клинической картине преобладал болевой синдром. Локализация болей различалась и включала различные отделы позвоночника, нередко с захватом смежных отделов: шейно-грудной, грудопоясничной, верхней плечевой и/или тазовый пояс, руки или ноги. Боли обычно носили тупой ноющий характер, всегда усиливались при движениях и ослабевали в покое. Выраженность боли по ВАШ колебалась и в среднем составляла $6,2 \pm 0,3$ см, что соответствовало его умеренной—выраженной степени. У всех больных отмечено нарушение биомеханики позвоночника с ограничением активных движений и формирование различных вертебральных деформаций (уплощение либо увеличение кифоза и лордоза, сколиоза и др.). У больных с радикулопатией клиническая картина включала снижение ахиллова рефлекса и/или слабость разгибателей большого пальца стопы, соответствующие поражению L_5 или S_1 , а также положительные симптомы Ласега.

Патогномоничным признаком МБС было напряжение одной или нескольких мышц в области спины, бо-

лее явное у больных со слабым развитием подкожной клетчатки. Важной особенностью являлось отсутствие атрофии пораженных мышц. При пальпации этих мышц выявляли значительное количество асимметричных триггерных точек, которые представляли собой локальные болезненные участки непосредственно в напряженной мышце диаметром менее 1 см. На их пальпацию больные обычно реагировали непроизвольным вздрагиванием (симптом «прыжка») и гримасой боли. Выделяли «активные» и «латентные» триггеры (их соотношение обычно составляло 1:2). На «активные» триггеры указывали сами больные, так как они проявлялись спонтанной локализованной болью в покое и/или при движениях. Латентные триггерные точки обнаруживали только при целенаправленной пальпации мышц. Количество триггеров до лечения у каждого больного различалось и в среднем составляло $5,1 \pm 0,6$ точки. Результаты миоэлектромиографии свидетельствовали о повышенной чувствительности этих точек к механическому давлению и были равны $2,8 \pm 0,2$ кг/см².

При рентгенографическом обследовании позвоночника у всех больных выявляли признаки остеохондроза и деформирующего спондилеза, выраженность которых обычно не коррелировала с клинической картиной. При проведении МРТ позвоночника обычно обнаруживали диагностически незначимые экструзии межпозвоночных дисков (от 3 до 5 мм при нормальной ширине спинномозгового канала).

Уровень депрессии по шкале Бека в основной группе не достигал клинического уровня (выше 19 пунктов), однако полученные результаты теста колебались на уровне $12,7 \pm 1,2$ пункта и указывали на наличие у больных маскированной депрессии.

Несмотря на повторные попытки, при ЭНМГ выявить повышенную спонтанную мышечную активность триггерных точек не удалось.

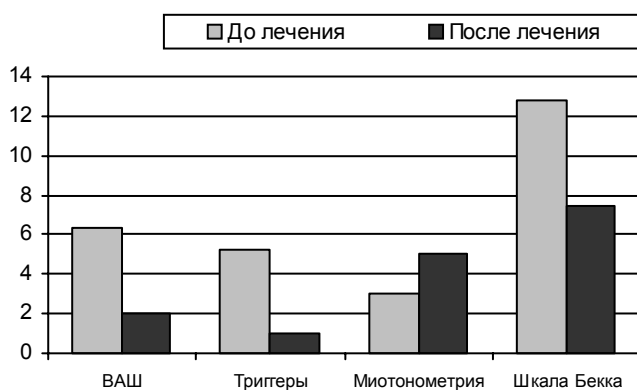
После проведенного лечения с включением локальных блокад с артоксаном все пациенты основной группы отметили улучшение состояния. Результаты терапии представлены на рисунке. У них уменьшилась интенсивность болевого синдрома и расширился объем движений в позвоночнике. Интенсивность боли по ВАШ снизилась до $2,0 \pm 0,3$ см ($P < 0,05$). Сократилось количество триггеров до $1,2 \pm 0,3$ точки ($P < 0,05$). Данные

миотонометрии указывали на повышение болевого порога выявленных ранее триггерных точек до $5,0 \pm 0,3$ кг/см² ($P < 0,05$). Уровень депрессии снизился до $7,3 \pm 0,8$ пункта (без приема антидепрессантов). Результаты терапии 17 (68%) больных оценили как хорошие, 8 (32%) пациентов как удовлетворительные. Все больные продемонстрировали приверженность к проводимой терапии и закончили назначенное лечение. В 1 (4%) наблюдении после выполнения второй по счету блокады наблюдали побочную реакцию препарата в виде аллергического дерматита, в связи с чем потребовалась десенсибилизирующая терапия.

В контрольной группе больных с МБС в процессе лечения также наблюдали улучшение состояния пациентов, однако их степень и клиническая динамика были менее выражены, чем в основной группе.

Этиологические причины формирования первичного и вторичного МБС различаются, хотя их патогенетические механизмы схожи. В основе развития этой патологии лежит длительное (вследствие многих причин) тоническое напряжение мышц, выполняющее роль защитного мышечного спазма, выходящее за рамки самогенетических реакций организма. При этом сама спазмированная мышца становится источником боли, формируя порочный круг «боль — мышечный спазм — усиленная боль — болезненный мышечный спазм» [8]. В спазмированных мышечных волокнах нарушается перфузия, возникают ишемия и гипоксия, что сопровождается выбросом серотонина, простагландинов и других медиаторов воспаления [4, 7]. Недостаточное расслабление мышечного каркаса приводит к формированию локальных гипертонусов (триггеров). Мышца, в которой сформировался один или несколько триггеров, становится менее растяжимой, что обуславливает ограничение движений с участием этой мышцы. Чем больше триггеров, тем больше страдает функция мышцы. Со временем в результате ишемии и гипоксии в мышце формируются необратимые зоны фиброза [5]. Исходя из изложенной модели развития МБС становится понятной важность своевременного воздействия как на спазмированную мышцу, так и устранения максимального количества триггеров.

По мнению большинства исследователей, миофасциальная дисфункция может сформироваться в любой поперечнополосатой мышце [3, 7]. В собственных наблюдениях, которые совпадают с данными литературы, установлено, что излюбленной локализацией МБС является трапецевидная, широчайшая мышца спины, выпрямляющая позвоночник, квадратная мышца поясницы, подвздошно-поясничная, ягодичные, грушевидная мышцы. В типичных случаях диагностика МБС не вызывала затруднений, так как для каждой мышцы были характерны специфические зоны отраженной боли и расположение триггеров. Однако в ряде случаев вследствие поражения нескольких мышц эти зоны перекрывались, образуя комбинации различных болевых зон, что значительно усложняло диагностику МБС. В этих ситуациях определенную помощь могла бы оказать ЭНМГ, однако поверхностная методика расположения электродов



Показатели эффективности терапии артоксаном при МБС

Сравнение клинических проявлений фибромиалгии и МБС

Признак	Фибромиалгия	МБС
Возраст	40—60 лет	Любой возраст
Пол	Чаще женщины	Мужчины=женщины
Характер боли	Диффузная	Чаще локальная
Течение	Хроническое	Хроническое с обострениями
Болевые зоны	Точки прикрепления сухожилий к костям	В мышцах
Синдром вздрагивания	Отсутствует	Характерен
Местные анестетики	Неэффективны	Эффективны
Симметричность	Характерна	Нехарактерна
Психические расстройства	Частые, выраженные	Нечастые, вторичные по отношению к боли
Этиология	Психологические, нейрофизиологические, центральные факторы	Периферические, чаще костно-мышечные факторы

оказалась малоинформативной, а от игольчатой ЭНМГ изначально было решено воздержаться в связи с выбранной методикой локального введения препарата. В подобных клинических ситуациях необходимо проводить дифференциальную диагностику первичного МБС с фибромиалгией, полимиозитом, полиостеоартрозом (с преимущественным поражением реберно-позвоночных сочленений), синдромом хронической усталости, широким спектром спинальных компрессионных синдромов [9, 10]. Наиболее сложна дифференциальная диагностика между фибромиалгией и МБС. Типичные отличия обоих заболеваний изложены в таблице [1].

Выбор тактики медикаментозного лечения МБС зависит от этиологии, возраста пациента, выраженности клинических проявлений и распространенности процесса. Препаратами выбора являются НПВП и миорелаксанты. Недостаток использования миорелаксантов при МБС заключается в отсутствии их влияния на синтез медиаторов воспаления. Негативная сторона НПВП — формирование лекарственных гастропатий [5, 7]. Использованный метод локального введения артоксана как одного из современных неселективных НПВП позволил одновременно решить несколько задач. Опыт показал, что артоксан, введенный непосредственно в активную триггерную точку, позволяет снять мышечный спазм, боль и эффективен даже после однократного введения. При этом, что очень ценно, практически отсутствует системное влияние препарата на слизистую оболочку желудка. Устранение хронического болевого синдрома у больных закономерно способствовало улучшению их психоэмоционального состояния и качества жизни. Однако следует учитывать, что при вторичном МБС для достижения стойкого эффекта необходимо адекватное лечение основного заболевания (остеопороз и др.).

Таким образом, МБС является полиэтиологическим заболеванием, которое часто проявляется дорсопатией. Клиническая картина МБС четко очерчена и его диагностика обычно основана на данных анамнеза и результатах объективного осмотра. В сложных случаях требуется дополнительное обследование и проведение дифференциальной диагностики со схожими проявлениями заболеваниями. Артоксан является сред-

ством выбора медикаментозной терапии МБС. Локальные инъекции препарата в триггерные точки позволяют быстро и эффективно устранить основные симптомы заболевания. С учетом хорошей переносимости препарата целесообразно рекомендовать его к широкому применению на амбулаторном и стационарном этапах оказания специализированной помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В. В., Мозолевский Ю. В., Маневич Т. М. // *Неврологич. журн.*— 1999.— № 1.— С. 34—40.
2. Вознесенская Т. Г. // *Consilium Medicum.*— 2002.— № 8.— С. 21—25.
3. Годзенко А. А., Бадокин В. В. // *Рус. мед. журн.*— 2007.— № 26.— С. 1998—2001.
4. Зозуля И. С., Бредихин А. В., Бредихин К. А., Зозуля А. И. // *Международ. неврологич. журн.*— 2009.— № 6.— С. 5—10.
5. Морозова О. Г., Ярошевский А. А. // *Международ. неврологич. журн.*— 2009.— № 3.— С. 104—107.
6. Рачин А. П., Якунин К. А., Демешко А. В. *Миофасциальный болевой синдром.*— М., 2009.
7. Филиппович Н. Ф., Хулуп Г. Я., Загорская Т. В. *Клиническая и функциональная диагностика мышечно-тонических и миофасциальных синдромов шейного остеохондроза.*— Минск, 2006.
8. Широков В. А., Юн О. П., Бахтерева Е. В. // *Журн. неврологии и психиатрии.*— 2009.— № 6.— С. 78—80.
9. Croft P., Schollum T., Silman A. // *Br. Med. J.*— 1994.— № 6956.— P. 696—699.
10. *Neurology in Clinical Practice* / Ed. W. Bradley., P. Daroff, G. Fenichel, J. Jankovic.— 2005.
11. Resnick D., Choudhri T., Dailey A., et al. // *J. Neurosurg. Spine.*— 2005.— № 6.— P. 707—711.

Поступила 21.06.10.

EFFICIENCY OF ARTHOXANE LOCAL THERAPY FOR MYOFASCIAL PAIN SYNDROME

V. V. Ponomarev, I. I. Mikhnevich

Objective: To evaluate safety and efficiency of the artothane local administration for myofascial pain syndrome (MPS) of various genesis.

Material and methods: A parallel open clinical trial was performed. The basic group the artothane local administration was prescribed in consisted of twenty five patients with MPS including twenty females and five males (mean age 56.1±2.6 years). The control group included twenty patients comparable by the clinical manifestations severity, age, sex having been prescribed the conventional therapy.

Results. The preparation local injections in the trigger points were shown to arrest the disease essential symptoms quickly and efficiently.

Conclusions. With regard to the preparation good tolerability it may be recommended to be administered widely both at the ambulatory and at the stationary stages of rendering specialized assistance.

Key words: myofascial pain syndrome, artothane, local injections.

РЕЗИСТОН

Многие заболевания, старение организма, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды сопровождаются усилением в тканях процессов свободнорадикального окисления («пероксидный стресс»). Свободные радикалы — это агрессивные молекулы, способные разрушать мембраны клеток, белки, наследственный материал клеток. Созданная в процессе эволюции антиоксидантная (АО) защита живых организмов препятствует развитию «пероксидного стресса». К наиболее важным природным АО относятся витамины Е, С, А, а также β-каротины.

Недостаточность витаминов АО-действия — распространенное явление среди населения Беларуси. Уникальным комплексом каротинов и витаминов-АО является препарат «Резистон». В основе АО-действия **Резистона** лежит сложный биохимический механизм межвитаминных взаимоотношений и взаимодействия витаминов и β-каротинов со свободными радикалами кислорода и жирных кислот. Следует обратить внимание на то, что витамины А

и С в определенных случаях могут оказывать противоположный антиоксидантному — прооксидантный эффект (увеличивают содержание токсичных продуктов перекисного окисления липидов и т. д.).

Основное назначение **Резистона** — предупреждение рецидива (возврата) опухоли после ее удаления, а также сдерживание метастазирования рака (появление дочерних очагов роста). Установлено, что 5-летняя выживаемость прооперированных больных раком желудка, толстой и прямой кишки увеличивается почти в 2 раза, если пациенты регулярно принимали АО-комплекс, по сравнению с теми, кто этого не делал.

Аналогов **Резистону** — препарату, оказывающему избирательное антиоксидантное (защитное) действие на нормальные ткани и прооксидантное (повреждающее) на злокачественные клетки, не имеется. Установлено прямое противоопухолевое действие высоких доз входящих в состав **Резистона** компонентов.

Применение АО-комплекса перед оперативным вмешательством значительно снижает число послеоперационных осложнений. Высока эффективность назначения **Резистона** при проведении химио- и лучевой терапии. Лучевые реакции (тошнота, рвота, лейкопения) обычно отмечаются у половины больных, подвергающихся облучению. АО-комплекс уменьшает эти проявления, существенно снижает токсичность химиотерапии.

Необходимость приема **Резистона** онкологическими больными обусловлена отсутствием полной нормализации обмена веществ у таких пациентов даже после радикального удаления злокачественной опухоли.

Эффективен прием **Резистона** при гастритах, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Препарат нормализует состав транспортных форм холестерина в крови, что препятствует раннему старению организма. **Резистон** следует применять для защиты организма от действия внешнего и внутреннего (попадание радионуклидов с пищей) облучения, для защиты от канцерогенов, промышленных токсикантов, курения и других вредных факторов.

Препарат лишен токсичности даже при 10-кратном превышении дозировки (установлено в эксперименте), радиозащитный эффект сохраняется в течение 2—3 сут.

Следует обращать внимание на неправомотность названия «антиоксидант» для препаратов, в характеристике которых отсутствуют сведения об их способности увеличить мощность ферментативной и неферментативной систем АО-защиты организма.

Резистон можно принимать длительное время (2 раза в неделю во время еды).

Способ применения **Резистона** онкологическими больными указан в инструкции.

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № 07/06/1454 действительно до 28.06.2012 г.

За дополнительной информацией следует обращаться по адресу:

231300, Гродненская область, г. Лида, ул. Качана, 19. Государственное предприятие «Завод Изотрон».
Тел./факс: 8 (01561) 2-96-28.





А. В. ЛЮГОВСКАЯ, Н. А. ЮДИНА

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ХРОНИЧЕСКОГО И АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕРИОДОНТА

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Установить клинические и лабораторные особенности течения хронической и агрессивной форм болезней периодонта.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 182 пациентов с болезнями периодонта и 39 здоровых лиц с использованием клинических, рентгенологических, молекулярно-биологических и иммунологических методов.

Результаты. У пациентов с агрессивным течением периодонтита воспалительно-деструктивные изменения тканей периодонта в 95,31% случаев носят генерализованный и в 32,81% случаев тяжелый характер. Клинические параметры, характеризующие утерю опорно-удерживающего аппарата зуба, более выражены при агрессивном течении заболевания, чем у пациентов с хроническим периодонтитом. В ходе исследования выявлена зависимость между обнаружением периодонтопатогенной микрофлоры и клиническими проявлениями болезней периодонта. В составе поддесневой биопленки у 100% пациентов с заболеваниями периодонта были выделены периодонтопатогены, которые составляли ассоциацию из 2 и более бактерий, в группе здорового контроля — в статистически значимом меньшем проценте случаев (46,15%), были представлены 1 видом патогенного микроорганизма. Установлена следующая тенденция: при тяжелых и агрессивных формах патологии преобладают *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* и *P. gingivalis*; при легких и хронических формах преобладают *B. forsythus* и *T. denticola*. При агрессивной форме периодонта чаще выделяются ассоциации патогенных микроорганизмов.

Заключение. Выявлена зависимость между клиническими, рентгенологическими, микробиологическими и иммунологическими параметрами и характером течения болезней периодонта. Полученные клиничко-лабораторные данные позволяют сформулировать основные диагностические признаки хронического и агрессивного течения патологического процесса в тканях периодонта.

Ключевые слова: болезни периодонта, методы диагностики.

Болезни периодонта остаются актуальной и нерешенной проблемой в современной стоматологии. Высокая распространенность и интенсивность патологии, которая отражается на функционировании зубочелюстной системы и организма в целом, диктуют необходимость разработки новых высокоэффективных методов диагностики и лечения.

Последние достижения в науке, в частности в микробиологии, позволили раскрыть сложный механизм развития заболевания и заставили пересмотреть устоявшиеся принципы диагностики и номенклатуры болезней периодонта. Помимо клиничко-рентгенологической характеристики процесса некоторые авторы рекомендуют отмечать микробиологический статус и выделять хронические и агрессивные формы патологии [1—3].

В настоящее время среди многочисленных диагностических приемов в периодонтологии первоочередное

значение придается полному клиническому обследованию пациентов с последовательным и детальным исследованием тканей периодонта [3, 5, 6]. Ученые также едины во мнении, что объективная оценка состояния тканей периодонта невозможна без проведения рентгенологической диагностики [1, 3—10].

Хорошо изучены иммунологические методы оценки активности воспалительного процесса в тканях периодонта, включая определение уровня цитокинов [3, 5, 11—15]. Однако коррекция иммунных нарушений не входит в компетенцию врача-стоматолога. В целом, иммунологические исследования в стоматологии имеют большое значение в раскрытии патогенетических механизмов заболевания и носят научно-исследовательский характер.

В современной стоматологии продолжают дискуссии о целесообразности применения микробиологической диагностики в периодонтологии. Большинство ученых, ссылаясь на неоспоримый факт главенствующей роли микробного фактора в развитии болезней периодонта, указывают на необходимость ее использования в повседневной практике [1, 3, 5, 8, 16—18]. Микробиологическое исследование содержимого периодонтального кармана позволяет получить информацию об этиологии заболевания, необходимую для построения адекватной данной клинической ситуации лечебной тактики, а также дает возможность оценки микробиоценоза в процессе терапии.

