ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
HEALTHCARE

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№ 8/2018

Журнал награжден Почетной Грамотой Верховного Совета БССР (1974)

Победитель VIII Национального конкурса «Золотая Литера» в номинации «Лучшее специализированное, отраслевое издание» (2012)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Главный редактор Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

А. В. БЕЛЕЦКИЙ
М. В.БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ
С. ВЕКСНЕР (США)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ
А. В. ВОРОБЕЙ
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ
Г. Л. ГУРЕВИЧ
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)
Л. ДУБУСКИ (США)
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)
И. А. КАРПОВ
М. К. КЕВРА
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)
С. А. КРАСНЫЙ
А. И. КУБАРКО
В. А. МАЛАШКО
М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
Т. В. МОХОРТ
А. Г. МРОЧЕК
Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. Б. СМЫЧЕК
Н. Ф. СОРОКА
В. И. ТЕРНОВ
Л. П. ТИТОВ
Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)
А. В. ШОТТ

Зам. гл. редактора
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

И. В. БАРАНОВ
Н. И. БОЯРСКАЯ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО
Ю. Н. ДЕРКАЧ
А. Д. ЖИЛИН
Н. П. ЖУКОВА
И. Г. ЛОСИЦКИЙ
А. Н. ЛЫЗИКОВ
С. С. МАЛЫШКО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)
Д. Л. ПИНЕВИЧ
А. В. СИКОРСКИЙ
В. А. СНЕЖИЦКИЙ
А. А. СТРИЖАК
А. В. СУКАЛО
О. Г. СУКОНКО
Р. А. ЧАСНОЙТЬ
В. Д. ШИЛО
А. Т. ЩАСТНЫЙ

© Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение», 2018

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
HEALTHCARE

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 8/2018

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

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

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

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

Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

A. V. BELETSKY
M. V. BUHLER (Germany)
I. V. VASILEVSKIY
S. VEKSNER (USA)
I. D. VOLOTOVSKIY
A. V. VARABEI
G. I. GERASIMOVICH
G. L. GUREVICH
I. I. DEDOV (Russia)
L. DUBUSKE (USA)
V. V. EVSTIGNEEV
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)
I. A. KARPOV
M. K. KEVRA
V. N. KOVALENKO (Ukraine)
S. A. KRASNY
A. I. KUBARKO
V. A.MALASHKO
M. I. MIKHAYLOV (Russia)
D. A. MOROZOV (Russia)
T. V. MOKHORT
A. G. MROCHEK
E. L. NASONOV (Russia)
V. I. POKROVSKIY (Russia)
J. PFEIFER (Austria)
E. I. SLOBOZHANINA
V. B. SMYCHOK
N. F. SOROKA
V. I. TERNOV
L. P. TITOV
E. D. CHERSTVY
A. G. CHUCHALIN (Russia)
A. V. SHOTT

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

I. V. BARANOV
N. I. BOYARSKAYA
M. A. GERASIMENKO
J. N. DERKACH
A. D. ZHILIN
N. P. ZHUKOVA
I. G. LOSITSKIY
A. N. LYZIKOV
S. S. MALYSHKO
V. P. MIKHAYLOVSKIY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
D. L. PINEVICH
A. V. SIKORSKIY
V. A. SNEZHITSKIY
A. A. STRIZHAK
A. V. SUKALO
O. G. SUKONKO
R. A. CHASNOYT
V. D. SHILO
A. T. SHCHASTNY

© Journal Healthcare Editorial Institution, 2018

Дорогие коллеги!

За последние сто лет в СССР и постсоветских странах при значительных достижениях в ряде точных и технических наук не было ни одного лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине (И. П. Павлов — в 1904 г). В чем проблемы и где их корни? Недостаточное финансирование? Но есть причины, которые начали действовать еще в 1940-е гг., — грубое, властное вмешательство в науку тогдашних руководителей государства.