Во всем мире широкое распространение получило молекулярно-биологическое исследование, которое входит в стандартные протоколы обследования пациентов с болезнями периодонта. В нашей стране нет данных об использовании молекулярно-биологической диагностики для выявления периодонтопатогенных бактерий. Крайне редко применяется бактериологический метод, который к тому же позволяет получить лишь общее представление о состоянии микробиоценоза полости рта, а выделение и типирование периодонтопатогенных видов практически невозможно, в силу сложности их культивирования и отсутствия типовых культур. Открытым остается вопрос о технике забора биологического материала для проведения микробиологической диагностики. В литературе отсутствует информация о кратности проведения данного исследования при мониторинге состояния после лечения. Нет единого подхода к показаниям для проведения микробиологической диагностики.

Таким образом, учитывая особенности этиопатогенеза болезней периодонта, большинство ученых подчеркивают важность применения комплексного подхода к диагностике патологии, что позволяет нивелировать недостатки отдельно взятых методик. Наибольшую значимость в постановке диагноза и выборе оптимальной схемы лечения в периодонтологии имеет клиничко-рентгенологическая и микробиологическая диагностика.

Цель данного исследования — установить клинические и лабораторные особенности течения хронической и агрессивной форм болезней периодонта.

Материал и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование 182 пациентов с болезнями периодонта. Рандомизация групп проводилась в соответствии с классификацией, принятой в 1994 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и классификацией, предложенной в 1999 г. Американской академией периодонтологии (AAP). Основным критерием деления на группы, по классификации ВОЗ, был тип деструкции костной ткани. Группу с хроническим сложным периодонтитом составили 105 пациентов, с простым — 21 человек.

По данным анамнеза (учитывали возраст больного, когда возникли первые симптомы заболевания) и клинического обследования, согласно классификации AAP, были выделены 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты (118 человек) с хроническим периодонтитом и II типом деструкции костной ткани. В возрасте до 35 лет было 15 (12,71%) человек, 35—44 года — 37 (31,36%), 45—54 года — 39 (33,05%), 55—64 года — 27 (22,88%). Средний возраст пациентов, в котором появились первые признаки заболевания, составил $40,12 \pm 9,68$ года. Во 2-ю группу вошли 64 пациента с агрессивным периодонтитом и III типом деструкции костной ткани, средний возраст которых на момент обследования — $38,84 \pm 9,00$ года, а средний возраст, когда появились первые жалобы, составил $29,95 \pm 7,94$ года. В контрольную группу вошло 39 человек (в возрасте до 30 лет) без признаков патологии в тканях периодонта.

Согласно рекомендациям ВОЗ проведены опрос и осмотр пациентов, индексная диагностика и детальное исследование тканей периодонта с фиксированием информации в периодонтологической карте о состоянии тканей в области каждого зуба (в миллиметрах были измерены потеря прикрепления и глубина зондирования; учитывалось наличие кровоточивости десны, гноетечения из периодонтального кармана, свища и периодонтального абсцесса, степень подвижности зубов и вовлечение области фуркации корня в патологический процесс). Рентгенологическое исследование проведено 126 пациентам (75 человек из 1-й группы, 51 — из 2-й).

В ходе генодиагностики ДНК *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* были использованы диагностические наборы «Мультидент» ООО НПФ «ГЕНТЕХ» (Россия). Анализ состава периодонтопатогенной микрофлоры с помощью молекулярно-биологической диагностики проведен 142 пациентам, при этом из исследования были исключены лица, которые в течение последних 6 мес проходили лечение у периодонтолога и/или получали antimicrobial терапию.

Иммунологическое исследование 43 человек (13 пациентов из группы контроля и 30 — с болезнями периодонта) включало оценку содержания в десневой жидкости интерлейкина 1β (IL-1 β), α -фактора некроза

опухоли (α -ФНО), иммуноглобулина класса G (IgG), иммуноглобулина A (IgA), иммуноглобулина M (IgM), секреторного иммуноглобулина A (sIgA). Концентрацию цитокинов и иммуноглобулинов определяли с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор—Бест» (Новосибирск, Россия).

Полученный клинический и лабораторный материал был подвергнут статистической обработке с использованием программных средств STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) и MS Excel 2007 (Microsoft, USA).

Результаты и обсуждение

Поскольку клиничко-рентгенологические признаки хронического простого и хронического сложного периодонтита хорошо известны и описаны в литературе, в настоящей работе внимание сосредоточено на исследовании и описании хронической и агрессивной форм болезней периодонта, которые недостаточно изучены и представляют большой практический интерес.

По данным исследования, уровень гигиены по упрощенному индексу гигиены полости рта (OHI-S, Green-Vermillion, 1964) не имел отличий в 1-й и 2-й группах (по критерию Манна—Уитни $P=0,86$) значения индекса составили 2,5 [2—3] и 2,5 [1,9—3] соответственно, что свидетельствовало о неудовлетворительной гигиене полости рта. Воспаление десны по десневому индексу (GI, Loe, Silness, 1963 г.) статистически значимо (по критерию Манна—Уитни $P<0,01$) отличалось в обеих группах, медиана (Me) составляла 1,25 [1,1—1,5] и 1,5 [1,25—1,73] соответственно.

Отмечены существенные различия в 1-й и 2-й группах при проведении индексной диагностики с помощью коммунального периодонтального индекса нуждаемости в лечении CPITN по количеству секстантов с кодом «0», «2», «3» и «4», при определении индекса периодонтального скрининга и регистрации PSR (AAP, 1993) — по количеству секстантов с кодом «2», «3», «4» и «*». Во 2-й группе более выражены клинические признаки периодонтита за счет большего количества секстантов с кодом «3» и «4» (по индексам CPITN и PSR), код «*» в индексе PSR также отражает более тяжелое течение патологического процесса. Выявлено статистически значимое различие (по точному критерию Фишера $P<0,01$) в частоте встречаемости кода «*» (по индексу PSR), в группе с агрессивным течением патологического процесса в тканях периодонта наблюдалось в 85,94% случаев (у 55 из 64 пациентов), в группе с хроническим периодонтитом — в 41,53% (у 49 из 118 человек).

В ходе сопоставления полученных данных по количеству секстантов с кодами по периодонтальным индексам CPITN и PSR были обнаружены достоверные отличия (по критерию Вилкоксона $P<0,05$) по числу секстантов с кодом «0», «1» и «4», что подчеркивает разницу в информативности данных индексов. Кроме того, код «*» имеет клиническое значение и учитывается при определении врачебной тактики. Поэтому у пациентов с заболеваниями периодонта при диагностике

и в ходе динамического наблюдения целесообразно использовать индекс PSR вместо CPITN.

Показателем разрушения опорно-удерживающих структур зуба является такой клинический параметр, как потеря зубо-десневого прикрепления. В 1-й группе пациентов количество зубов с данным признаком патологии составило 16 [11—20] и статистически значимо отличалось (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$) от 2-й группы (21 [18—26]).

Также наблюдались достоверные (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$) различия между 1-й и 2-й группами в интенсивности признака патологии (количество зубов с потерей прикрепления глубиной 5 мм составило 2 [1—4] и 4 [2—6] соответственно; 6 мм — 1 [0—3] и 3 [2—6]; 7 мм — 0 [0—1] и 1,5 [0—3]; 8 мм и более — 0 [0—0] и 0 [0—2]). Во 2-й группе в подавляющем большинстве случаев встречался выраженный показатель периодонтальной деструкции — зубы с потерей прикрепления глубиной 5, 6, 7 и 8 мм.

У пациентов с различными формами патологии наблюдались отличия и по среднему количеству зубов с периодонтальными карманами: в 1-й группе их число равнялось 11,31 (5,85) (по критерию Шапиро—Уилка $P = 0,05$) и статистически значимо (по t-критерию $P < 0,01$) отличалось от количества во 2-й группе — 18,86 (6,78) (по критерию Шапиро—Уилка $P = 0,05$). Во 2-й группе статистически значимо (по точному критерию Фишера $P < 0,01$) в большем проценте случаев отмечались периодонтальные карманы глубиной 5 мм (92,19% случаев), 6 мм (92,19%), 7 мм (64,06%), чем в 1-й группе (55,93%, 32,20% и 15,25% соответственно).

При анализе глубины зондирования установлены достоверные различия (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$) в 1-й и 2-й группах по количеству зубов с периодонтальными карманами различной величины (5 мм — 1 [0—3] и 4 [2—6]; 6 мм — 0 [0—2] и 3 [1—5]; 7 мм и более — 0 [0—0] и 1 [0—3]). Глубокие периодонтальные карманы (6 мм и более) отмечались во 2-й группе.

Кровоточивость десны встречалась у 100% пациентов из обеих групп. Отмечались значимые различия (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$) в 1-й и 2-й группах по количеству зубов с кровоточивостью (9 [6—13] и 14 [11—18] соответственно) и количеству зубов с гноетечением (0 [0—0] и 0 [0—2] соответственно), что подчеркивает более активное течение патологического процесса в тканях при агрессивных формах заболевания. Во 2-й группе гноетечение из периодонтальных карманов наблюдалось у 22 из 64 (34,38%) пациентов, в 1-й группе только у 6 из 118 (5,08%) человек (по точному критерию Фишера $P < 0,01$).

Вовлечение области фуркации в патологический процесс статистически значимо чаще наблюдалось во 2-й группе (в 46,88% случаев, тогда как в 1-й группе — в 14,41% случаев) (по точному критерию Фишера $P < 0,01$). Количество зубов с вовлечением фуркации в патологический процесс было больше во 2-й группе (0 [0—1]), чем в 1-й группе (0 [0—0]) (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$).

В группе с агрессивным течением периодонтита достоверно чаще (по точному критерию Фишера

$P < 0,01$) наблюдалась подвижность зубов I степени у 36 (30,51%) из 118 пациентов 1-й группы и у 45 (70,31%) из 64 человек 2-й группы, II степени у 31 (26,27%) и у 46 (71,88%) пациентов соответственно и III степени у 5 (4,24%) и у 9 (14,06%) больных соответственно.

Обнаружены статистически значимые различия (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$) в обеих группах и по количеству подвижных зубов (5 [3—8] и 0 [0—2] соответственно). Приведенные статистические данные свидетельствуют об активном течении заболевания во 2-й группе.

Таким образом, по степени тяжести периодонтита пациенты распределились следующим образом: легкая степень превалировала в 1-й группе и диагностирована у 70 (59,32%) пациентов, средняя степень — у 42 (35,59%) человек, тяжелая степень — у 6 (5,08%) больных. Во 2-й группе, напротив, легкая степень тяжести диагностирована лишь у 3 (4,69%) пациентов, средняя степень — у 40 (62,50%), тяжелая степень — у 21 (32,81%) человека. Выявленные различия по частоте встречаемости различных степеней тяжести периодонтита в обеих группах статистически достоверны (по критерию $\chi^2 P < 0,01$).

По количеству вовлеченных в патологический процесс зубов хронический периодонтит разделили на локализованный, который встречался у 38 (32,2±4,32%) пациентов, и генерализованный — у 80 (67,80±4,32%) человек. Локализованный периодонтит во 2-й группе наблюдался очень редко — у 3 (4,69%) пациентов, генерализованный процесс протекал у 61 (95,31%) человека.

Различия по частоте встречаемости генерализованного и локализованного процесса в обеих группах были достоверны (по точному критерию Фишера $P < 0,01$).

Рентгенологическое исследование позволило установить тип деструкции костной ткани. У пациентов с агрессивным течением вертикальный тип деструкции встречался в 100% случаев (у 51 человека), в 1-й группе — в 74,67% (у 56 из 75) случаев. Выявлено статистически значимое различие (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$) в количестве зубов с вертикальной и горизонтальной деструкцией костной ткани в обеих группах. В 1-й группе количество зубов с вертикальной резорбцией составило 2 [0—5], с горизонтальной — 18 [15—23]. Количество зубов с горизонтальной деструкцией во 2-й группе составило 19 [15—22] и статис-

Таблица 1
Тип и уровень деструкции костной ткани

Деструкция костной ткани	Уровень деструкции по отношению к длине корня зуба	1-я группа	2-я группа	Достоверность по критерию Манна—Уитни
Горизонтальная	1/3	15 [10—20]	9 [5—18]	$P < 0,01$
	1/2	2 [0—5]	5 [2—8]	$P < 0,01$
	2/3	0 [0—0]	0 [0—4]	$P < 0,01$
Вертикальная	1/3	0 [0—2]	0 [0—2]	$P = 0,93$
	1/2	1 [0—2]	2 [1—4]	$P < 0,01$
	2/3	0 [0—1]	3 [1—5]	$P < 0,01$

тически не отличалось от 1-й группы ($P=0,93$), в то время как количество зубов с вертикальной резорбцией статистически значимо (по критерию Манна—Уитни $P<0,01$) отличалось от 1-й группы и составило 7 [4—12] зубов.

При рассмотрении уровня деструкции костной ткани выявлено, что во 2-й группе преимущественно встречалась горизонтальная и вертикальная резорбция костной ткани на 1/2 и 2/3 длины корней зубов. В 1-й группе превалирует горизонтальный тип деструкции на 1/3 длины корня (табл. 1).

По данным рентгенографии, количество зубов с признаками вовлечения фуркации в патологический процесс статистически значимо (по критерию Манна—Уитни $P<0,01$) отличалось: во 2-й группе 2 [1—4], в 1-й группе — 1 [0—2].

Большее количество зубов с признаками активности патологического процесса обнаружено во 2-й группе (12 [7—19]), чем в 1-й группе (7 [4—11,5]) (по критерию Манна—Уитни $P<0,01$).

Анализ состава микробов у пациентов с болезнями периодонта и представителей контрольной группы показал достоверные различия в распространенности отдельных видов периодонтопатогенов (табл. 2). В 1-й и 2-й группах периодонтопатогены выделены в 100% случаев с высокой частотой, в группе контроля — у $46,15 \pm 7,98\%$ лиц.

Однако при сравнении микробного состава в обеих группах значимых различий в частоте встречаемости отдельных видов периодонтопатогенов выявлено не было (по точному критерию Фишера $P>0,05$). Не получено значимых отличий в составе периодонтопатогенных микроорганизмов также у пациентов с простым и сложным периодонтитом (по точному критерию Фишера $P>0,05$) и с болезнями периодонта различной степени тяжести (по критерию χ^2 $P>0,05$), за исключением *P. intermedia* (в группе с тяжелой степенью тяжести заболевания этот периодонтопатоген выявлялся чаще всего (по критерию χ^2 $P=0,04$). Однако установлена тенденция к преобладанию при тяжелом течении заболевания в микробном составе *P. gingivalis* (от 67,31 до 80,95%), *A. actinomycetemcomitans* (от 47,62 до 54,17%) и *P. intermedia* (от 46,15 до 71,43%), при легком тече-

нии — *T. denticola* (от 54,55 до 71,43%) и *B. forsythus* (от 54,29 до 58,18%).

Выявлены достоверные отличия (по критерию Фишера $P<0,01$) в частоте обнаружения ассоциаций периодонтопатогенов у пациентов с заболеваниями периодонта и у лиц без признаков патологии. В группе контроля в 43,59% (у 17 из 39 пациентов) случаев выделялся один вид периодонтопатогена и только у 1 человека идентифицировали 2 микроорганизма одновременно. При болезнях периодонта чаще всего (в 47,54% (у 49 из 103 человек) случаев) был обнаружен комплекс из 3 микробов, в 29,13% (30) случаев выделены 2 бактерии, в 11,65% (12) — 4 микроорганизма, в 9,71% (10) — 1 периодонтопатоген, в 1,94% (2) случаев — комплекс из 5 бактерий. При этом наблюдались различия по частоте обнаружения ассоциаций периодонтопатогенов: 1 вид микроорганизмов выделен в 1-й группе в 16,36% случаев, во 2-й группе — в 2,08% случаев (по критерию Фишера $P=0,02$), у пациентов с агрессивными формами заболевания более распространены ассоциации бактерий.

Обнаружены достоверные отличия (по критерию χ^2 $P=0,04$) в частоте выявления *A. actinomycetemcomitans* у лиц разного возраста. При сравнении результатов ПЦР-диагностики у пациентов с хроническим и агрессивным периодонтитом *A. actinomycetemcomitans* чаще всего (в 76,47% (у 13 из 17 человек) случаев) обнаруживали у пациентов в возрасте до 35 лет. В ряде исследований выявлена следующая зависимость: при наличии в периодонтальном кармане *A. actinomycetemcomitans* первые симптомы проявляются раньше, чем у пациентов, у которых ДНК этого микроба не обнаружена (у 29 [23—41] пациентов против 37 [30—40], по критерию Манна—Уитни $P=0,03$) [1, 3, 8, 19].

Распространенность *P. intermedia* и *T. denticola* выше у пациентов с более поздними проявлениями болезни (в возрасте после 30 лет) наблюдалась у 9 (27,27%) из 33 человек, чем у лиц с ранним началом заболевания (до 30 лет) — у 1 (4,55%) из 22 (по точному критерию Фишера $P=0,03$).

При исследовании цитокинового профиля установлено, что у пациентов с периодонтитом (хроническим

Таблица 2

Частота выделения (%) периодонтопатогенных бактерий у обследованных пациентов

Периодонтоген	1-я группа	2-я группа	Группа контроля	Достоверность по точному критерию Фишера
<i>B. forsythus</i>	58,18±6,71	41,67±7,19	5,13±3,58	$P_{1,3}<0,01$ $P_{2,3}<0,01$
<i>P. gingivalis</i>	65,45±6,55	72,92±6,48	17,95±6,23	$P_{1,3}<0,01$ $P_{2,3}<0,01$
<i>T. denticola</i>	54,55±6,78	50,00±7,29	17,95±6,23	$P_{1,3}<0,01$ $P_{2,3}<0,01$
<i>P. intermedia</i>	47,27±6,79	52,08±7,29	2,56	$P_{1,3}<0,01$ $P_{2,3}<0,01$
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	38,18±6,61	54,17±7,27	5,13±3,58	$P_{1,3}<0,01$ $P_{2,3}<0,01$

Примечание. $P_{1,3}$ — достоверность различий показателей между 1-й группой и группой контроля; $P_{2,3}$ — достоверность различий показателей между 2-й группой и группой контроля.

и агрессивным) в десневой жидкости наблюдаются статистически значимые изменения процентного содержания исследуемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β и α -ФНО). Концентрация интерлейкина 1- β в десневой жидкости пациентов с периодонтитом значимо отличается (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$) от аналогичного показателя в контрольной группе (254,44 [180,92—389,01] пг/мл и 27,5 [11,79—43,73] пг/мл соответственно). При этом во 2-й группе концентрация интерлейкина 1- β в десневой жидкости составляла 329,23 [194,01—368,29] пг/мл и не отличалась от концентрации в 1-й группе — 199,01 [157,7—438,02] пг/мл. В обеих группах установлена корреляция уровня IL-1 β с наличием в периодонтальном кармане *A. actinomycetemcomitans* (во 2-й группе $\gamma = 0,6$, $P < 0,01$; в 1-й — $\gamma = 0,75$, $P = 0,04$).

Концентрация α -ФНО была значительно выше у лиц с периодонтитом (36,02 [5,51—645,04] пг/мл), чем в группе контроля (3,99 [0,29—6,77] пг/мл) (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$). Однако в группах с агрессивным периодонтитом (38,76 [11,68—750] пг/мл) и хроническим (9,18 [2,81—1121,73] пг/мл) разница в количестве α -ФНО статистически не подтвердилась.