До Великой Отечественной войны медико-биологические науки в СССР находились в основном на мировом уровне, некоторые даже в числе лидеров: ботаника и селекция (Н. И. Вавилов), физиология (И. П. Павлов, Л. А. Орбели), патология (Н. Н. Аничков, А. Д. Сперанский), вирусология (Л. А. Зильбер), паразитология (Е. Н. Павловский). Первый тяжелый удар по науке нанесен в 1948 г. политическими лидерами (А. А. Жданов и др.), псевдоучеными (Т. Д. Лысенко, И. И. Презент и др.) и конформистами (К. М. Быков и др.). Разгромлены генетика, часть отраслей общей биологии и физиологии, что немедленно сказалось на медицинских науках. Подавлялось все, что не укладывалось в официально насаждавшиеся по идеологическим соображениям доктрины «нервизма» и «кортико-висцеральной патологии»: в организме почти все подчиняется и регулируется корой головного мозга и высшими центрами, остальное — вторично и малосущественно. Доказательством служили цитаты классиков марксизма-ленинизма и вырванные из контекста выдержки из трудов И. П. Павлова.

Одновременно с первым второй сокрушительный удар по науке нанесла кампания по «борьбе с низкопоклонством перед Западом» и выискиванию «приоритетов отечественной науки» там, где их не было. Сознательно очернялось и дезавуировалось многое, что рождала мировая наука и практика. Чтобы показать высокий уровень советской науки, достижениями представлялись даже те открытия, которые были сделаны за рубежом и затем повторены в СССР. Это получило широкое распространение в медицине, особенно в диссертациях, которые выполнялись по шаблону, часто без учета современных научных и методических требований. Большой вред нанесли расплодившиеся демагоги от науки — недоучки и карьеристы, вольно обращавшиеся с научными фактами и делавшие сомнительные заключения. Самые известные — Т. Д. Лысенко, О. Б. Лепешинская, Г. М. Бошьян, их «открытия» квалифицировались как фундаментальные и эпохальные.

До 1950-х гг. научная элита формировалась исключительно по реальным заслугам, профессиональному опыту и авторитету среди известных ученых. Затем ситуация изменилась, усилилось агрессивное вмешательство партийных органов. Для избрания не только в АМН СССР, но и на кафедру вуза, даже крупным ученым, требовалось утверждение парткома. Роль ученых советов стала формальной, научной общественности — нулевой. Уровень научных кадров начал снижаться, в лидеры нередко выходили те, кто сделал карьеру на партийно-комсомольской или общественной работе, лица без соответствующих данных, но с «опытом руководства».

За «железным занавесом» почти ничего не было известно о научных достижениях за границей. Профессиональные контакты прекратились, редкие командировки были малоценными из-за незнания иностранных языков тех, кому такие поездки разрешались. Монографии и руководства зарубежных авторов на русский язык не переводились или издавались мизерным тиражом.

Концентрация административной, научной, учебной, аттестационной, издательской власти в одних руках была обычным явлением. Возможности для проведения научных исследований, публикаций, получения званий и официальный рейтинг зачастую определялись не подлинными заслугами, а соответствующей должностью. Централизация руководства и административная вертикаль подавляли все, что не соответствовало мнению лидера головного учреждения, часто несменяемого десятилетиями, который вместе с должностью получал право на монополию в решении всех вопросов. Наука не могла плодотворно развиваться в условиях отсутствия инициативы, свободы выражения мысли и конкуренции (Ю. Н. Штейнгардт, 2015).

Эти обстоятельства, а не только ограниченное финансирование, лежат в основе хронического «недомогания» отечественной медицинской науки. На реабилитацию ушли многие годы, однако потери методологического характера не восполнены до сих пор. Бесспорно, успехи есть, но достигнуты они за счет использования прежде всего импортных технологий. «Оглядываться назад следует ради извлечения уроков из прошлых ошибок и пользы из дорого купленного опыта» (Дж. Вашингтон).