На основании проведенного исследования можно заключить, что развитие патологического процесса в тканях периодонта сопровождается существенными изменениями состояния местных иммунных механизмов защиты. Вероятно, метаболиты микробной биопленки вызывают миграцию полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов IL-1 β и α -ФНО.

При изучении профиля гуморального иммунитета установлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось статистически достоверное увеличение содержания в десневой жидкости иммуноглобулинов классов G, M и A по сравнению с лицами из группы контроля. Так, концентрация IgG у пациентов с периодонтитом составляла 1 [0,53—3,22] мг/мл, а в контрольной группе — 0,05 [0,01—0,16] мг/мл (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$). В группах с периодонтитом наблюдалось увеличение содержания IgM, его концентрация составила 0,03 [0—0,09] мг/мл, в контрольной группе — 0 [0—0] (по критерию Манна—Уитни $P < 0,01$). IgM является показателем наличия очага воспаления в тканях периодонта и у лиц с интактным периодонтом отсутствует. У пациентов с болезнями периодонта установлено также повышенное содержание IgA (0,15 [0,09—0,34] мг/мл) по сравнению с уровнем в группе контроля (0,08 [0,05—0,15] мг/мл) (по критерию Манна—Уитни $P = 0,03$). Статистически значимых различий в концентрации иммуноглобулинов классов G, M и A в 1-й и 2-й группах не установлено (по критерию Манна—Уитни $P > 0,05$).

Выявленное повышение уровня иммуноглобулинов G и M в десневой жидкости у пациентов с периодонтитом носит защитно-компенсаторный характер в ответ на персистенцию патогенной микрофлоры. IgG считается провоспалительным фактором, поскольку в комплексе с антигеном способен фиксировать компоненты комплемента и вызывать деструкцию тканей.

Уровень sIgA, напротив, у пациентов с хроническим и агрессивным течением периодонтита был снижен (2,68 [0—6,22] мг/мл) и достоверно отличался (по критерию Манна—Уитни $P = 0,03$) от показателей у пациентов группы контроля (8,81 [2,85—11,66] мг/мл). В 1-й и 2-й группах уровень sIgA значимо отличался (по критерию Манна—Уитни $P = 0,02$) и составил 1,47 [0—4,02] мг/мл и 4,98 [2,79—17,89] мг/мл соответственно.

Таким образом, значительное увеличение концентрации иммуноглобулинов классов G, M и A, возможно, свидетельствует об интенсивной их продукции плазматическими клетками на фоне поликлональной активации В-лимфоцитов, а сниженная концентрация sIgA при периодонтите указывает на недостаточность местного иммунитета, что отягощает течение процесса.

Полученные клинико-лабораторные данные позволяют сформулировать основные диагностические признаки хронического и агрессивного течения патологического процесса в тканях периодонта и рекомендовать для использования в практике предложенную ААР в 1999 г. классификацию болезней периодонта, которая учитывает характер течения патологического процесса, отражает клиническую картину заболевания, микробиологический и иммунологический статус.

Выводы

1. Установлена зависимость клинических и рентгенологических параметров от характера течения патологического процесса (хронического и агрессивного) в тканях периодонта. У пациентов с агрессивным периодонтитом воспалительно-деструктивные изменения тканей периодонта в 95,31% случаев носят генерализованный, в 32,81% случаев — тяжелый характер. При агрессивном течении периодонтита выражены клинические параметры, характеризующие утерю опорно-удерживающего аппарата зуба: у пациентов с АП наблюдается высокая частота встречаемости глубоких периодонтальных карманов (6 мм и более — 95,31% случаев), зубов с подвижностью II—III степени (73,44%), зубов с вовлечением в патологический процесс области фуркации корня (46,88% случаев).

2. Выявлена связь между обнаружением периодонтопатогенной микрофлоры и клиническими проявлениями болезней периодонта. В составе поддесневой биопленки у 100% пациентов с заболеваниями периодонта выделялись периодонтопатогены, которые у 90,29% лиц составляли ассоциацию из 2 и более бактерий, в группе контроля периодонтопатогенные виды обнаружены в меньшем проценте случаев (46,15%) и были представлены 1 видом патогенного микроорганизма.

3. Установлено, что при тяжелых и агрессивных формах патологии преобладают микроорганизмы *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* и *P. gingivalis*; при легких и хронических формах превалируют *B. forsythus* и *T. denticola*. При агрессивной форме патологии чаще выделяются периодонтопатогенные виды микроорганизмов в ассоциациях. Выявлена связь между обнаружением *A. actinomycetemcomitans* и ранним возрастом возникновения первых симптомов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова И. В. Агрессивные формы пародонтита. — М., 2002.
2. Armitage G. C. // *Ann. Periodontol.*— 1999.—Vol. 4.— P. 1—6.
3. Wolf H. F., Rateitschak E. M., Rateitschak K. H. Пародонтология.— М., 2008.
4. Дедова Л. Н. Диагностика болезней периодонта.— Минск, 2004.
5. Дуныгина Т. М. Современные методы диагностики заболеваний пародонта.— СПб., 2001.
6. Курякина Н. В. Заболевания пародонта.— М.—Н. Новгород, 2000.
7. Луцкая И. К. Современные дигитальные технологии рентгенодиагностики в стоматологии.— Минск, 2008.
8. Пародонтит / Под ред. Л. А. Дмитриевой.— М., 2007.
9. Чибисова М. А. Цифровая и пленочная рентгенография в амбулаторной стоматологии.— СПб., 2004.
10. Юдина Н. А. Основные и дополнительные методы обследования пациента на приеме врача-стоматолога.— Минск, 2006.
11. Барер Г. М. // Актуальные проблемы стоматологии: Материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 105-летию со дня рождения проф. Е. Е. Платонова.— М., 2006.— С. 28—31.
12. Беляева О. В. // Цитокины и воспаление.— 2002.— Т. 2, № 4.— С. 48—54.
13. Булгакова А. И. // Пародонтология.— 2002.— № 1/2.— С. 55—59.
14. Петрова Т. Г. и др. // *Ин-т стоматологии (Санкт-Петербургский институт стоматологии последипломного образования)*.— 2007.— № 1.— С. 98—99.
15. Seymour G. J., Gemmell E. J. // *Acta Odontol. Scand.*— 2001.— Vol. 59, № 3.— P. 167—173.
16. Николаева Е. Н. и др. // *Ин-т стоматологии (Санкт-Петербургский институт стоматологии последипломного образования)*.— 2004.— № 4.— С. 63—66.
17. Bauermeister C.-D. // *Новое в стоматологии*.— 2003.— № 7.— С. 27—30.
18. van Winkelhoff A. J. // *Int. J. Dent. Hyg.*— 2003.— Vol. 1.— P. 131—137.
19. Казеко Л. А. // *Стоматол. журн.*— 2001.— № 2.— С. 3—7.

Поступила 22.06.10.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PERIODONTIUM DISEASE CHRONIC AND AGGRESSIVE COURSE

A. V. Lyugovskaya, N. A. Yudina

Objective. To determine the periodontium disease chronic and aggressive forms clinical and laboratory features.

Material and methods. Complex examinations of 182 patients with periodontium diseases and 39 practically healthy persons were performed applying clinical, radiological, molecular biological, and immunological methods.

Results. The periodontium tissue inflammatory and destructive changes in 95.31% of patients with aggressive periodontium course have a generalized character and in 32.81% of cases — a severe character. The clinical indices characterizing the tooth supporting and retaining properties loss are more marked under the disease aggressive course as compared with chronic periodontitis. While performing the study a relation between the periodontopathogenic microflora and the periodontium disease clinical manifestations was revealed. In the subgingival biofilm composition of 100% of patients agents pathogenic for periodontium forming associations of 2 and more bacteria were separated whereas in the group of healthy persons that variable was significantly lower (46.15%) being presented by one pathogenic microorganism. The following tendency was determined: under severe and aggressive pathology forms *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, and *P. gingivalis* prevailed; under light and chronic forms *B. forsythus* and *T. denticola* prevailed. In case of the periodontitis aggressive form associations of pathogenic microorganisms were separated mostly.

Conclusion. A relation between the clinical, radiological, molecular biological, and immunological features and the periodontium disease course has been stated. The clinical and laboratory data obtained allow formulate the main diagnostic manifestations of the pathological process in periodontium tissue chronic and aggressive courses.

Key words: periodontium diseases, diagnostic methods.

Медицинская литература России

- Насникова И. Ю., Маркина Н. Ю. **Ультразвуковая диагностика: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.
- Незнанов Н. Г. **Психиатрия: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Некрасова Е. С. **Многоплодная беременность.**— М., 2009.
- Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: Руководство к практическим занятиям: Учеб. пособие для вузов /** Под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико.— М., 2010.
- Пальцев М. А. и др. **Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней: Руководство для врачей: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Патофизиология: Учебник для вузов /** Под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой.— М., 2010.
- Пашинян Г. А., Ромодановский П. О. **Судебная медицина в схемах и рисунках: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Поздеев О. К. **Медицинская микробиология: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Поздняков Ю. М., Красницкий В. Б. **Путь к диагнозу и лечению в кардиологии: Синдромы, алгоритмы, схемы.**— М., 2009.
- Покровский В. И. и др. **Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник для вузов.**— М., 2009.
- Практическая новейшая медицинская энциклопедия: Все лучшие средства и методы академической, традиционной и народной медицины.**— М., 2010.
- Притчард Д. Дж., Корф Б. Р. **Наглядная медицинская генетика.**— М., 2009.
- Психиатрия: Справочник практ. врача /** Под ред. А. Г. Гофмана.— М., 2010.

А. И. КУЛЬПАНОВИЧ, В. Д. КУЛАК, Т. В. ЗУБОВА,
И. В. НАУМЧИК

ПОДХОДЫ К РАННЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА III ТИПА В БЕЛАРУСИ

РНПЦ «Мать и дитя»

Цель исследования. Комплексный анализ полиморфизма клинических проявлений в группе белорусских пациентов с мукополисахаридозом III типа (МПС III).

Материал и методы. 20 пациентов разного возраста с диагнозом МПС III, подтвержденным биохимическими лабораторными методами.

Результаты. Средний возраст, в котором ребенка осмотрел врач-генетик, составил 5,6 года, клинические проявления заболевания отмечены в возрасте 2,5 года, ранние клинические симптомы — 1,5 года. При анализе наиболее значимых фенотипических маркеров установлены основные закономерности клинических проявлений МПС III: в возрасте до 3 лет формируются ранние клинические проявления и основной клинический симптомокомплекс синдрома Санфилиппо, что позволяет заподозрить у ребенка МПС III; на основании совокупности клинических маркеров МПС III целесообразно формировать группы высокого риска синдрома Санфилиппо среди детей до 3 лет.

Заключение. Изучение клинического полиморфизма и новые подходы к ранней клинической диагностике МПС III позволяют планировать тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо, клинические проявления.

Мукополисахаридоз III типа (МПС III, синдром Санфилиппо) — наследственное заболевание, вызванное снижением активности 4 ферментов, участвующих в последовательном расщеплении гепарансульфата (ГС) и приводящее к его чрезмерному накоплению в лизосомах клеток и экскреции этого полисахарида или его фрагментов с жидкостями организма больного.

Клинические проявления МПС III описаны в 1963 г. американским врачом С. Санфилиппо и его коллегами [1]. В настоящее время исследования, направленные на совершенствование диагностики заболевания и медико-генетического консультирования семей, связаны с дальнейшим изучением клинических закономерностей формирования патологических проявлений у пациента и установлением корреляции «генотип—фенотип» [2—4].

Актуальность данного исследования обусловлена трудностями ранней клинической диагностики синдрома Санфилиппо. Указанные сложности связаны с несколькими факторами. С одной стороны, синдром генетически гетерогенен и представлен четырьмя клиническими подтипами, обусловленными соответствующими генетическими дефектами. Во-вторых, в пределах каждого из подтипов отмечается высокая вариабельность клинических проявлений. И наконец, высока межиндивидуальная гетерогенность проявлений, например, у сибсов в одной семье.

Анализ клинической симптоматики при МПС III в Беларуси проводится впервые. Цель исследования: комплексная оценка клинического полиморфизма синдро-

ма Санфилиппо у белорусских пациентов и поиск эффективных ранних клинических маркеров для формирования групп риска выявления МПС III.

Материал и методы

В данное исследование было включено 20 белорусских пациентов разного возраста с МПС III. Диагноз установлен на основании клинической симптоматики и данных лабораторных анализов.

Лабораторная диагностика была проведена в клинико-диагностической генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» по стандартным методикам [5]. При биохимических анализах проб мочи и крови выявляли повышенную экскрецию гликозаминогликанов с мочой, снижение активности одного из четырех ферментов — гепаран N-сульфатазы, ацетил-CoA:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-α-ацетилглюкозаминидазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы — в лейкоцитах или плазме крови при нормальной активности других ферментов, участвующих в обмене ГС.

В данной работе использованы генеалогический, клинический и статистический методы. Исследование проводили на основании данных медицинской документации, информации, полученной от родителей пробандов, и клинического обследования пациентов. Была разработана анкета, в которую включены общие сведения о пациенте (16 пунктов), акушерского анамнеза (8 пунктов), а также о 111 клинических симптомах.

Анализ клинического фенотипа больных включал оценку лицевых дисморфий, антропометрических данных (с помощью центильных шкал Стюарта) и состояния органов и систем организма [6]. Распределение детей по группам проведено согласно общепринятой классификации периодов детства [7].

Для статистической обработки полученных данных использовали стандартные пакеты программ Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 17.0.

Результаты и обсуждение

Группу исследования составили 15 лиц женского и 5 мужского пола.

Возрастная структура группы. Четверо детей были в возрасте до 3 лет, 10 — от 3 до 7 лет, 4 — от 7 до 11 лет и 2 пациента — в возрасте от 11 до 18 лет.

Анализ формальных генетических характеристик. Ввиду того, что синдром Санфилиппо наследуется по аутосомно-рецессивному типу, родители являются гетерозиготными носителями патологического гена. Это обуславливает высокий риск (25%) повторного рождения больного ребенка в семье. Была проанализирована генеалогия в пораженных семьях. Установлено, что в 14 из 17 семей МПС III диагностирован у одного ребенка. В 3 семьях наблюдались повторные случаи заболевания и диагноз подтвержден у обоих сибсов.

Ввиду значительной клинической гетерогенности МПС III возможны случаи, когда диагноз устанавливается сначала у одного ребенка, а позже при активном обследовании семьи уточняют диагноз у других сиб-

сов, иногда имеющих более «сглаженные» фенотипические проявления. Так, в одной из трех обследованных семей, в которых установлены повторные случаи заболевания детей МПС III, диагноз был поставлен сначала младшему ребенку, а затем старшему. Во второй семье диагноз установлен сначала у старшего, потом у младшего ребенка. И наконец, в третьей семье у обоих sibсов диагноз уточнен одновременно.

В 15 из 17 семей родители были здоровы и не являлись кровными родственниками, в двух случаях родители были кровными родственниками 3-й степени родства. В семьях пациентов с МПС III возраст матерей на момент рождения больного ребенка варьировал от 20 до 35 лет ($25,6 \pm 1,1$ года) и достоверно не отличался от среднепопуляционного ($25,1 \pm 0,1$ года; $\chi^2=3,58$; $P>0,05$). Возраст отцов на момент рождения больного ребенка варьировал от 21—33 лет ($26,5 \pm 1,0$ года) и оказался ниже популяционного ($27,2 \pm 0,1$ года; $\chi^2=5,7$; $P<0,05$). В 11 (55%) из 20 случаев беременность осложнялась угрозой прерывания. Из 20 детей 16 (80%) родились в срок через естественные родовые пути, 4 (20%) родились недоношенными путем кесарева сечения. Патология раннего неонатального периода наблюдалась у 4 (20%).

Возраст при обращении. Этот показатель отражает объективные особенности формирования отдельных черт патологического фенотипа у пациентов и позволяет проанализировать возможности ранней диагностики заболевания.

Возраст больных при обращении к врачу-генетику варьировал от 1,6 до 14,2 года. В возрасте до 3 лет обследованы 4 (20%) ребенка, 3—7 лет — 9 (45%) из 20, 7—11 лет — 5 (25%), 11—18 лет — 2 (10%) из 20. Средний возраст (медиана) составил 5,6 года (рис. 1).

Среди причин первичного обращения пациентов к врачу-генетику преобладала неврологическая симптоматика (рис. 2). Задержка речевого развития, задержка психомоторного развития и их сочетание наблюдались у 16 (80%) детей. Двое (10%) детей были направлены на консультацию к генетику по поводу двусторонней нейросенсорной тугоухости, один — по поводу гепатомегалии и один — по поводу деформации суставов конечностей.

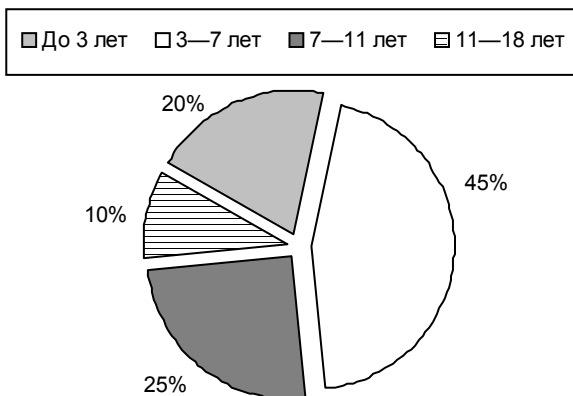


Рис. 1. Возраст белорусских пациентов при первичном обращении к врачу-генетику

Возраст, в котором формируется симптомокомплекс МПС III. Первостепенная задача совершенствования клинической диагностики заболевания — это выделение тех надежно верифицируемых фенотипических признаков, которые манифестируют в наиболее раннем возрасте у значительной части больных. Анализ показал, что у обследованных пациентов характерный фенотип наблюдался в возрасте от 1 до 4 лет, средний возраст (медиана) составил 2,5 года. Установлено, что у детей с МПС III типичные проявления болезни отмечались уже в возрасте до 3 лет в 95% случаев (19/20). Только у одного (5%) больного клинически узнаваемый фенотип сформировался к 3—7 годам (рис. 3).

Возраст, в котором появляются ранние клинические признаки. Возраст, в котором манифестировал синдром Санфилиппо, варьировал от 0,2 года до 4 лет: до 3 лет симптомы МПС III отмечались у 19 (95%), 3—7 лет — у 1 (5%). Медиана составила 1,5 года.

Следовательно, манифестация и формирование симптомокомплекса МПС III наблюдалась в раннем детстве (1,5 и 2,5 года соответственно). Средний возраст, в котором сформировался клинический фенотип МПС III (2,5 года), значительно опережал сроки уточнения диагноза (5,6 года). Эти данные указывают на очевид-

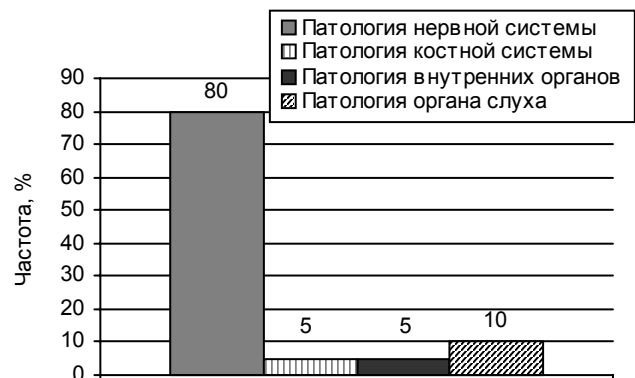


Рис. 2. Причины обращения белорусских пациентов с МПС III к врачу-генетику

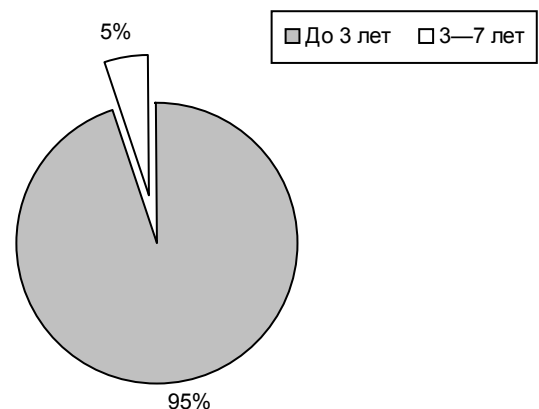


Рис. 3. Возраст, в котором проявляются ранние клинические признаки и формируется симптомокомплекс МПС III у белорусских пациентов

ные возможности поиска путей совершенствования клинической диагностики и медицинского сопровождения детей с МПС III.

Анализ основных клинических симптомов. Известно, что соматические нарушения при МПС III значительно мягче по сравнению с таковыми при других типах МПС. Характерным является избыточное накопление ГС в нейронах, что приводит к поражению главным образом центральной нервной системы пациентов и манифестирует расстройствами поведения, нарушениями сна, задержкой развития [8].

Расстройства поведения. Прогрессирующие расстройства поведения — патогномичный признак у пациентов с синдромом Санфилиппо — включают в себя гиперактивность, гиперактивность, неуправляемость, состояние патологического страха, эмоциональную лабильность и иногда агрессивное поведение с внезапными вспышками раздражительности или гнева [8]. В исследуемой группе расстройства поведения наблюдались у всех (100%) пациентов (табл.). Большинство детей с МПС III были расторможены, неуправляемы, гиперактивны, плохо взаимодействовали с сибсами и другими детьми. Родители отмечали сложности в осуществлении контроля за поведением ребенка, а также трудности ухода за ним из-за вспышек агрессии.

Некоторые важнейшие клинические симптомы необходимо целенаправленно уточнять в ходе консультативного приема при беседе с родителями. Для МПС III такими симптомами являются расстройства сна.

Нарушения сна включают следующие критерии: сложность засыпания (беспокойство перед сном), частое пробуждение во время сна, сокращение длительности ночного сна (менее 2 ч), сомнамбулизм с приступами агрессии, раннее утреннее пробуждение, дневную сонливость [8]. В исследуемой группе белорусских пациентов нарушения сна отмечены у 4 (20%) пациентов в дошкольном возрасте.

Задержка развития наблюдалась у всех (100%) детей. В исследуемой группе на первом году жизни у 5 (25%) пациентов отмечена задержка моторного развития. С возрастом у 9 (45%) происходила утрата приобретенных за первые годы жизни навыков и у 18 (90%) детей постепенно становилась очевидной задержка психического развития и умственная отсталость.

Для больных с МПС III также характерна выраженная задержка развития речи. У 14 (70%) отмечалась задержка развития речи: дизартрия с бедной артикуляцией, ограниченный запас слов. Утрата речи наблюдалась у 11 (55%) пациентов.

Черепно-лицевые дисморфии. По данным литературы, диагностика МПС III, основанная на анализе фенотипа и, в частности, лицевых дисморфий, часто затруднена в связи с мягким проявлением или отсутствием характерных фенотипических черт [8]. Напротив, в группе белорусских пациентов у 15 (75%) детей наблюдались специфические для МПС грубые черты лица. Этот симптомокомплекс включает совокупность

отдельных аномалий и стигм, а именно: увеличенные лобные бугры, низкий рост волос на лбу, густые брови, синопфиз, западающая широкая переносица, экзофтальм, гипертелоризм, широкая спинка носа, короткий нос с открытыми спереди ноздрями, утолщенные губы, макростомия, макроглоссия (см. табл.).

Кроме этого, у пациентов отмечались такие диагностически значимые признаки, как жесткие густые волосы — у 13 (65%) детей, гирсутизм/гипертрихоз — у 11 (55%), сухая плотная кожа — у 6 (30%).

Патология костной системы. При МПС III опорно-двигательный аппарат страдает менее выражено, чем при других типах МПС. По литературным данным, для пациентов с данным заболеванием не характерна задержка роста [9]. В исследуемой группе пациентов линейный рост соответствовал возрасту у 11 (55%) детей. Показатели роста находились в пределах 3—25 центилей, что фенотипически отмечалось как низкий рост у 7 (35%) пациентов. Выраженная задержка (рост не превышал 3 центиля показателей возрастной нормы) наблюдалась у 5 (25%) детей. Показатели веса пациентов у всех 20 детей находились в пределах возрастных норм.

Значения окружности головы у 7 (35%) пациентов превышали 97 центилей показателей возрастной нормы, что расценивалось как макроцефалия. У 9 (45%) детей значения окружности головы находились в пределах 90—97 центиля для соответствующего возраста, что клинически рассматривалось как относительная макроцефалия. У 4 (20%) детей размеры головы были в пределах возрастных норм.

В группе белорусских пациентов также наблюдались характерные для МПС аномалии скелета: короткая шея — у 12 (60%) детей, деформации грудной клетки — у 11 (55%), в том числе бочкообразная форма грудной клетки у 7 детей, воронкообразная — у 2, колоколообразная — у 1 и килевидная — у 1.

У 9 (45%) пациентов наблюдалась тугоподвижность крупных суставов конечностей, в частности лучезапястных и локтевых, а также голеностопных и коленных. Формирование контрактур зарегистрировано у 2 обследованных детей.

Внутренние органы. Накопление в жидкостях и тканях организма избыточного количества ГС приводит к постепенному разрушению структуры и нарушению функций внутренних органов [10]. Так, в исследуемой группе гепатомегалия была зарегистрирована у 9 (45%) детей, спленомегалия — у 7 (35%) пациентов.

У пациентов с МПС III часто формируются пупочные и паховые грыжи, которые могут рецидивировать после хирургической коррекции. В исследуемой группе пупочные грыжи наблюдались у 10 детей, паховые грыжи отмечались у 3 пациентов (все трое — мужского пола).

Патология органа зрения и слуха. Определение остроты зрения и проведение аудиометрических тестов, рентгенографии или ультразвуковых исследований у пациентов с МПС III затруднены ввиду рас-

Патология органов и систем при МПС III* (n=20)

Симптом	Абс. число	Частота, %
Задержка развития	20	100
Задержка психического развития	18	90
Задержка речевого развития	14	70
Дизартрия	11	55
Утрата речи	11	55
Утрата приобретенных навыков, навыков самообслуживания	9	45
Неспособность понимать обращенную речь, невыполнение просьб	6	30
Задержка моторного развития	5	25
Ограниченный словарный запас	5	25
Снижение успеваемости в школе	4	20
Расстройства поведения	20	100
Неуправляемость	12	60
Расторможенность (гиперактивность)	10	50
Агрессивность	8	40
Гипервозбудимость	8	40
Эмоциональная лабильность	5	25
Замкнутость	3	15
Состояние патологического страха	2	10
Нарушения сна	4	20
Раннее утреннее пробуждение	3	15
Сложность засыпания (беспокойство перед сном)	3	15
Частое пробуждение во время сна	3	15
Сокращение длительности ночного сна (менее 2 часов)	2	10
Реверсия ритма «сон—бодрствование»	2	10
Сомнамбулизм с приступами агрессии	2	10
Дневная сонливость	1	5
Черепно-лицевые дисморфии	15	75
Грубые черты лица	15	75
Короткий нос с открытыми кпереди ноздрями	12	60
Широкая спинка носа	10	50
Запавшая широкая переносица	8	40
Увеличенные лобные бугры	7	35
Низкий рост волос на лбу, висках	7	35
Густые брови	7	35
Утолщенные губы	7	35
Макростомия, макроглоссия	5	25
Аномалии числа зубов	5	25
Гиперплазия дёсен	4	20
Синофриз	4	20
Диспластичные ушные раковины	2	10
Гипертелоризм	1	5
Экзофтальм	1	5
Аномалии кожи и ее придатков	13	65
Жесткие густые волосы, брови, ресницы	13	65
Гипертрихоз	11	55
Сухая плотная кожа	6	30
Патология костной системы	20	100
Короткая шея	12	60
Деформации грудной клетки	11	55
Низкий рост	7	35
Макроцефалия	7	35
Кифоз/кифосколиоз	7	35
Тугоподвижность лучезапястных суставов	7	35
Тугоподвижность локтевых суставов	5	25
Тугоподвижность коленных суставов	4	20
Тугоподвижность голеностопных суставов	4	20
«Когтистая кисть»	4	20
Дисплазия тазобедренных суставов	4	20
Узкие надплечья	3	15
Плоскостопие	3	15
Сгибательные контрактуры локтевых суставов	2	10
Патология органов чувств	13	65
Частые ОРВИ, отиты	13	65
Аденотонзиллотомия	10	50
Снижение слуха (двусторонняя нейросенсорная тугоухость)	5	25
Снижение зрения (дальнозоркость)	2	10
Прочая патология	10	50
Пупочная грыжа	10	50
Гепатомегалия	9	45
Спленомегалия	7	35
Склонность к жидкому стулу	5	25
Паховые грыжи	3	15
Шумное дыхание	2	10
Гнусавый, грубый голос	1	5

*Симптомы расположены по убыванию их частоты в исследуемой группе пациентов.

стройств поведения и умственной отсталости. Исследование слуха было проведено у 5 (25%) детей, установлена двусторонняя нейросенсорная тугоухость различной степени тяжести, что характерно для МПС III. У 13 (65%) детей отмечались частые острые респираторные инфекции и отиты, у 10 (50%) пациентов была проведена аденотонзиллотомия. Нарушение зрения (дальнозоркость) обнаружено у 2 больных.

Для МПС III не характерна патология сердечно-сосудистой системы. У некоторых пациентов может наблюдаться сочетанное поражение митрального клапана (стеноз и недостаточность) [11]. У 10 (50%) детей при аускультации сердца выслушивался систолический шум, однако проведение эхокардиографии для уточнения природы патологии было затруднено в связи с особенностями поведения детей.

Таким образом, проведенное исследование клинических проявлений синдрома Санфилиппо в репрезентативной группе белорусских пациентов с МПС III позволило выявить диагностические симптомы и динамику формирования клинического фенотипа МПС III.

Клинический фенотип МПС III. Патология нервной системы является патогномоничным симптомом синдрома Санфилиппо и манифестирует в возрасте ребенка до 3 лет. Симптомокомплекс неврологических нарушений при МПС III включает триаду синдромов: расстройства поведения, нарушения сна и задержка развития. Основными симптомами МПС III, которые родители отмечают в первые три года жизни ребенка, являются задержка моторного и психоречевого развития. В дошкольном возрасте наблюдается дальнейшее прогрессирование неврологических нарушений. Приобретенные навыки и речь постепенно ухудшаются до полной утраты у пациентов вербальных функций и навыков самообслуживания, становится очевидной умственная отсталость. Расстройства поведения и нарушения сна в дошкольном и младшем школьном возрасте осложняют уход за детьми с МПС III в семье и являются основными жалобами родителей.

При МПС III часто наблюдаются лицевые дисморфии, густые жесткие волосы, гипертрихоз.

Соматическая патология не играет главенствующей роли в симптомокомплексе МПС III. Однако уже на первом году жизни обнаруживаются пупочные и/или паховые грыжи, которые необходимо корректировать хирургически. При обследовании брюшной полости у ребенка нередко выявляют гепато- и/или спленомегалию. У пациентов с МПС III может наблюдаться макроцефалия, короткая шея, деформации грудной клетки, тугоподвижность суставов конечностей. При проведении диагностических мероприятий необходимо учитывать, что такие важные проявления, как снижение остроты зрения и слуха, патологию сердечно-сосудистой системы сложно выявлять у детей с синдромом Санфилиппо из-за ограниченной возможности контролировать ребенка при обследовании в силу его умственной отсталости и расстройств поведения.

Сравнительный анализ наиболее значимых симптомов МПС III у белорусских пациентов позволил выделить критерии клинического фенотипа синдрома Санфилиппо и обсудить возможность его ранней клинической диагностики.

Учитывая высокую степень полиморфизма и прогрессирующий характер течения этого наследственного заболевания установлены эффективные диагностические симптомы, коррелирующие с возрастом больного. Показано, что манифестация и формирование фенотипа синдрома Санфилиппо наблюдаются у пациентов в возрасте до 3 лет. В клиническом фенотипе МПС III преобладает неврологическая симптоматика. Кроме того, для диагностики синдрома Санфилиппо важно наличие лицевых дисморфий, а также деформаций скелета, тугоподвижности суставов конечностей и патологии внутренних органов.

На основании совокупности вышеизложенных клинических маркеров МПС III следует формировать группы высокого риска выявления синдрома Санфилиппо у детей до 3 лет. Дети этого возраста подлежат диспансеризации в организациях здравоохранения, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь, и организуются в детские дошкольные учреждения. При выявлении в результате многопрофильных медицинских осмотров клинических симптомов, характерных для МПС III, участковым педиатрам, а также врачам других специальностей (невролог, ортопед) следует направлять пациентов из групп риска выявления синдрома Санфилиппо на консультацию к врачу-генетику для уточнения клинического диагноза и проведения лабораторной диагностики.

Семьи с уточненным диагнозом МПС III у ребенка являются группой риска повторного рождения больных детей. Медико-генетическое консультирование является наиболее распространенным видом профилактики наследственных болезней. Его суть заключается в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности неблагоприятного исхода беременности, помощи семье в принятии решения о деторождении и разработке тактики пренатальной диагностики и профилактики заболевания. Основным методом профилактики как наследственных болезней обмена веществ в целом, так и МПС III в частности является проведение целенаправленной пренатальной диагностики, которая включает комплекс инвазивных и биохимических лабораторных методов обследования плода и возможна только после подтверждения диагноза синдрома Санфилиппо хотя бы у одного ребенка в семье.

Научно обоснованная стратегия раннего выявления и ведения пациентов с синдромом Санфилиппо позволит повысить качество жизни не только самих пациентов, но и их семей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanfilippo S. J. et al. // *J. Pediatr.*— 1963.— Vol. 63.— P. 837—840.
2. Yogalingam G., Hopwood J. J. // *Hum. Mutat.*— 2001.— Vol. 18.— P. 264—281.

3. Feldhammer M et al. // *Hum. Mutat.*— 2009.— Vol. 30, № 6.— P. 918—925.
4. Mangas M. et al. // *Clin. Genet.*— 2008.— Vol. 73.— P. 251—256.
5. Гусина Н. Б., Цукерман Г. Л. // *Лаб. дело.*— 1990.— № 12.— С. 4—12.
6. Мачулина Л. Н., Галькевич Н. В. *Комплексная оценка состояния здоровья ребенка.*— М., 2005.
7. Шабалов Н. П. *Педиатрия: Учебник для медицинских вузов.*— СПб., 2003.
8. Кульпанович А. И., Наумчик И. В. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 3.— С. 39—43.
9. Ruijter G. J. et al. // *Mol. Genet. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 104—111.
10. Кульпанович А.И., Наумчик И.В. // *Мед. панорама.*— 2010.— № 2.— С. 72—75.
11. Meyer A. et al. // *Pediatrics.*— 2007.— Vol. 120.— P. e1255—e1261.

Поступила 19.07.10.

APPROACHES TO EARLY MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE III CLINICAL DIAGNOSIS IN BELARUS

A. I. Kulpanovich, V. D. Kulak, T. V. Zubova, I. V. Naumchik

Objective. Complex analysis of polymorphism of mucopolysaccharidosis type III (MPS III) manifestations in a group of Belarus patients.

Material and methods. Twenty patients with diagnosis MPS III confirmed by laboratory biochemical methods.

Results. Median age of children visiting a geneticist first was 5.6 years, of clinical manifestation — 2.5 years, of early clinical symptoms — 1.5 years. Basing on the analysis of the most significant phenotypic markers the principle approaches to the MPS III clinical manifestations were established: at the age up to 3 years were observed early clinical symptoms and formation of the complex of basic clinical symptoms of MPS III allowing to suspect MPS III; the groups of a high risk for Sanfilippo syndrome should be formed considering the clinical markers.

Conclusion. The results of the clinical variability analysis and the new approaches of early clinical diagnosis of MPS III are promising for patients management.

Key words: mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome, clinical manifestations.

В. М. МИЦУРА, И. М. СКВИРА

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования. Разработка алгоритма диагностики алкогольной зависимости (АЗ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Материал и методы. Обследовано 200 больных с хроническими гепатитами и циррозами печени. Скрининг АЗ проведен с использованием тестов CAGE и MAST. Были изучены анамнестические и клинические данные, результаты лабораторных общеклинических анализов.

Результаты. В ходе комплексного обследования выявлено 90 пациентов с признаками АЗ. Для диагностики АЗ прогностическая значимость теста CAGE (3 или 4 балла) — чувствительность 77,1%, специфичность 100%; теста MAST (5 и более баллов) — чувствительность 71,1%, специфичность 100%. Максимальную прогностическую значимость в выявлении АЗ имеют следующие лабораторные показатели: γ -ГТП>3 норм, СКОЭ>94 фл, γ -ГТП/АЛТ>1, АСТ/АЛТ>1, АСТ>2 норм. При наличии 3, 4 или 5 лабораторных критериев можно с высокой долей вероятности (чувствительность 75%, специфичность 89%) утверждать о наличии у пациента АЗ.

Заключение. Предложен алгоритм выявления АЗ у больных с хроническими заболеваниями печени, который может применяться в гастроэнтерологических и инфекционных стационарах Республики Беларусь, а также в амбулаторной практике терапевта, гастроэнтеролога, инфекциониста. Врач, выявивший АЗ у пациента, обязательно должен дать ему установку на полный отказ от алкоголя и необходимость лечения у специалиста.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, алкогольная зависимость.

До недавнего времени медицинскими последствиями употребления алкоголя занимались в основном

наркологи и психиатры. Однако на фоне растущего потребления спиртных напитков населением врачи других специальностей (терапевты, хирурги, неврологи, инфекционисты и др.) все чаще сталкиваются на практике с различными нарушениями здоровья, вызванными алкоголем [1]. Многие пациенты имеют алкогольную зависимость (АЗ), однако не состоят на учете у нарколога, в поле зрения психиатра-нарколога попадают на этапах развернутой стадии болезни, когда из-за алкоголизма уже возникают серьезные социальные, семейные или клинические (эпиприпадки, психозы) проблемы [2—4].

Вопрос раннего выявления зависимости от алкоголя является одним из наиболее важных и актуальных [5]. Считается, что среди стационарных больных более 30% мужчин и 4—6% женщин страдают АЗ. У пациентов с циррозом печени и кардиомиопатиями в стационаре выявляется до 80% больных с АЗ, среди пациентов с панкреатитом — до 60%, с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с туберкулезом — до 20% [5]. В реальности же диагностика АЗ у больных соматического профиля значительно занижена, что не способствует профилактике рецидивов основного заболевания и ведет к прогрессированию полиорганной патологии и алкоголизма [2].