С уважением,
профессор *Ю. К. Абаев*

Содержание

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Сидентопф Я.-П., Нагель М. Оказание помощи беременным, потребляющим психоактивные вещества, в Берлине 5

Клиническая медицина

Дмитриева М. В., Летковская Т. А., Чиж К. А., Брагина З. Н. Клинико-морфологическая характеристика волчаночного гломерулонефрита с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках почек 11

Лекции и обзоры

Кевра М. К., Сиденко В. М. ВИЧ-инфекция и антиретровирусные средства. Часть 2 18

Хмара И. М. Сахарный диабет и венозные тромбозы 30

Пашинская Е. С., Побяржин В. В., Семенов В. М. Токсоплазмоз как одна из актуальных проблем современной медицины 39

Сокровища медицинской мысли

Ученый не от мира сего 46

Герман фон Гельмгольц. Мышление в медицине 47

Дискуссии

Абаев Ю. К. Триумф медицинских технологий и врачебное мышление 53

Срочные публикации

Шалькевич Л. В., Остроушко Д. В., Алейникова О. В., Тырсин А. Н., Исайкина Я. И., Яковлев А. Н., Тришина Ю. В. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на моторные функции и умственно-речевое развитие у детей с детским церебральным параличом 62

Деловая информация

Дайджест медицинской литературы 68

Наши интервью

Врач общей практики: международный опыт 69

Юбилеи

Лариса Григорьевна Кожарская (к 80-летию со дня рождения) 78

Людмила Михайловна Беляева (к 70-летию со дня рождения) 79

Contents

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Siedentopf Y.-P., Nagel M. Rendering assistance to Berlin pregnant drug-abusers

Clinical Medicine

Dmitrieva M. V., Letkovskaya T. A., Chyzh K. A., Bragina Z. N. Clinical and morphological characteristic of lupus glomerulonephritis with glomerular extracapillary proliferation

Lectures and Reviews

Kevra M. K., Sidzenka V. M. HIV infection and antiretroviral agents. Part II

Khmara I. M. Diabetes mellitus and venous thrombosis

Pashinskaya E. S., Pobyarzhin V. V., Semenov V. M. Toxoplasmosis as one of the topical problems of modern medicine

Treasury of Medical Thoughts

Scientist having his head in the clouds

Herman von Helmholtz. Medical way of thinking

Discussions

Abayev Yu. K. Triumph of medical technologies and medical way of thinking

Urgent Publications

Shalkevich L. V., Ostroushko D. V., Aleynikova O. V. Tyrsin A. N., Isaykina Ya. I., Yakovlev A. N., Trishina Yu. V. Effects of mesenchymal stem cells on motor functions and mental-speech development in children with infantile cerebral palsy

Business Information

Digest of Medical Publications

Our Interviews

Practitioner: international experience

Anniversaries

Larisa G. Kozharskaya (to the 80th anniversary)

Lyudmila M. Belyaeva (to the 70th anniversary)

Я.-П. СИДЕНТОПФ, М. НАГЕЛЬ

ОКАЗАНИЕ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ, ПОТРЕБЛЯЮЩИМ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, В БЕРЛИНЕ

Перинатальный центр Университетского медицинского комплекса «Шарите»,
Берлин, Германия (Charite — Universitatsmedizin Berlin)

Показан опыт ведения беременности у женщин, имеющих зависимость от психоактивных веществ, на примере работы перинатального центра Университетского медицинского комплекса «Шарите» (Берлин, Германия).
Ключевые слова: *психоактивные вещества, беременность, перинатальный центр.*

The authors' experience of managing pregnancy in women dependent on psychoactive substances is shown on an example of the Perinatal Center of the University Medical Complex «Charite» (Berlin, Germany).
Key words: *psychoactive substances, pregnancy, perinatal center.*

HEALTHCARE. 2018; 8: 5—10.
RENDERING ASSISTANCE TO BERLIN PREGNANT DRUG-ABUSERS
Y.-P. Siedentopf, M. Nagel

Границы между употреблением психоактивных веществ, злоупотреблением ими и зависимостью от них размыты. Потенциально прием таких веществ, особенно многократный, может привести к развитию зависимости. Психоактивные вещества влияют на метаболизм мозга, а многократное или регулярное их употребление делает эти изменения устойчивыми. С 1957 г. зависимость от психоактивных веществ, а с 1969 г. и злоупотребление ими (причем не важно — легальными или нелегальными) ВОЗ определяет как хронические заболевания [1]. Как и в случае с другими хроническими заболеваниями, беременная женщина с зависимостью от психоактивных веществ нуждается в специальном медицинском уходе и лечении, основанном на тесном сотрудничестве между специалистами в области наркологии, акушерства и гинекологии.