Для скрининга зависимости от алкоголя в мире используют такие опросники, как CAGE или MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), впервые предложенные М. L. Selzer в 1971 г. [6, 7]. Тест CAGE широко применяется за рубежом как наркологами, так и врачами других специальностей. По сравнению с другими тестами CAGE в наибольшей мере учитывает национальные особенности отношения к алкоголю [1, 8]. Еще одна широко распространенная в мире методика предварительной экспресс-диагностики алкоголизма — MAST [9]. К числу достоинств этого теста относят про-

стоту его проведения и обработки полученных данных; применение в группах больных и здоровых лиц показало его достаточную валидность [10].

Алкоголь является этиопатогенетическим фактором развития алкогольного стеатоза, гепатита и цирроза [1, 8]. Сочетание хронических вирусных гепатитов и систематического употребления алкоголя в значительной степени отягощает состояние больного и ухудшает прогноз [4]. Есть данные, что активное размножение некоторых вирусов гепатита начинается только в условиях алкоголизации [5]. Так, у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), употребляющих значительные дозы алкоголя, наблюдается более выраженное поражение печени, существует высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [11].

Для подтверждения или опровержения АЗ также используют лабораторные тесты. Наиболее информативным и доступным считается определение в сыворотке крови больных трех ферментов: гамма-глутамил-транспептидазы (γ -ГТП), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). При алкогольной болезни печени активность АСТ обычно превышает активность АЛТ, соотношение АСТ/АЛТ больше 1, увеличена γ -ГТП, часто выше трансаминаз. Оценка лабораторных показателей в динамике позволяет определить роль алкогольного фактора в повреждении печени. Так, быстрое снижение γ -ГТП и трансаминаз при воздержании от алкоголя указывает на его ведущую роль в обострении хронического заболевания печени. Повышение γ -ГТП и трансаминаз в период ремиссии как болезни печени, так и алкогольной зависимости, может указывать на употребление пациентом спиртного, то есть на рецидив алкогольной зависимости или срыв ремиссии [4, 12]. Маркером систематического употребления большого количества алкоголя является γ -ГТП, при однократном определении чувствительность и специфичность метода для выявления злоупотребления алкоголем варьирует от 40 до 80% [12]. Повышение среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ) также характерно для хронической алкогольной интоксикации [3, 4, 12]. Чувствительность СКОЭ при злоупотреблении алкоголем составляет 40—50%, у лиц с алкоголизмом она достигает 80—90% [12]. Необходимо помнить, что при постановке диагноза АЗ параклинические данные являются только вспомогательными, главные — клинические диагностические критерии.

Цель исследования — разработать алгоритм диагностики алкогольной зависимости у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Материал и методы

Было обследовано 200 пациентов (73 женщины и 127 мужчин в возрасте от 19 до 80 лет) с хроническими гепатитами и циррозами печени в отделении хронических вирусных гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Средний возраст составил $44,8 \pm 1,1$ года. У 173 больных была выявлена вирусная этиология хронического заболевания печени

(хронические гепатиты С и В, в том числе 49 человек — в стадии цирроза печени), у 27 пациентов маркеры вирусных гепатитов В и С не были определены (9 из них — в стадии цирроза печени).

Скрининг АЗ проводили с использованием тестов CAGE и MAST. Средний корпускулярный объем эритроцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе; показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, γ -ГТП, общий билирубин, тимоловая проба, щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин (ХС), протромбиновый индекс (ПТИ) — с помощью стандартных методик, применяемых в клинических лабораториях. Показатели ферментов (γ -ГТП, АЛТ, АСТ) выражались также в относительных величинах — кратность повышения относительно верхней границы нормы (N). Эти величины были использованы и для расчета отношений АСТ/АЛТ и γ -ГТП/АЛТ:

$$\text{АСТ/АЛТ} = (\text{АСТ}/N \text{ АСТ}) / (\text{АЛТ}/N \text{ АЛТ}),$$

$$\gamma\text{-ГТП/АЛТ} = (\gamma\text{-ГТП}/N \gamma\text{-ГТП}) / (\text{АЛТ}/N \text{ АЛТ}).$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для количественных показателей рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (ИКР, 25—75%). Оценку значимости различия частоты наблюдений в четырехпольных таблицах осуществляли с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Сравнение данных в двух независимых группах проводили, применяя непараметрический критерий Манна—Уитни. Прогностическую значимость различных показателей оценивали посредством модуля ROC-анализа программы MedCalc v.7.4.4.1. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha=0,05$).

Результаты и обсуждение

В приемном покое и в отделении хронических вирусных гепатитов пациентов опрашивали, употребляют ли они алкоголь. Результаты оценивали по следующим градациям: «нет», «минимальное», «умеренное», «интенсивное» потребление. При возможности собирали данные алкогольного анамнеза и у родственников пациента.

Все пациенты прошли тест CAGE, который показал следующие результаты: 0 баллов — у 64 (32%) больных, 1 балл — у 35 (17,5%), 2 балла — у 31 (15,5%), 3 балла — у 45 (22,5%), 4 балла — у 25 (12,5%) человек. Таким образом, у 70 (35%) пациентов тест был положительным (3 или 4 балла).

У 144 больных применяли тест MAST. Результаты теста: от 0 до 2 баллов — у 62 (43,1%) пациентов, от 3 до 5 баллов — у 36 (25%), положительный тест: 6 баллов и более — у 46 (31,9%) больных. Результаты тестов не совпали у 17 пациентов (11,8%): у 13 положительным был только CAGE, у 4 — только MAST.

Учитывая результаты тестов CAGE и MAST, в совокупности с анамнезом (включая сведения предыдущих госпитализаций, бесед с родственниками), клиническими данными (наличие абстинентного синдрома, алкогольного делирия, признаки хронической алкогольной интоксикации и т. п.), были выявлены лица

с АЗ. Так, у 16 пациентов наличие АЗ установлено клинико-anamnestически, тогда как на тесты они отвечали отрицательно (CAGE — 0—2 балла, MAST — 1—4 балла).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 110 человек без признаков зависимости от алкоголя, 2-я группа — 90 человек с признаками АЗ. Проведено сравнение соотношения мужчин и женщин, возраста пациентов, наличие признаков цирроза печени в двух группах (табл. 1).

Мужчины с признаками АЗ преобладали во 2-й группе (78,9% против 50,9% в 1-й группе, $P < 0,001$). Также во 2-й группе чаще, чем в 1-й, выявляли признаки цирроза печени (36,7% против 22,7%, $P = 0,031$).

Для оценки диагностической значимости тестов CAGE и MAST использовали ROC-анализ. Оценивали площадь под характеристической кривой (ППК), 95% доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находили точку разделения, определяли чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения. Показатели расположены в порядке убывания ППК (рис. 1, 2).

Прогностически более значимым следует признать тест CAGE (3 или 4 балла). Тест MAST можно считать положительным при наличии 5 и более баллов. С обсуждения ответов на вопросы тестов можно начать беседу с пациентом о его отношении к алкоголю.

Далее в двух группах проводили сравнение биохимических показателей: общего билирубина, тимоловой пробы, трансаминаз (АЛТ и АСТ), γ -ГТП, соотношений АСТ/АЛТ и γ -ГТП/АЛТ, ЩФ, ХС. Также учитывали протромбиновый индекс (ПТИ) и СКОЭ (табл. 2).

В группе больных, имеющих зависимость от алкоголя, поражение печени было более выраженным: значимо выше, чем в группе контроля, оказались показатели билирубина, тимоловой пробы, АСТ и соотношение АСТ/АЛТ, γ -ГТП, ЩФ, ХС, а ПТИ — значимо ниже. Это подтверждает возможность их использования для диагностики алкогольной болезни у больных с хроническими гепатитами (ХГ) и циррозами печени (ЦП). Уровни АЛТ, однако, значимо не различались.

Анализ прогностической значимости лабораторных показателей, для которых получены значимые различия в 1-й и 2-й группах с использованием критерия Манна—Уитни (см. табл. 2), оценивали на основе сравнения площадей под характеристической кривой. Показатели расположены в порядке убывания ППК (табл. 3).

Все исследованные лабораторные показатели имели прогностическую ценность. Как известно, для алко-

гольной болезни характерно повышение γ -ГТП, γ -ГТП/АЛТ, АСТ, АСТ/АЛТ, СКОЭ. Повышение билирубина, ЩФ, ХС может отражать чаще встречающийся во 2-й группе холестатический синдром; повышение тимоловой пробы и снижение ПТИ — указывать на распространенность цирроза печени у пациентов 2-й группы. Поэтому на практике считается приемлемым опреде-

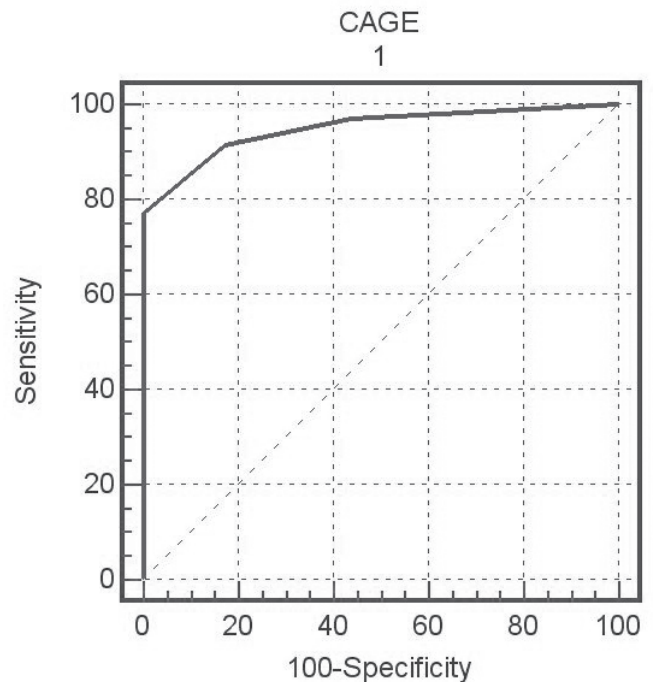


Рис. 1. ROC-кривая для теста CAGE. ППК 0,950 [0,905—0,977]; точка разделения >2 ; чувствительность — 77,1%; специфичность — 100%

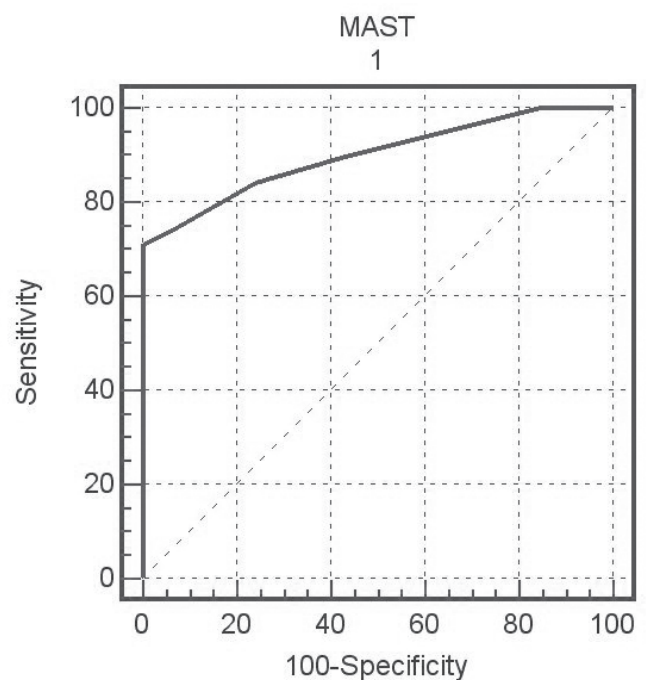


Рис. 2. ROC-кривая для теста MAST. ППК 0,899 [0,804—0,958]; точка разделения >4 ; чувствительность — 71,1%; специфичность — 100%

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=90)	P
Пол, м/ж	56/54	71/19	$<0,001$
Возраст, лет, Me (ИКР)	43 [34—55]	45 [36—53]	0,86
Признаки цирроза печени, есть/нет	25/85	33/57	0,031

Таблица 2

Значения лабораторных показателей у пациентов в 1-й и 2-й группах

Показатель	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=90)	P
Общий билирубин, мкмоль/л	12,80 (9,20—18,70)	22,20 (12,10—84,30)	<0,0001
Тимолова проба, ед. S—H	5,10 (2,40—8,20)	6,10 (3,40—11,30)	0,047
АЛТ, мккат/л	1,07 (0,81—1,60)	1,31 (0,87—1,95)	0,088
АЛТ/Н	1,81 (1,38—2,70)	1,95 (1,37—2,91)	0,431
АСТ, мккат/л	1,02 (0,76—1,46)	1,77 (1,11—2,72)	<0,0001
АСТ/Н	1,52 (1,13—2,18)	2,63 (1,66—4,06)	<0,0001
АСТ/АЛТ	0,85 (0,69—1,04)	1,21 (0,88—1,68)	<0,0001
ЩФ, ЕД/л	198,2 (142,8—253,50)	258,60 (167,80—369,60)	<0,0001
γ-ГТП, ЕД/л	49,80 (32,40—86,90)	249,00 (62,50—492,20)	<0,0001
γ-ГТП/Н	1,18 (0,76—2,13)	5,30 (1,47—10,84)	<0,0001
γ-ГТП/АЛТ	0,66 (0,39—1,14)	2,06 (0,86—5,06)	<0,0001
ХС, ммоль/л	4,00 (3,20—4,50)	4,20 (3,70—5,40)	0,003
ПТИ	0,73 (0,67—0,79)	0,70 (0,60—0,78)	0,025
СКОЭ, фл	88,10 (83,7—93,70)	95,90 (91,20—105,50)	<0,0001

Таблица 3

Прогностическое значение основных лабораторных показателей для определения зависимости от алкоголя у больных с ХГ и ЦП

Показатель	ППК	95%ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
γ-ГТП/Н	0,796	0,730—0,853	>3	64,0	85,4
СКОЭ	0,776	0,682—0,852	>94,2 фл	59,6	80,0
γ-ГТП/АЛТ	0,759	0,689—0,820	>1	73,0	71,8
АСТ/АЛТ	0,731	0,662—0,792	>1	62,1	76,6
АСТ/Н	0,726	0,658—0,787	>2	65,9	71,0
Общий билирубин, мкмоль/л	0,700	0,632—0,763	>41,5	36,7	97,3
ЩФ, ЕД/л	0,673	0,603—0,738	>225	62,5	66,4
ХС, ммоль/л	0,625	0,552—0,694	>4,6	41,5	81,8
ПТИ	0,600	0,523—0,674	≤0,66	44,3	77,5
Тимолова проба, ед. S—H	0,582	0,510—0,652	>10	28,4	84,5

лять 5 критериев с максимальной прогностической значимостью: γ -ГТП>3 норм, СКОЭ>94 фл, γ -ГТП/АЛТ>1, АСТ/АЛТ>1, АСТ>2 норм.

С помощью ROC-анализа определяли количество лабораторных критериев, достаточных для диагностики АЗ у пациентов с хроническими заболеваниями печени (табл. 4).

При наличии 3, 4 или 5 лабораторных критериев можно с высокой долей вероятности (чувствительность — 75%, специфичность — 89%) утверждать о наличии у пациента АЗ. Следует учесть, что повышение АСТ и соотношения АСТ/АЛТ может отражать выраженный фиброз или цирроз печени, изолированное повышение СКОЭ — дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

Со всеми пациентами, независимо от наличия у них признаков АЗ, проводилась беседа о необходимости соблюдения абсолютной трезвости для предотвращения

прогрессирования хронического заболевания печени. Были логически аргументированы (методика рациональной психотерапии) неизбежность прогрессирования заболевания печени, усугубление иной имеющейся сопутствующей соматической и психической патологии при злоупотреблении алкоголем.

Дополнительно формировалась установка на участие алкогользависимых пациентов в программах лечения АЗ, включающих консультирование психиатром-наркологом, психотерапевтом, специальную комплексную терапию и реабилитацию. Принять участие в беседах были приглашены члены семьи и (или) другие значимые для пациентов люди.

Таким образом, предложен алгоритм выявления АЗ у пациентов с хроническими заболеваниями печени, состоящий из 4 этапов.

Этап 1. Скрининг АЗ (тесты CAGE и/или MAST).

Этап 2. Врачебный осмотр и интервью, направленное на уточнение клинических признаков АЗ. Оценка диагностических критериев АЗ: 1) синдром отмены алкоголя; 2) сильное желание или чувство навязчивого влечения к приему алкоголя; 3) ослабленный (утраченный) контроль над количеством выпитого; 4) повышение толерантности; 5) приоритет употребления алкоголя в сравнении с альтернативными удовольствиями; 6) продолжение употребления, несмотря на негативные последствия. Для АЗ характерно наличие трех и более из перечисленных критериев.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность лабораторных критериев АЗ

Количество критериев	Чв, 95%ДИ, %	Сп, 95%ДИ, %
1	95,0 (83,0—99,2)	42,2 (27,7—57,8)
2	85,0 (70,2—94,3)	73,3 (58,1—85,4)
3	75,0 (58,8—87,3)	88,9 (75,9—96,3)
4	60,0 (43,3—75,1)	95,6 (84,8—99,3)
5	30,0 (16,6—46,5)	97,8 (88,2—99,6)

Этап 3. Оценка лабораторных показателей: СКОЭ, γ -ГТП, АСТ/АЛТ, γ -ГТП/АЛТ, АСТ.

Этап 4. Заключение о наличии или отсутствии АЗ. Беседа о необходимости соблюдения абсолютной трезвости. При наличии зависимости допустимо выставить сопутствующий диагноз «синдром зависимости от алкоголя» и рекомендовать лечение у специалиста-нарколога, психиатра или психотерапевта, занимающегося оказанием помощи алкоголь-зависимым пациентам.

Таким образом, предложенный алгоритм обследования больных с хроническими заболеваниями печени может применяться в гастроэнтерологических и инфекционных стационарах Республики Беларусь, а также в амбулаторной практике терапевта, гастроэнтеролога, инфекциониста. Использование комплексного клинического, патопсихологического и лабораторного исследования больных позволяет выявить проблемы, связанные с употреблением алкоголя, и выработать дифференцированные рекомендации по комплексному лечению больных в соответствии со стандартами медицинской помощи и Законом Республики Беларусь «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Согласно Закону диагностика психического (наркологического) заболевания основывается не на субъективном мнении врача, а на основе общепринятых международных стандартов, и предварительный диагноз может поставить не только психиатр (или нарколог), но и врач другой специальности. При этом сведения об установленном диагнозе являются врачебной тайной и не подлежат разглашению (в случае оказания помощи, сохраняя интересы пациента, могут быть сообщены его родственникам или лицам, осуществляющим за ним уход).

Важно подчеркнуть, что работа всех участников лечебно-диагностического процесса (врачей, пациентов и их близких) по достижению пациентами абсолютной трезвости проводится не формально, не с целью дискриминировать человека, а направлена на улучшение соматического и психического здоровья и уровня социальной адаптации пациентов и их близких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Огурцов П. П., Жиров И. В. Неотложная алкогольная патология.— СПб., 2002.
2. Ванчакова Н. П., Соколова С. В., Лапина Н. А., Федоров Б. Б. // Человек и алкоголь: Материалы 3-го междисциплинарного Российского конгресса.— СПб., 2009.— С. 6—12.
3. Евсегнеев Р. А. Психиатрия для врачей общей практики.— Минск, 2001.
4. Сосин И. К., Чувев Ю. Ф. Наркология.— Харьков, 2005.
5. Мысько Г. Н., Долгий В. В. Наркологические проблемы в семье.— Харьков, 2006.
6. Buchsbaum D. G., Buchanan R. G., Centor R. M., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1991.— Vol. 115, № 10.— P. 774—777.
7. Selzer M. L. // *Am. J. Psychiat.*— 1971.— Vol. 127.— P. 1653—1658.
8. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы.— СПб., 2005.
9. Минко А. И. и др. // *Укр. мед. альманах.*— 2000.— Т. 3, № 2 (додаток).— С. 96—100.
10. Бобров А. Е., Шурыгин А. Н. // Психологическая диагностика при нервно-психических и психосоматических заболеваниях.— Л., 1985.— С. 33—36.
11. Schiff E. R., Ozden N. // *Alcohol Res. Health.*— 2003.— Vol. 27, № 3.— P. 232—239.
12. Тарасова О. И., Огурцов П. П., Мазурчик Н. В., Мусеев В. С. // *Клинич. фармакол. и терапия.*— 2007.— Т. 16, №1.— С. 1—5.

Поступила 05.05.10.

ALGORITHM FOR DIAGNOSING ALCOHOL ABUSE IN PATIENTS HAVING CHRONIC DISEASES OF LIVER

V. M. Mitsura, I. M. Skvira

Objective. To develop an algorithm for diagnosing alcohol abuse (AA) in patients having chronic diseases of liver.

Material and methods. Two hundred patients with chronic hepatitis and cirrhosis of the liver were examined. Screening for AA was performed applying tests CAGE and MAST. The anamnesis and clinical data, the results of the common clinical assays were studied.

Results. While performing complex examinations 90 patients having signs of AA were separated. The prognostic value of CAGE (3 or 4 points) for AA diagnosis was the following: sensitivity — 77.1%, specificity — 100%; that of MAST (5 points and more): sensitivity — 71.1%, specificity — 100%. The maximal prognostic value in the AA determination were determined to have the following indices: γ -GTP > 3 norms, mean erythrocyte corpuscular volume (MECV) > 94 fl, γ -GTP/ALT > 1 norm, AST/ALT > 1norm, AST > 2 norms. When 3, 4, or 5 laboratory criteria are present the AA probability in the patient was very high (sensitivity — 75%, specificity — 89%).

Conclusion. An algorithm for diagnosing alcohol abuse (AA) in patients having chronic diseases of liver that can be applied in gastroenterological and infection clinics of the Republic of Belarus as well as in the ambulatory practice of therapists, gastroenterologists, infectionists was offered. The physician having revealed AA in a patient should recommend him to give up alcohol consumption completely and to undergo special treatment.

Key words: chronic hepatitis, cirrhosis of the liver, alcohol abuse.



Ю. К. АБАЕВ

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ Н. И. ПИРОГОВА

Белорусский государственный медицинский университет

Статья посвящена заболеванию и последним месяцам жизни великого русского хирурга Н. И. Пирогова.

Ключевые слова: Н. И. Пирогов, болезнь.

*Смерть тех, кто творит
бессмертные дела,
всегда преждевременна.*
Плиний Младший

История заболевания и последние месяцы жизни Н. И. Пирогова представляют большой интерес с врачебной точки зрения. В этот период своеобразным образом преломились понятия этики и деонтологии, о которых так много говорил и писал великий хирург [1—3].

Первые признаки заболевания у Николая Ивановича появились, вероятно, в 1880 г., хотя точных данных на этот счет не имеется. Жена Н. И. Пирогова Александра Антоновна рассказывала: «Я стала замечать, что муж мой года за два до смерти начал каждый день, иногда часто, иногда лишь во время еды, полоскать себе рот теплой водой. Я обеспокоилась этим, но на мой вопрос о причине такой привычки он отвечал, что полощет рот для того, чтобы противодействовать вредному влиянию табака, так как он много курил...»

Врач Киевского военного госпиталя С. С. Шкляревский, долго наблюдавший больного, связывал начало заболевания с потерей Н. И. Пироговым 3-го коренного зуба верхней челюсти справа в апреле—мае 1880 г. К этому времени Николай Иванович почти не имел зубов и категорически отказывался от предложения вставить искусственные. Потеря зуба, однако, не отразилась на пищевом режиме. Так как Н. И. Пирогов почти всю жизнь страдал «катаром» кишечника, развившимся еще в дерптский период его деятельности, он вынужден был периодически соблюдать диету, время от времени оставлял курение сигар и пользовался щелочными водами «Ессентуки» № 17 и «Виши» [4—6].

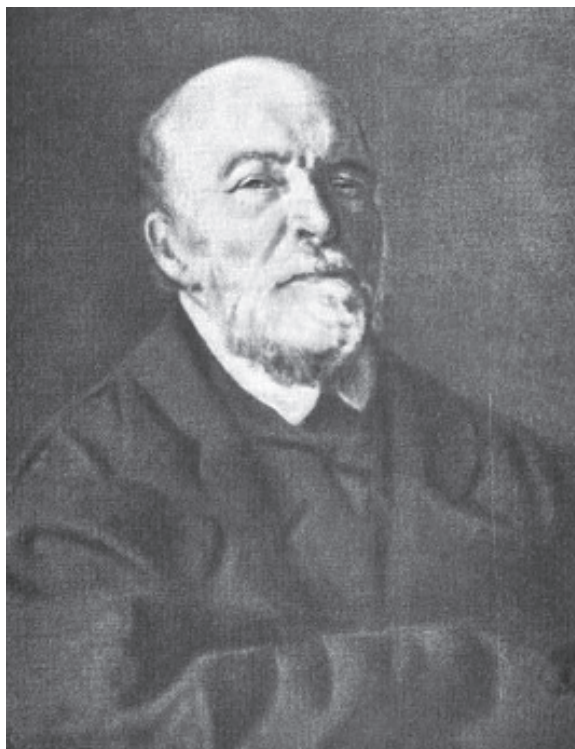
В этот период жизни Николай Иванович завершал свой труд о посещении театра военных действий на Балканах (1877—1878 гг.) и приступил к созданию «Дневника старого врача». Дневник он начал 5 ноября (по ст. стилю) 1879 г. следующими словами: «Отчего так мало автобиографий? Отчего к ним недоверие... Да, кроме недоверия к автобиографиям, есть, я думаю, и другие причины, почему так они мало в ходу. Мало охотников писать свои автобиографии. Одним целую жизнь некогда: другим вовсе не интересно, а иногда и зазорно оглядеться на свою жизнь, не хочется вспоминать прошлого; иные — из самых мыслящих — полагают, что, после изданных ими творений, им писать о себе более не нужно; есть и такие, которым, действи-

тельно, писать о себе нечего: все будет передано другими; наконец, многих удерживает страх и разного рода соображения».

Знаменитый ученый быстро старел, стал туговат на ухо, плохо помнил имена. Между фотографиями Н. И. Пирогова начала и конца 60-х гг. XIX века лежит пропасть торопливо наступившей старости. Седина — ровная, белая как снег, смягчила резкую линию бровей, поддерживающую высокий лоб, борода укрыла решительный подбородок, — теперь его упрямые черты лишь угадывались. Однако он не выглядел ветхим старцем. Годы не сделали лицо умиротворенным. Даже статичные фотопортреты не в силах скрыть неукротимости его духа. В лице всегда стремление, словно он в полете. Таким он выглядит на картине И. Е. Репина (рис.).

В конце 1880 г. Николай Иванович отличался бодростью и прекрасной памятью. Он продолжал выполнять операции у себя в Вишне, много консультировал, вел большую переписку с друзьями. Много времени уделял сельскому хозяйству, ухаживал за виноградником, персиками, которые разводил в теплицах, цветниками и розарием, насчитывавшем более 300 сортов роз. Украинская природа мягкостью климата и красотой оказывала успокаивающее действие на уставшего от жизненных невзгод ученого.

Для Н. И. Пирогова в последний период жизни были характерны религиозно-мистические взгляды. В жизни он видел проявление высшего разума, полагая: все, что случается, должно было случиться. В это время он писал, что «в тайниках человеческой души рано или



Н. И. Пирогов. Портрет работы И. Е. Репина. 1881 г.

поздно, но неминуемо должен был развиваться и, наконец, прийти осуществленный идеал богочеловека». Не исключено, что именно религиозно-мистические взгляды, исповедуемые им в данный период жизни, и определили отношение Николая Ивановича к своему заболеванию [7—9].

«Однажды, — вспоминала Александра Антоновна, — это было, должно быть, в январе 1881 г., прополаскивая рот, он вдруг громко вскрикнул, сказав, будто бы обжег рот слишком горячей водой. Я осмотрела предполагаемое место ожога и заметила за правым верхним клыком на твердом небе, недалеко от зубного дупла, маленький серовато-белый нарывчик величиной с чечевицу. При надавливании он вызывал боль и вокруг него образовался кирпичного цвета круг величиной в гривенник. Через несколько дней он и сам заметил мне на этот счет: «Не знаю, — говорит, — что такое у меня во рту. Уж не рак ли, чего доброго...» Это было первое предположение о злокачественности заболевания, предположение, которое несколько раз отвергалось врачами и самим больным.

Появление изъязвления на альвеолярном отростке верхней челюсти справа можно было бы связать с тем, что, по свидетельству С. С. Шкляревского, правый верхнечелюстной альвеолярный отросток был несколько больше левого вследствие неравномерной атрофии, связанной с одновременным выпадением зубов. Постоянное травмирование правого верхнечелюстного альвеолярного отростка после потери зуба было более значительным. При прочих равных условиях это могло привести к появлению очага воспаления [8].

Несмотря на то, что, по свидетельству жены, Николай Иванович внезапно почувствовал резкую боль, С. С. Шкляревский говорил о медленно, исподволь развивавшемся процессе. «В начале 1881 г., — пишет он, — Николай Иванович заметил, что все соленое, кислое и едкое производило при жевании некоторую боль и раздражение на слизистой оболочке неба справа, близ внутреннего края гладкого и вполне правильного валика десны, одевающей альвеолярный отросток верхней челюсти справа против места, соответствующего приблизительно третьему коренному зубу. Ощущение и вид болевшего места, по словам самого Николая Ивановича, напоминали сначала просто ссадину или незначительный ожог слизистой оболочки неба, но затем ссадина довольно быстро приняла вид отверстия и казалась как бы входом во вполне возможный в данном месте зубной свищ, но ни каналов, ни выделения гноя положительно не было» [10].

Придя к убеждению, что развивается злокачественный процесс, Николай Иванович никому об этом не говорил и не писал. Даже в разговорах с женой он избегал касаться этого вопроса, не жаловался на болезненное ощущение, а продолжал спокойно работать и окружающим казался совершенно здоровым. Однако мысль о том, что патологический процесс во рту прогрессирует, не оставляла больного. Он прекратил употребление в пищу раздражающих веществ, перестал принимать щелочные воды, вино, избегал твердой

пищи. В это время Николай Иванович питался молоком и выпивал до 8 стаканов в день, всасывая его через трубочку. Хотя он не жаловался, но высказанная им мысль о возможности рака очень беспокоила Александра Антоновну.

В это время по пути в Одессу в Вишню заехал врач И. В. Бертенсон (друг и биограф Н. И. Пирогова). Осмотрев полость рта, он равнодушным тоном заявил: «Все это пустяки и скоро опять заживет...» Однако, приехав в Одессу, в кругу друзей И. В. Бертенсон говорил о раковой природе заболевания [11].

«Диагноз Бертенсона успокоил нас, — говорила Александра Антоновна, — муж мой был уже склонен приписать свою болезнь вырванному зубу и всеми силами старался только не допустить затвердения опухоли...» Процесс в полости рта прогрессировал довольно быстро.

В начале весны 1881 г. вместо одной язвочки на слизистой оболочке правой половины твердого неба образовалось две изъязвленные поверхности. Дальнейшее развитие процесса не могло остаться незамеченным, и Н. И. Пирогов начал принимать различные методы защиты, чтобы предохранить очаги изъязвления от травмы. Для этого он пользовался кусочками клеенки и протективом Листера (тонкий шелк, пропитанный 5% раствором карболовой кислоты в смолистых веществах), на которые наносил различные клейкие вещества. В этот период он не чувствовал упадка сил и его беспокоили только местные проявления заболевания [6, 7].

В конце концов, используя различные средства для изоляции язв, Николай Иванович нашел способ, которым пользовался до конца своей жизни. Он брал пропускную бумагу, смачивал ее в густом отваре льняного семени и накладывал на язвы. Иногда в отвар добавлял карболовую кислоту (2 капли на блюде отвара), а в последующем — настойку опия и даже раствор уксуснокислого морфина. Постепенное увеличение дозы морфина к льняному отвару свидетельствовало о нарастающих болевых ощущениях. Судя по тому, что он вставал ночью и делал эти наклейки, можно заключить, что боли значительно беспокоили Н. И. Пирогова [12].

Приближался пятидесятилетний юбилей врачебной и общественной деятельности гениального ученого. Одновременно обострялась и болезнь, причинявшая большие страдания. Ученики и почитатели таланта Николая Ивановича предполагали отметить эту знаменательную дату в истории отечественной медицинской науки. Однако организовать юбилейные торжества было не так просто. Дело в том, что положение, в котором находился Н. И. Пирогов, было неестественным. Не будучи уволен в отставку, он в то же время, по существу, был отстранен от обязанностей. Поэтому когда профессор Н. В. Склифосовский, инициатор организации юбилейных торжеств, обратился к Николаю Ивановичу с предложением присутствовать на этом празднике, то не встретил полного понимания. Юбиляра долго отказывался и не без оснований, ибо его поло-

жение — человека, находившегося в опале, — заставляло осторожно относиться к проявлению к себе общественного внимания. Н. В. Склифосовский вынужден был обратиться непосредственно к царю с просьбой об организации юбилея, на что получил «высочайшее разрешение» [1, 3, 4, 13].

После этого, когда Склифосовский весной 1881 г. приехал к Н. И. Пирогову и передал приглашение присутствовать на юбилейных празднествах, Николай Иванович согласился. При этом выразил желание, чтобы чествование состоялось именно в Москве, где он родился и воспитывался, а не в Петербурге и не в Дерпте. После беседы он попутно, между прочим попросил: «Посмотрите, что это у меня во рту». Н. В. Склифосовский внимательно осмотрел больного, но истины не открыл, предполагая в Москве созвать консилиум. В своей речи, произнесенной на заседании Хирургического общества им. Н. И. Пирогова 22 ноября 1894 г., профессор Склифосовский сказал: «На твердом небе справа, там, где в глубине выходит *a. palatine*, я увидел язву, характер которой не подлежал никакому сомнению. Мне сделалось невозможно тяжело. То было начало недуга, сведшего Николая Ивановича в могилу. Я выехал в Москву, подавленный тайной, обладателем которой сделался невольно...» [10, 14].

Н. В. Склифосовский не высказал Николаю Ивановичу своего мнения о сущности заболевания и, по свидетельству Александры Антоновны, объяснил, «что это неизлечимая фистула, нисколько, однако же, не злокачественная». «Слова Склифосовского, — говорила Александра Антоновна, — видимо, ободрили моего мужа, и он снова весело принялся за работу...»

Вероятно, под влиянием мнения, высказанного Н. В. Склифосовским, Н. И. Пирогов начал сомневаться в правильности своего предположения о характере заболевания. Он пытался трактовать образовавшиеся язвы как афтозные, появившиеся вследствие хронического «катара» кишечника. Он также допускал мысль, что, может быть, уцелел в десне корень зуба или что образование язв связано с прорезыванием зуба мудрости и, наконец, как об этом свидетельствует С. С. Шкляревский, допускал возможность существования в десне недоразвившегося зубного зачатка.

Несколько поколебленный в своем первоначальном предположении, Николай Иванович до отъезда в Москву продолжал менять пластыри из бумаги и не прерывал обычной работы. Время от времени в беседах он возвращался к своему заболеванию и высказывался по поводу незаживающих язвочек: «Уж не раковая ли это штука?». Супруга Николая Ивановича не разделяла его мнения, хотя ощущала внутреннее беспокойство и терпеливо ждала поездки в Москву. На юбилейные торжества должны были съехаться известные хирурги России, там можно было окончательно решить вопрос о характере заболевания и определить методы лечения. По-видимому, на это же надеялся и Николай Иванович, но вслух ничего не говорил.

Приближался день 24 мая 1881 г., когда врачебная общественность и передовая интеллигенция России

решили праздновать юбилей великого гражданина. Переезд в Москву совершался в хороших условиях и не утомил Николая Ивановича. Мысли о болезни все время отвлекались многочисленными встречами в пути и торжественным приемом в Москве. Юбилейные торжества проходили в актовом зале Московского университета. Чествовать великого юбиляра прибыли делегации со всех концов России. Поздравления поступили от российских обществ, ведомств и городов, университетов Западной Европы (Парижский, Страсбургский, Эдинбургский, Пражский, Мюнхенский, Венский, Падуанский, Брюссельский). Многие иностранные хирургические общества, общественные организации прислали своих представителей на юбилей, который являлся символом торжества отечественной медицины XIX века [1, 8, 11].

Можно благодарить судьбу и радоваться, что Николаю Ивановичу снова удалось побывать в Москве, совершить триумфальный въезд в первопрестольную столицу, увидеть *Alma mater* и выразить свою радость. Памятными останутся его слова: «И место, и причина этого праздника возбуждают во мне целый ряд воспоминаний о далеком прошлом; и потому не посетуйте, если я не придумал ничего лучшего в ответ на ваши дружеские приветы и пожелания, как сравнительный очерк настоящего с прошлым, пережитым мною в разных поприщах моей подвижной жизни. Но не подумайте, что я, по обычаю старых людей, намерен восхвалять перед вами прошлое и отдавать ему преимущества перед настоящим. Нет, напротив, склад моего ума не позволяет мне смотреть на предметы и события с одной стороны и личной точки зрения, а, относясь более объективно к прошлому и настоящему, я не могу не отдать предпочтения последнему» [9].

На юбилейных торжествах в Москве Николай Иванович сказал прочувствованные слова. Речь на вокзале, короткая и глубоко трогательная, рисует Н. И. Пирогова как великого патриота. Речь в Московском университете, блистательная по форме и глубокая по содержанию, была посвящена правде врача. Говоря о правде в медицине, Николай Иванович не мог предполагать, что среди его слушателей были люди, знавшие правду о его болезни, правду, которую они, однако, не могли ему сказать. Дни юбилея стали выражением глубокой признательности общественности России своему великому сыну, врачу-патриоту. Москва избрала Николая Ивановича своим почетным гражданином.

Волнующие переживания вызвали у Н. И. Пирогова глубокое удовлетворение. Это чувство на короткий срок отвлекло от мысли о болезни, но уже 25 мая он снова возвратился к ней. В Москве Николая Ивановича осмотрел прежде всего Н. В. Склифосовский. Когда С. С. Шкляревский спросил у него о сущности процесса, профессор ответил: «Ни малейшего сомнения быть не может, что язвы злокачественные, что существует новообразование эпителиального характера. Необходимо удалить, оперировать, как можно скорее, иначе неделя-другая и будет уже поздно и невозможно...» Доктор С. С. Шкляревский в своих воспомина-

ниях пишет, что это сообщение, как гром, поразило его. О сущности заболевания он не решился сказать даже Александре Антоновне [4, 13].