Статистические данные о количестве зависимых от психоактивных веществ в Германии

По данным федерального министерства здравоохранения Германии, в 2015 г. в стране проживало 1,8 млн человек с зависимостью от алкоголя и 2,3 млн — с зависимостью от медикаментов, около 600 000 людей имели проблемное употребление марихуаны и других нелегальных наркотиков [2, 3]. В 2017 г. министерство опубликовало данные, согласно которым 2,65 млн детей в Германии живут в семьях, столкнувшихся с проблемами зависимости от психоактивных веществ; до 60 000 — в семьях, где отмечено употребление нелегальных наркотиков. Однако эти данные не учитывают скрытых, незарегистрированных случаев, которых гораздо больше [4].

В Берлине насчитывается около 200 000 человек, злоупотребляющих алкоголем или имеющих алкогольную зависимость; около 135 000 человек наркозависимы и около 165 000 активно потребляют нелегальные наркотики, из которых примерно 8000—10 000 зависимы от опиатов, при этом около 5000 из них получают заместительную терапию.

Точно неизвестно, сколько детей рождается каждый год в Берлине от женщин, употребляющих психоактивные вещества или имеющих зависимость от них, а также сколько детей живут в семьях, где родители (или один из родителей) имеют пристрастие к наркотикам. Расчеты, сделанные на основании статистики в сфере оказания наркологической помощи в Берлине и по ФРГ в целом, показывают, что в Берлине количество детей и подростков с наркоманией, составляет порядка 50 000 человек [5], однако количество незарегистрированных случаев велико.

Перинатальный центр Университетского медицинского комплекса «Шарите»

Единственным центром, специализирующимся на лечении беременных, употребляющих психоактивные вещества, в Берлине и ближайших районах, является амбулаторное отделение для лечения инфекционных заболеваний и наркозависимости в период беременности в перинатальном центре Университетского медицинского комплекса «Шарите» (далее — амбулаторное отделение) (Кампус клиники им. Вирхова). Здесь ежегодно рожают 50—60 женщин, употребляющих психоактивные вещества. Подобные центры также имеются в Мюнхене и Гамбурге, но берлинское амбулаторное отделение является крупнейшим специализированным учреждением Германии [6].

С начала 2000 до конца 2014 г. перинатальным центром собраны данные о 680 беременных, употреблявших психоактивные вещества. Из них 25 (4%) женщин злоупотребляли алкоголем или имели алкогольную зависимость; 37 (5,5%) — зависимость от марихуаны; 529 (78%) — от опиатов, в большинстве случаев употребляемых в комбинации с другими наркотическими средствами. Кроме того, 39 (6%) женщин были инфицированы ВИЧ, у 21% выявлен активный гепатит С. Всего в год в амбулаторном отделении наблюдалось около 60 ВИЧ-инфицированных женщин в период беременности, родов и во время послеродового периода. Однако эти данные не отражают полной ситуации по беременным наркозависимым женщинам по Берлину, но она прослеживается через историю амбулаторного отделения.

Уже в 1970-е годы в университетской гинекологической клинике на Пулсштрассе в Западном Берлине в отделении психосоматических расстройств проводилось лечение зависимых от опиатов беременных женщин с применением метадона. Цель лечения — минимизация рисков для будущего ребенка при колебании дозы героина или абстиненции, наступившей из-за отсутствия доступа к наркотикам [7, 8]. Таким образом, заместительная терапия для зависимых от опиатов пациентов проводилась задолго до открытия специализированных отделений в Берлине в 1990 г.