25 мая Н. И. Пирогова осматривали профессора Э. К. Валь и В. Ф. Грубе, которые пришли к заключению, что у Николая Ивановича рак, что положение серьезно и нужно оперировать как можно скорее. 26 мая состоялся консилиум из профессоров В. Ф. Грубе (Харьков), Э. К. Валя (Дерпт), Э. Э. Эйхвальда и Е. И. Богдановского (Петербург). Председательствовал Н. В. Склифосовский. Впрочем в отношении участия Е. И. Богдановского имеются разноречивые данные. С. С. Шкляревский сообщал, что ему было поручено пригласить профессора Е. И. Богдановского, но, как оказалось, в этот день он уехал в Петербург [10].

После осмотра больного Н. В. Склифосовский подробно изложил на консилиуме историю болезни. По существу, он один видел заболевшего Н. И. Пирогова за два месяца до консилиума. С. С. Шкляревский писал, что профессор Н. В. Склифосовский отметил сильное увеличение язвы, изменение краев и дна ее. Консилиум единогласно пришел к заключению, что на правой половине твердого неба вполне характерное злокачественное эпителиальное новообразование. С таким же единодушием консилиум признал необходимость возможно скорого оперативного вмешательства. «Теперь я удалю все дочиста в 20 минут, а через две недели это едва ли будет возможно», — сказал Н. В. Склифосовский, и все согласились с ним [13].

Перед консилиумом встал трудный вопрос: кому поручить информировать Николая Ивановича о сущности заболевания и мероприятиях, которые консультанты считают необходимыми. Н. В. Склифосовский просил Э. Э. Эйхвальда поставить в известность больного, учитывая, что с отцом Эйхвальда Николай Иванович был в тесной дружбе и свое доброе отношение перенес на сына. Э. Э. Эйхвальд категорически запротестовал: «Я?.. Ни за что!»

Сообщить Н. И. Пирогову решение консилиума пришлось Н. В. Склифосовскому. Предварительно он поставил в известность Александру Антоновну и сына Николая Николаевича. Первоначально Александра Антоновна согласилась сказать мужу о решении консилиума, но ни 26, ни 27 мая у нее не хватило мужества открыть ему правду. Тогда Н. В. Склифосовский совместно с Э. Э. Эйхвальдом, как об этом свидетельствует доктор Шкляревский, решили не откладывать дальше и открыть истину Н. И. Пирогову [4].

Вот как описывает Н. В. Склифосовский эту полную трагизма сцену: «Что я скажу ему? Как передам? — недоумевал я, полный отчаяния. Сказать ли правду или речь прикрасить обходами. Но ведь я должен говорить с Н. И. Пироговым, которого так чтит... Обуреваемый такими сомнениями, я направился в зал, где нас ждал Николай Иванович. Я боялся, что голос мой дрогнет и слезы выдадут все, что было на душе.

— Николай Иванович! — начал я, пристально смотря ему в лицо. — Мы решили предложить вам вырезать язву...

Спокойно, с полным самообладанием выслушал он меня. Ни одна мышца на лице его не дрогнула. Мне показалось, что передо мной восстал образ мудреца древности. Да, именно только Сократ мог выслушать с такой же невозмутимостью суровый приговор о приближающейся смерти...

Настало глубокое молчание. О, этот страшный миг!.. Я до сих пор с болью еще ощущаю его...

— Прошу вас, Николай Васильевич, и вас, Валь, — сказал нам Николай Иванович, — сделать мне операцию, но не здесь. Мы только что кончили торжество и вдруг затем тризну. Вы можете приехать ко мне в деревню?..»

Разумеется, мы отвечали согласием. Операции, однако, не суждено было сбыться...» [14].

Александра Антоновна не захотела верить Н. В. Склифосовскому и убедила мужа поехать к знаменитому Т. Бильроту. Н. И. Пирогов согласился и после юбилея отбыл в Вену. 14 июня 1881 г. состоялась консультация. После тщательного осмотра Т. Бильрот диагноз признал правильным, однако, имея в виду клинические проявления заболевания и возраст пациента, сказал, что имеющиеся на твердом небе язвы возникли от давления и раздражения и, вероятно, обусловлены еще не закончившимся процессом в соседних зубных луночках, где образуются и оказывают давление на кость рецидивирующие грануляции. Особенности условий в полости рта и летний период времени мешают заживлению язв. Грануляции мелкие и вялые, однако ни дно, ни края язв не имеют вид злокачественного образования.

Расставаясь с Н. И. Пироговым, Т. Бильрот сказал: «Истина и ясность в мышлении и чувстве как на словах, так и на деле, являются ступеньками лестницы, которые ведут человечество в лоно богов. Следовать за Вами, как смелым, так и уверенным вождем, на этом не всегда безопасном пути было всегда моим глубоким стремлением. Ваш истинный почитатель и друг». Определенно высказанное заключение успокоило Николая Ивановича и он, повеселевший, уехал к себе в Вишню [8].

Лето 1881 г. Н. И. Пирогов частично провел в своем имени, пребывая в бодром состоянии духа. Заболевание как-то мало его трогало. Он ежедневно работал над дневником, трудился в саду, совершал прогулки, принимал больных, не рисковал только оперировать. С присущей ему методичностью полоскал рот раствором квасцов и менял протектив. Но это длилось недолго. В июле 1881 г. на лимане в Одессе С. С. Шкляревский встретился с Н. И. Пироговым, который отдыхал на даче И. В. Бертенсона.

Вот как доктор Шкляревский описывает встречу: «На лимане я застал Николая Ивановича почти неузнаваемым. Он, очевидно, вполне сознавал свое безвыходное положение. Сумрачный и сосредоточенный в самом себе, он охотно дал мне осмотреть свой рот и, сохранив хладнокровие, с жестом произнес несколько раз многозначительно: «Не заживает!.. Не заживает!.. Да, конечно, я понимаю вполне натуру язвы, но согла-

ситель сами... Не стоит... Быстрый рецидив, распространение на соседние железы и притом все это в мои лета не может обещать не только успеха, но едва ли может сулить и облегчение... Пускай так... Как видите, я страдаю и кое-что ем, кроме жидкостей...»

Приведенные слова Н. И. Пирогова свидетельствуют о том, что в июле 1881 г. он пришел к окончательному убеждению о злокачественности своего заболевания. Однако, несмотря на чувство безысходности, Николай Иванович и в Одессе не прекращал врачебной практики [10].

По возвращении домой Н. И. Пирогов был настолько убежден в ближайшем печальном исходе своего заболевания, что даже не пытался воспользоваться предлагавшимися ему методами лечения. Так, С. С. Шкляревский в августе 1881 г. порекомендовал испробовать лечение язв электролизом, однако Николай Иванович поблагодарил за оказанное внимание и отказался.

Выглядел он совсем стариком. Катаракта украла у него яркую радость мира. Сквозь мутную пелену мир просачивался серый и тусклый. Оттого, что плохо видел, он запрокидывал голову назад, щурился, выставлял вперед заросший длинной седой щетиной подбородок. Пронзительный прищур, упрямо торчащий подбородок — в лице по-прежнему жили стремительность и воля.

В Вишне, несмотря на все ухудшавшееся состояние, Н. И. Пирогов углубился в воспоминания, продолжал писать «Дневник старого врача» и, чем тяжелее были страдания, тем с большей настойчивостью он продолжал работать, исписывая листы нетерпеливым размашистым почерком. Со временем почерк становился крупнее и неразборчивее. Пирогов торопливо вел свои записки, названные «Вопросы жизни». Подзаголовок был хитрый: «Дневник старого врача, писанный исключительно для самого себя, но не без задней мысли, что, может быть, когда-нибудь прочтет и кто другой». В этом все тот же Пирогов — полная откровенность и желание раскрыть себя людям. Целый год он размышлял на бумаге о человеческом бытии и сознании, о материализме, о характере мышления, о религии и науке. Но, когда заглянул в глаза смерти, почти отбросил философствования и стал торопливо описывать свою жизнь.

Может быть, ощущение близкого конца стимулировало творчество Николая Ивановича, а творчество отвлекало его. Несмотря на прогрессирование болезни, больной не терял ни одного дня и все спешил, спешил и спешил. Работал не покладая рук, писал даже тогда, когда боли тревожили особенно сильно. 15 сентября он простудился и слег в постель. Катаральное состояние и увеличившиеся лимфатические железы шеи еще больше отягощали состояние. И все же Н. И. Пирогов продолжал писать лежа.

В дневнике запись от 1 октября: «От 1-го листа до 79-го, т. е. университетская жизнь в Москве и Дерпте, писана мной от 12 сентября по 1 октября (1881 г.) в дни страданий». С по 1 по 9 октября, судя по дневнику,

Н. И. Пирогов не мог писать. Но 10 октября он снова взял в руки карандаш и запись в дневнике 10 октября начал так: «Дотяну ли еще до дня рождения... (до ноября 13-го). Надо спешить с моим дневником...» [9]. Из этих слов можно заключить, что он не только ясно представлял безысходность положения, но и предвидел скорую развязку.

Общее состояние резко ухудшалось. Беспокоили боли, наступил упадок сил. «Последний месяц жизни Николай Иванович мало говорил, — писал С. С. Шкляревский, — кушал неохотно, иногда бывали значительные боли в лицевых и шейных нервах. Приходилось унимать их паллиативными средствами: мазь с хлороформом и подкожные впрыскивания морфина с атропином — любимое Николая Ивановича средство для больных и тяжелораненых в первое время после ранения и во время транспорта по грунтовым дорогам. Наконец, последние дни Николай Иванович почти исключительно пил квас, рейнвейн и шампанское, иногда в значительном количестве».

Воспоминания доктора Шкляревского говорят о тяжести страданий, которые испытывал Н. И. Пирогов в конце своей жизни. Жестокие боли, по-видимому, не уменьшались даже под влиянием наркотиков [6]. Однако и в это время Николай Иванович продолжал писать. Читая последние страницы дневника и зная тяжелое состояние больного, невольно поражаешься огромной воле Н. И. Пирогова. Когда боли становились нестерпимыми, он начинал очередную главу дневника следующими словами: «Ой, скорее, скорее!.. Худо, худо... Так, пожалуй, не успею и половины петербургской жизни описать...» и продолжал писать дальше. Он торопится — пишет, пишет, пишет. Уже совсем неразборчиво, странно сокращая слова. Николай Иванович хотел оставить потомству «Дневник», в котором раскрыта мудрость врача, его мораль и глубокая страсть к науке, хотел изложить свои последние мысли, мысли ученого и патриота своей Родины [9].

22 октября является скорбной датой, когда карандаш выпал из рук обессиленного мыслителя. Последние главы дневника, написанные в постели, поражают яркостью воспоминаний. В них совсем нет записей о переживаниях, связанных с заболеванием.

Закономерен вопрос, был ли Н. И. Пирогову вполне ясен диагноз его болезни? На протяжении года, когда появились язвы на небе, Николай Иванович не раз спрашивал себя: «Не рак ли это?» Человек, обладающий врачебными знаниями, относится к своей болезни не совсем так, как пациент, не обучавшийся медицине. Известно, что заболевшие врачи часто недооценивают появление у себя начальных признаков болезни, не обращают на них внимания в течение длительного периода времени и лечатся зачастую неохотно и нерегулярно. По-видимому, здесь присутствует нежелание смириться с наличием заболевания, особенно требующего хирургического вмешательства, надежда на самоизлечение [15]. Безусловно, как врач Н. И. Пирогов был осведомлен о проявлениях недуга, признаки которого находил у себя. Скорее всего,

он понимал безуспешность лечения в последние месяцы жизни и поэтому не любил говорить о болезни, усиленно работал, стремясь завершить «Дневник». Отношение Николая Ивановича к своему заболеванию характеризует его как человека мужественного с большим самообладанием.

За 20 дней до смерти, 27 октября 1881 г. Н. И. Пирогов с трудом написал на клочке бумаги: «Ни Склифосовский, Валь и Грубе, ни Бильрот не узнали у меня *ulcus oris mer. mul. cancerosum serpiginosum* (распространенная раковая язва слизистой оболочки рта), иначе первые три не советовали бы операции, а второй не признал бы болезнь за доброкачественную», тем самым окончательно поставив диагноз своей болезни и определив свою судьбу. Он не думал, что его обманывают, полагал, что коллеги ошибаются. В конце октября Николай Иванович почувствовал приближение кончины. За две недели до смерти он впал в бессознательное состояние, появилось обильное слюнотечение, бред. 23 ноября 1881 г. в 20 ч 25 мин Николая Ивановича Пирогова не стало.

23 января 1882 г. происходили официальные похороны. Первая депутация, прибывшая на похороны, была от студентов-медиков Московского университета. Вслед за ними прибыли представители Военно-медицинской академии, профессора Киевского университета, представители врачебных обществ. Двойной цинковый остекленный гроб с телом Николая Ивановича

был установлен в деревянной церкви села Вишня. В последующем Александра Антоновна построила новую церковь, в склеп которой был перенесен прах Н. И. Пирогова, где он покоится и в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будко А. А., Егоров В. А. // *Воен.-мед. журн.*— 2000.— № 12.— С. 62—65.
2. Волкович Н. М. *Друг человечества* — Н. И. Пирогов.— СПб., 1910.
3. Змеев Л. Ф. *Н. И. Пирогов, очерк его жизни и список его трудов // Русская старина.*— 1886.— Т. 9.— С. 28—39.
4. Кованов В. В. *Н. В. Склифосовский (1836—1904).*— М., 1953.
5. Коровкин В. С. *Великих "скорбные листы"*— Минск, 2008.
6. Максименков А. Н. *Николай Иванович Пирогов. Его жизнь и встречи в портретах и иллюстрациях.*— Л., 1961.
7. Малис Ю. Г. *Н. И. Пирогов.*— СПб., 1893.
8. Могилевский Б. Л. *Н. И. Пирогов.*— М., 1961.
9. *Пирогов Н. И. Собрание соч. в 8 т.*— М., 1957.— Т. I.
10. *Пирогов Н. И. Собрание соч. в 8 т.*— М., 1962.— Т. VIII.
11. *Порудоминский В. И. Пирогов.*— М., 1965.
12. *Склифосовский Н. В. Памяти Н. И. Пирогова.*— М., 1883.
13. *Собчук Г. С., Кланца П. А. Музей-усадьба Н. И. Пирогова: Путеводитель.*— Одесса, 1986.
14. *Страшун И. Д. // Сов. врач. журн.*— 1941.— № 2.— С. 12—17.
15. *Абаев Ю. К. //Здравоохранение.*— 2009.— № 1.— С. 44—48.

Поступила 09.11.09.

HISTORY OF N. I. PIROGOV'S DISEASE

Yu. K. Abayev

The paper is devoted to the great Russian surgeon N. I. Pirogov's disease and last months of life.

Key words: N. I. Pirogov, disease.

О. А. КУЛЬПАНОВИЧ

ВКЛАД ВРАЧЕЙ БЕЛАРУСИ В РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ, СССР И ЗАПАДНОЙ ЕВРОПЫ (к 80-летию БелМАПО)

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Прослежены главные вехи развития системы последипломного образования врачей России, СССР и Западной Европы XIX—XX веков. Приведены краткие биографические данные белорусских врачей и ученых, внесших вклад в организацию и совершенствование системы последипломного образования, медицинскую науку и практику в целом. Среди них Р. А. Лурия, М. Ф. Цытович, В. А. Анищенко, Е. В. Корчиц, Б. Я. Смулевич и др.

Ключевые слова: последипломное образование, белорусские врачи.

Врачи Беларуси внесли весомый вклад в развитие системы медицинского последипломного образования (ПО) России, СССР и Западной Европы. Медицинские работники явились инициаторами создания учреждений ПО. Ученые и врачи-практики выступали на научных форумах с предложениями по совершенствованию пос-

ледипломной подготовки медиков. В своих публикациях они поднимали организационные вопросы преподавания, организации учебного процесса и др. (рис. 1).

Первый в мире опыт проведения курсов повышения квалификации (ПК) приходится на середину XIX века, когда в 1847 г. в Петербургской медико-хирургической академии (совр. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова) было организовано усовершенствование военных врачей. Именно с того времени и берет свое начало последипломная подготовка специалистов. В 1858 г. в Петербургской медико-хирургической

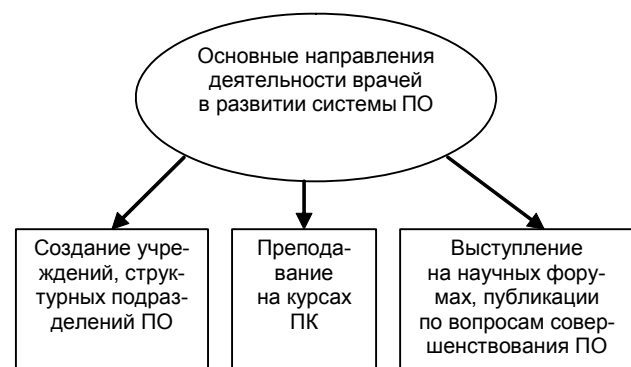


Рис. 1. Основные направления деятельности врачей Беларуси в развитии системы последипломного образования

академии открылся факультет усовершенствования врачей. Только через 73 года (в 1931 г.) в Беларуси появится Институт усовершенствования медицинских кадров (совр. Белорусская медицинская академия последипломного образования). Таким образом, белорусские врачи (перечисленные ниже) в процессе своей деятельности в регионах России и в Западной Европе накапливали опыт и готовили основу для открытия в республике собственного учреждения ПО.

Курсы научного усовершенствования в дореволюционный период несколько отличались от современных. Не было столь жесткой регламентации по срокам и времени проведения занятий, научно-методическому обеспечению. Курсы носили достаточно демократичный и лояльный характер как для преподавателей, так и для слушателей. Чтобы попасть на курсы, было достаточно только желания врача.

Принципиальное отличие заключалось в том, что курсы, по большей части, напоминали «мастер-классы». В расписании было обозначено название предмета, имя лектора, место проведения, номер телефона для справок, периодичность (чаще всего 1 или 2 раза в неделю) и продолжительность (от месяца до полугода).

Демократичность подтверждают такие часто встречающиеся формулировки, как, например, «Не указанные в расписании курсов дни и часы будут установлены по соглашению со слушателями». В расписании многих курсов был указан размер гонорара, который слушатели должны были заплатить лектору (от 3 до 10 рублей). Так, например, вознаграждение доктора Н. И. Неменова за 6-недельный курс по рентгенологии (занятия проходили 1 раз в неделю) составляло 8 рублей. В группе — не менее 7 слушателей. Были и бесплатные курсы усовершенствования.

Первым в списке организаторов системы повышения квалификации заслуженно стоит профессор **Р. А. Лурья** (1874—1944). Врач-терапевт, гастроэнтеролог. Организатор и директор Института усовершенствования врачей в Казани с 1920 г. Инициатор создания в 1930 г. Центрального института усовершенствования врачей в Москве (был заместителем директора и возглавлял 1-ю терапевтическую кафедру). Основоположник гастроэнтерологии и системы последипломного образования врачей в СССР. Заслуженный деятель науки.