В 1987 г. в связи с увеличением числа ВИЧ-инфицированных среди беременных наркозависимых женщин было открыто амбулаторное отделение для оказания родовой, инфекционной и психосоциальной помощи, а также сопровождения и лечения ВИЧ-инфицированных беременных, употребляющих и не употребляющих психоактивные вещества. Тогда же уход за ВИЧ-отрицательными наркозависимыми беременными был исключен из профиля психосоматических заболеваний и начал осуществляться в форме амбулаторного наблюдения.

При таком подходе в процессе лечения профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку вышла на первый план, а наркозависимость учитывалась лишь из-за большой распространенности среди ВИЧ-инфицированных женщин и исключительно в контексте имеющегося высокого риска инфицирования женщин, употребляющих инъекционные наркотики.

Только с введением контролируемой заместительной терапии у беременных, употребляющих наркотики, в том числе внутривенно, появилась возможность получать медицинскую помощь в амбулаторном отделении.

Планирование семьи и контрацепция

Употребление наркотиков и/или проведение заместительной терапии не исключают желания иметь детей либо возникновения незапланированной беременности. Употребление психоактивных веществ, плохое питание и неупорядоченный образ жизни часто приводят к нарушению регулярного менструального цикла. У женщин, которые получают заместительную терапию, со временем менструальный цикл восстанавливается [9, 10], но даже при отсутствии менструации возможны овуляция и наступление беременности. Если беременность не является желанной, то женщине подбирают адекватную контрацепцию и впоследствии организуют регулярный доступ к контрацептивам.

Если у женщины, употребляющей психоактивные вещества, возникло желание родить ребенка, то в ходе планирования семьи следует в рамках предоставления заместительной терапии, гинекологического и психосоциального консультирования объяснить, что ей нужно сделать до наступления беременности, чтобы в этот период снизить риски для себя и ребенка.

В случае возникновения нежелательной беременности с пациенткой обсуждают все возможные варианты — начиная от прерывания беременности (в соответствии с правовыми нормами) и заканчивая передачей ребенка на усыновление.

Сопровождение беременности

У беременной, употребляющей психоактивные вещества или имеющей зависимость от них, существует повышенный риск выкидыша и преждевременных родов. Кроме того, при употреблении некоторых психоактивных веществ, в частности никотина, марихуаны и этанола (в алкогольных напитках), существенно возрастает риск появления пороков и нарушений развития у ребенка.

Регулярные профилактические осмотры беременных и рекомендуемые ультразвуковые исследования на 13-й, 22-й и 36-й неделе беременности помогают на раннем этапе диагностировать сопутствующие заболевания и инфекции, выбрать оптимальный комплекс мер, позволяющих существенно снизить риски при беременности. В Германии этот комплекс регулируется Руководством по беременности и родам [11].

Проведение теста на ВИЧ в ходе беременности является хорошим способом профилактики инфекции, поэтому в Германии он рекомендован, но не обязателен при беременности [11]. В соответствии с действующими Германо-австрийскими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции у беременных, при достаточно раннем выявлении ВИЧ риск передачи инфекции от матери ребенку можно снизить до 2% [12, 13].

В Германии гепатитом С инфицировано 60—80% потребителей инъекционных наркотиков. Около 60% из них имеют активную форму гепатита С с обнаружением вирусного генома. Вероятность передачи гепатита С от матери ребенку оценивается на уровне 3—5% [14, 15].

В настоящее время лечение гепатита С во время беременности не проводится. Более того, пока партнер проходит противовирусную терапию гепатита с применением рибавирина, от беременности рекомендуют воздержаться.

На сегодняшний день проведение лечения гепатита С у беременных новыми препаратами «Даклатасвир» и «Софосбувир» не рекомендовано, но, безусловно, в ближайшие годы ситуация поменяется.

Кроме того, проводятся исследования по лечению детей, заражение которых вирусом гепатита С произошло в перинатальном периоде. Детям, рожденным от женщин, имеющих наркотическую зависимость и/или инфицированных гепатитом С, сразу после родов делают прививку против гепатита В.

Консультирование в отношении рисков и снижения вреда от приема наркотических веществ

В начале лечения каждой беременной необходимо объяснить, с какими рисками для нее и плода она столкнется при приеме наркотических веществ.