Доктор медицины **М. Ф. Цытович** (1869—1936) основал школу оториноларин-



М. Ф. Цытович

гологов. Из семьи православного священника Могилевской губернии. В 1895 г. окончил Санкт-Петербургскую военно-медицинскую академию, до 1908 г. работал военным врачом в Могилеве. Затем — приват-доцент Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. В клинике профессора Н. П. Симановского при Военно-медицинской академии преподавал на курсах для желающих усовершенствовать знания в оториноларингологии (рис. 2).



Рис. 2. Объявление в газете «Русский врач», 1909 г.

Особого внимания заслуживает деятельность профессора **С. И. Поварнина** (1870—1952), хотя он и не был медиком. С. И. Поварнин являлся крупным специалистом в области философии, логики. Родился в Брест-Литовске в семье майора И. Г. Поварнина. Профессию врача выбрали братья ученого, в том числе Константин (1877—1963) — известный психиатр. С. И. Поварнин в 1890 г. окончил историко-филологический факультет (отделение словесности) Санкт-Петербургского императорского университета. С 1904 г. — приват-доцент с правом чтения лекций. Ученик А. И. Введенского. Преподавал на курсах для подготовки учителей средних учебных заведений, в Институте живого слова, в Высшей военно-педагогической школе, читал курс логики на Государственных курсах техники речи. До 1944 г. заведовал библиотекой Государственного института для усовершенствования врачей (совр. Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования). Многие из его работ не утратили актуальности и по сей день, неоднократно переиздавались во 2-й половине XX века. Работа «Как читать книги» (1924) является одним из первых в СССР руководств по методике чтения [1].

Профессор **В. А. Анищенко** (1891—1950) заведовал клиническими курсами повышения квалификации врачей и школьных фельдшеров во Владивостоке (1924). С 1930 по 1941 г. возглавлял кафедру фармакологии Минского медицинского института (совр. Белорусский государственный медицинский университет).

Член-корреспондент АН БССР, доктор медицинских наук, профессор **Е. В. Корчиц** (1880—1950). В годы Великой Отечественной войны заведовал кафедрой общей хирургии Ташкентского института усовершенствования врачей.



Б. Я. Смулевич

Б. Я. Смулевич (1894—1981), специалист в области социальной гигиены, санитарной статистики и демографии. Кандидат экономических наук (1935), доктор медицинских наук (1956). С 1923 по 1928 г. — доцент кафедры социальной гигиены медицинского факультета БГУ, одновременно заведовал лечебным отделом НКЗ БССР (1925). Член коллегии НКЗ БССР, член медицинской секции Института белорусской культуры. Сочетал педагогическую и практическую работу с научной деятельностью. Исследовал влияние социальных факторов на здоровье населения. В 1928 г. под его руководством впервые в СССР была изучена общая заболеваемость с установлением интенсивных показателей в возрастно-половых группах и по группам болезней. Результатом работы стал его знаковый для организаторов здравоохранения труд «Заболеваемость и смертность населения городов и местечек БССР» (1928) [2]. Член коллегии ЦУНХУ Госплана СССР и начальник сектора социальной статистики, куда входили статистика населения, здравоохранения, культуры, науки, коммунального хозяйства и преступности. Некоторое время работал ассистентом кафедры организации здравоохранения Центрального института усовершенствования врачей, но в 1952 г., когда раскручивалось «дело врачей», был уволен как не имеющий медицинского образования. С 1953 по 1963 г. работал в Институте им. Н. А. Семашко. Преподавал на Московских международных курсах организаторов здравоохранения, которые регулярно функционировали с 1963 г. в Центральном институте усовершенствования врачей (совр. Российская медицинская академия последипломного образования). Для этих курсов Б. Я. Смулевич написал и издал учебно-методическое пособие [3, 4].

Высококвалифицированных белорусских ученых и врачей приглашали читать лекций не только в России, но и за рубежом. В 1928 г. ассистент медицинского факультета БГУ **Р. Е. Гинзбург** (1889—1946) читала в

Германии спецкурс по болезням крови [5]. Позже она станет одной из основателей Белорусского института переливания крови, возглавит его (1933—1936), получит звание доктора медицинских наук, профессора (1939).

Академик АН БССР, заведующий кафедрой госпитальной терапии Минского медицинского института **Ф. О. Гаусман** (1868—1944) благодаря его фундаментальным исследованиям в области гастроэнтерологии имел репутацию ученого европейского уровня. Большой клинический опыт и талант исследователя, знание мировой литературы позволили Ф. О. Гаусману успешно работать во многих отраслях терапии. Он является автором более 130 научных публикаций, в том числе 3 монографий. Его работы издавали в Минске, Москве, Берлине. Ф. О. Гаусмана неоднократно приглашали читать лекции в университеты Советского Союза и за границу. С 1930 по 1933 г. преподавал на курсах усовершенствования врачей Карлсбада, Кисингена, Кенигсберга, Франкфурта и Берлина. На международных курсах усовершенствования врачей в Карлсбаде читал лекции на немецком языке. За 12-летнюю историю существования курсов здесь впервые выступал представитель советской медицинской науки! [6].

В своих публикациях врачи и ученые выдвигали конкретные предложения по совершенствованию системы последипломного образования, эти вопросы поднимали на съездах врачей и заседаниях врачебных обществ, в периодической печати. В 1908 г. на I съезде врачей Минской губернии с объемным, глубоким и содержательным докладом «О научных командировках врачей» выступил ординатор губернской земской больницы **О. О. Федорович** [7]. Эта тема вызвала неподдельный интерес у аудитории — в прениях высказались четыре врача: Комоцкий, Козубовский, Яновский и Балковец [8].

Выступая на III съезде врачей Минской губернии в 1914 г. **А. К. Янушевич**, земский врач Слуцка, отметил: «Я был и остаюсь убежденным сторонником поездок на повторительные курсы не только врачей, но и акушеров и фельдшеров. Нам необходимо время от времени освежать и пополнять знания. При такой постановке дела мы в состоянии будем успевать за наукой и совершенствоваться, а следовательно, и работа наша станет успешнее и продуктивнее на пользу страждущих» [9].

Ученые и врачи Беларуси внимательно изучали зарубежный опыт организации усовершенствования врачей (содержание, методология, продолжительность). Так, заведующий кафедрой факультетской хирургии БГУ профессор **С. М. Рубашов** обращал внимание научно-педагогических работников республики на организацию подобных курсов в Западной Европе и Америке, продолжительность которых составляла от 3—4 нед до 1—5 лет [10]. В учебные планы, помимо дисциплин по специальности, входили и такие предметы, как страхование, история медицины и др. Внимание С. М. Рубашова привлекли курсы усовершенствования по общественному здравоохранению в Эдинбургском университете

(Шотландия). Учебная программа, рассчитанная на 2 года, включала в себя следующие разделы:

1. Бактериология, паразитология и медицинская энтомология.
2. Химия и физика.
3. Метеорология и климатология.
4. Основы общественного здравоохранения.
5. Эпидемиология и статистика движения народонаселения.
6. Санитарные законы и администрация.
7. Туберкулез.

С. М. Рубашов настоятельно призывал использовать лучшее из зарубежного опыта в последипломной подготовке врачей, создавая нечто подобное и у нас.

Доктор медицинских наук, профессор, директор института охраны труда при НКТ БССР (1930—1931) **С. Р. Дихтяр** подготовил публикации по вопросам развития последипломного образования, что было по заслугам отмечено медицинской общественностью [11].

Таким образом, в основе современной системы ПО не только Беларуси, но и стран СНГ, Западной Европы, лежит база, заложенная в том числе и нашими земляками — врачами и учеными. Непрерывное медицин-

ское образование, прогрессируя, совершенствуясь и динамично развиваясь, вносит достойный вклад в дело охраны здоровья населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поварнин С. И. Как читать книги.— ПЛ., 1924, 1978.
2. Смулевич Б. Я. Заболеваемость и смертность населения городов и местечек БССР.— Минск, 1928.
3. Смулевич Б. Я. Буржуазная и социалистическая политика здравоохранения.— М., 1970.
4. Смулевич Б. Я. Проблема социального и биологического в исследовании социологических проблем здоровья и воспроизводства населения.— М., 1968.
5. Национальный архив Республики Беларусь. Ф. 42. Оп. 1, ед. хр. 1870, л. 30.
6. Национальный архив Республики Беларусь. Ф. 218. Оп. 1, д. 330, л. 26.
7. Кульпанович, О.А. Благотворительность в медицине Беларуси (XVI—XXI вв.).— Минск, 2006.
8. Труды I съезда врачей Минской губернии 22—25 января 1908 г.— Минск, 1908.— С. 327—328.
9. Труды III съезда врачей Минской губернии 9—12 января 1914 г.— Минск, 1914.
10. Пути развития высшего медицинского образования.— Минск, 1929.
11. К вопросу о научном усовершенствовании участкового врача // Бел. мед. думка.— 1925.— Т. 2., № 3.— С. 77—80.

Поступила 14.06.10.

Медицинская литература России

- Расмуссен Т. Е., Клауз Л. В., Тоннесен Б. Г. **Руководство по ангиологии и флебологии.**— М., 2010.
- Ремизов А. Н., Максина А. Г., Потапенко А. Я. **Учебник по медицинской и биологической физике: Учебник для вузов.**— М., 2010.
- Розенштиль С. Ф., Лэнд М. Ф., Фуджимото Ю. **Ортопедическое лечение несъемными протезами.**— М., 2010.
- Романчишен А. Ф. **Хирургия щитовидной и околощитовидной желез.**— СПб., 2009.
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии /** Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинской.— М., 2009.
- У Вэй Синь. **Большая энциклопедия китайской медицины.**— М., 2009.
- Фармакология: Руководство к лабораторным занятиям: Учеб. пособие для вузов /** Под ред. Д. А. Харкевича.— М., 2010.
- Филатова С. В. **Лечение заболеваний суставов: Причины, симптомы, диагностика.**— М., 2009.
- Фишер У., Баум Ф., Люфтнер-Нагель С. **Заболевания молочных желез.**— М., 2009.
- Флейшман А. Н. **Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: Нелинейные феномены в клинической практике.**— Новосибирск, 2009.
- Хамм К. В., Виллемс Ш. **ЭКГ.**— М., 2010.
- Химиотерапия злокачественных новообразований /** Под ред. Э. Чу, В. Де Виты-мл.— М., 2009.
- Храмова Е. Ю. **Заболевания эндокринной системы.**— М., 2010.
- Шабалов Н. П. **Неонатология: В 2т.: Т. 1: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2009.
- Шапиро Н. А., Батороев Ю. К., Кислицина Л. Ю. **Цитологическая диагностика опухолей мягких тканей: Цветной атлас: Т. 5.**— М., Иркутск, 2009.
- Шаповалов В. М., Хомянец В. В., Михайлов С. В. **Основы внутреннего остеосинтеза.**— М., 2009.
- Шенцлер Н., Коппенваллнер К. **Диагностический справочник в схемах и таблицах: Универсальный диагностический справочник: Простая и быстрая самодиагностика в схемах и таблицах.**— М., 2009.



ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ КАТЬКО (к 70-летию со дня рождения)



Исполнилось 70 лет известному ученому, одному из ведущих детских хирургов Республики Беларусь, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Александровичу Катко.

В. А. Катко родился в дер. Межница Червенского района Минской области в семье сельского учителя. В 1956 г. окончил среднюю школу, в 1962 г. — Минский медицинский институт. Работал заведующим Короватичским сельским врачебным участком Речицкого района Гомельской области, ординатором хирургического отделения Гомельской областной больницы, заведующим хирургическим отделением Ельской районной больницы. Стремление к научной деятельности и повышению профессионализма побудило В. А. Катко поступить в аспирантуру (1965—1968) при 1-й кафедре госпитальной хирургии МГМИ, которую возглавлял талантливый хирург доцент И. М. Стельмашонок. К концу аспирантуры им была выполнена и успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Клинико-биохимические изменения у больных с ожогами пищевода и желудка уксусной кислотой».

Вся дальнейшая трудовая деятельность Владимира Александровича связана с МГМИ. В 1968 г. он зачислен на должность ассистента кафедры госпитальной хирургии по курсу детской хирургии, в 1969 г. переведен на кафедру детской хирургии, в 1982 г. утвержден в звании доцента. В 1984 г. успешно защитил в Москве докторскую диссертацию на тему «Ранняя диагностика и закрытый промывной дренаж в комплексном лечении гематогенного остеомиелита у детей» и в 1986 г. утвержден в звании профессора. В 1990 г. В. А. Катко избран заведующим кафедрой

детской хирургии МГМИ, руководителем лаборатории по изучению гомеостаза при гнойной инфекции у детей и одновременно назначен внештатным главным детским хирургом Министерства здравоохранения БССР, руководителем Центра детской хирургии на базе 1-й городской клинической больницы Минска. Кафедру Владимир Александрович возглавлял до 2002 г.

Профессор В. А. Катко — высокоэрудированный, оригинально мыслящий ученый. Научные интересы Владимира Александровича чрезвычайно широки. Они касаются гнойной хирургии, травматологии, врожденных пороков развития и колопроктологии детского возраста. Им выполнены фундаментальные научные изыскания по проблеме диагностики и лечения гнойных заболеваний костно-суставной системы в детском возрасте. Он предложил оригинальную лечебную тактику, основанную на методике закрытого промывного дренажа очага воспаления, разработал оригинальные хирургические инструменты. Научные разработки профессора В. А. Катко демонстрировались на ВДНХ СССР, БССР, отмечены медалями и дипломами. Результаты исследований В. А. Катко изложены более чем в 250 научных работах, в том числе в 4 монографиях: «Диагностика и лечение инвагинации кишечника у детей» (2006), «Гематогенный остеомиелит» (2007), «Диагностика и лечение закрытых поврежденных селезенки у детей» (2009, в соавторстве), «Непроходимость кишечника у детей» (2010). Им издано учебное пособие «Детская хирургия» (2005, 2009). Он является автором 5 изобретений и 25 рационализаторских предложений. О высоком творческом потенциале и научной активности Владимира Александровича свидетельствует тот факт, что с 1970 по 2010 г. им сделано свыше 100 докладов на научных форумах в Беларуси, в республиках Советского Союза и странах СНГ.

В. А. Катко — хирург высшей категории, постоянно работающий над совершенствованием техники хирургических вмешательств и освоением новых методов оперативного лечения. Владимир Александрович — мудрый, принципиальный руководитель и опытный воспитатель. Особое внимание он уделяет подготовке научно-педагогических кадров. Много сил и энергии отдано им на создание сплоченного творческого коллектива кафедры. Под руководством профессора В. А. Катко защищены 14 диссертаций, из них 4 — на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Две кандидатские диссертации защищены иностранными гражданами (Ливан, Непал).

Под руководством Владимира Александровича преобразился Центр детской хирургии. Он сумел привлечь иностранные инвестиции и добиться больших успехов в реконструкции и современном оснащении отделений центра.

Профессор В. А. Катко — член редакционного совета российского журнала «Детская хирургия», специализированного Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «Детская хирургия» в Белорусском государственном медицинском университете. С 1990 по 2002 г. он являлся членом экспертного совета ВАК по хирургии.

Владимир Александрович — талантливый педагог. Его лекции отличаются глубоким содержанием, современными научными данными, практической направленностью, увлекательной формой изложения и доступностью восприятия, всегда вызывают живой интерес у студентов и врачей. Большое внимание В. А. Катко уделяет организации и усовершенствованию учебного процесса. Под его руководством разработаны программы по детской хирургии, изданы учебно-методические материалы, учебные пособия для студентов.

Большой вклад юбиляра в развитие детской хирургии в Республике Беларусь, плодотворная научная и педагогическая деятельность, высокая эрудиция, свободное ориентирование в достижениях отечественной и зарубежной медицинской науки, добросовестность в работе, скромность, порядочность и демократизмнискали Владимиру Александровичу заслуженный авторитет, уважение коллег и благодарности его учеников. Владимир Александрович награжден знаком «Отличник здравоохранения», почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, БГМУ.

В настоящее время Владимир Александрович продолжает работать профессором на кафедре детской хирургии БГМУ, вносит значительный вклад в развитие детской хирургии республики, его опыт, знания и педагогическое мастерство перенимают студенты и врачи молодого поколения. Он по-прежнему полон энергии, замыслов и творческих планов.

Ректорат и коллектив кафедры детской хирургии Белорусского государственного медицинского университета сердечно поздравляют Владимира Александровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, активного долголетия, оптимизма, благополучия и дальнейших творческих успехов.

ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ О ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ

Уважаемые специалисты!

Согласно положениям ст. 11 Закона Республики Беларусь №161-3 от 20.06.2006 «О лекарственных средствах» в обязанности медицинских и фармацевтических работников входит предоставление информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства. Порядок предоставления информации о выявленных побочных реакциях определен в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 52 от 20.03.2008 «Об утверждении инструкции о порядке предоставления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства».

Следует сообщать о случаях, когда Вами выявлены:

- серьезные побочные реакции, которые привели к смерти пациента, к состоянию, представляющему угрозу для жизни, или состоянию, потребовавшему госпитализации; к стойким либо выраженным ограничениям жизнеспособности (инвалидности); к врожденной аномалии (пороку развития); потребовали медицинского вмешательства для предотвращения развития вышеуказанных состояний;
- неожиданные побочные реакции, характер или тяжесть которых не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве, указанной в инструкции по медицинскому применению и/или листке-вкладыше или программе (протоколе) клинических испытаний;
- побочные реакции, причиной которых подозревается применение некачественного лекарственного средства;
- отсутствие у лекарственного средства ожидаемой терапевтической эффективности;
- развитие антибиотикорезистентности (при наличии подтверждающих результатов бактериологического исследования).

Ваша помощь в выявлении и сообщении о побочных реакциях очень важна для:

- оптимизации лекарственной терапии путем применения и сохранения на фармацевтическом рынке лекарственных средств с положительным соотношением риск—польза;
- повышения безопасности фармакотерапии в целом и для каждого пациента в отдельности;
- разработки необходимых регуляторных мер (изменение рекомендаций по применению, ограничению применения, приостановка либо отзыв с рынка и др.) в отношении лекарственных средств с необоснованным риском неблагоприятных исходов.

Для снижения риска развития побочных реакций необходимо:

внимательно изучить инструкцию по медицинскому применению (раздел показаний, противопоказаний, предостережений, режима дозирования, взаимодействий, фармакокинетических свойств и др.);

- провести тщательную оценку анамнеза пациента, включая как аллергический анамнез, так и наличие нарушений функции печени или почек либо сопутствующей патологии (например, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет и др.), которые могут повлиять на фармакокинетические свойства лекарственного средства;
- учитывать возраст и состояние пациента (пожилые пациенты, дети, беременные и кормящие женщины) с точки зрения наличия возрастных функциональных и иных изменений (отличий);
- уточнить у пациента, какие иные лекарственные средства, БАДы к пище, растительные препараты он уже принимает, и оценить риск возможного взаимодействия с каждым из них;
- проинструктировать пациента о необходимости неукоснительного соблюдения правил приема и хранения лекарственного средства, а также обязательного обращения к врачу при развитии нежелательных побочных реакций.

*Форма извещения размещена на сайте Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении www.rceth.by
Сведения о побочных реакциях направляются в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении по почте (220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а),
факсу (8-017 299 53 58; 8-017 299 93 60) или e-mail: rcpl@rceth.by*

*Если у Вас нет формы извещения, позвоните по телефону 8-017 299 93 60,
Вам будет предоставлено необходимое количество экземпляров.*