Воздействие на плод таких психоактивных веществ, как алкоголь, опиаты и опиоиды, кокаин, бензодиазепины и никотин, хорошо изучено, и беременным можно предоставить подробную информацию об этом. Что касается марихуаны, амфетаминов и, особенно, синтетических наркотиков неизвестного состава, имеющаяся информация не столь однозначна. Кроме того, угрозу для ребенка представляют добавки, которые используют для разбавления и изготовления наркотических веществ. Трудно предсказать последствия, которые может иметь употребление различных комбинаций таких веществ. Например, получены результаты экспериментов на животных, которые показали, что при использовании алкоголя и марихуаны у плода беременной самки замедляется рост головного мозга [16, 17].

Довольно часто при всестороннем информировании о рисках, связанных с употреблением, беременные женщины, употребляющие наркотики эпизодически (например, в клубе) и разово (в дополнение к «основному наркотику» или заместительной терапии), могут выработать для себя менее рискованные схемы.

Безусловно, при употреблении веществ (например, алкоголь и кокаин), которые могут вызывать врожденные пороки развития, особенно важно полностью избегать или сокращать злоупотребление или неконтролируемое употребление нелегальных наркотиков через снижение дозы и назначение контролируемых препаратов в виде заместительной терапии в рамках наркологической помощи [18, 19]. Наряду с этим необходимо заменить внутривенное введение на оральное употребление контролируемой дозы в регулируемых условиях. В этих случаях особенно важны меры по снижению вреда, обеспечивающие условия для более безопасного употребления (например, выдавая стерильные шприцы) [20].

Наряду с указанными выше рисками для нормального внутриутробного развития, нельзя недооценивать риски, возникающие при резком отказе от наркотических средств, прежде

всего от опиатов и бензодиазепинов. Еще в XX в. были зарегистрированы случаи преждевременных родов и внутриутробной смерти плода из-за резкого отказа беременных женщин от приема опиатов [21]. ВОЗ рекомендует назначать беременным женщинам с опиатной зависимостью заместительную терапию, называя ее терапией выбора. В данном случае решающим моментом является предотвращение острых симптомов, возникающих при отмене и проведении терапии пероральными опиатами или опиоидами длительного действия. Международный опыт заместительной терапии во время беременности связан в основном с назначением метадона-рацемата и левометадона [22]. В ходе проспективных исследований и ретроспективного анализа установлено, что при заместительной терапии могут применяться бупренорфин и морфин замедленного высвобождения [23—28]. Такая терапия позволяет избежать во время беременности использования синтетических наркотиков вместо опиатов, употребления нелегальных опиатов и опиоидов длительного действия и недостаточной дозы из-за трудностей с поставками [29].

Любая женщина, которая считает, что алкоголь не приносит вреда, потенциально создает опасные условия для будущего эмбриона. В момент оплодотворения действует принцип «все или ничего», поэтому из-за употребления алкоголя матерью эмбрион, которому всего несколько недель, может страдать от тяжелых врожденных дефектов [30, 31]. Угрозы для эмбриона и плода связаны не с видом алкоголя, а с количеством потребляемого этанола. При ежедневном приеме 4 единиц алкоголя в неделю возникает фетальный алкогольный синдром плода или фетальный алкогольный спектр нарушений. Тем не менее и редкое употребление алкоголя может привести к нарушениям, в частности развития мозга, которые впервые проявятся лишь в детском или подростковом возрасте, когда станет заметно, что ребенок не может контролировать свои действия и имеет трудности в обучении. Согласно последним рекомендациям британского Департамента здравоохранения (январь 2016 г.), необходимо полное воздержание от употребления алкоголя в течение всей беременности. Однако следует также учитывать, что при алкогольной зависимости резкая абстиненция женщины, вынашивающей ребенка, может привести к тяжелому нарушению кровообращения с экстремальными пиками кровяного давления и даже к смерти.

Оказание психосоциальной помощи

Согласно правовым документам и положениям, регулирующим вопросы заместительной терапии, всем пациентам с зависимостью должна оказываться психосоциальная поддержка. ВОЗ на основе систематических обзорных исследований имеющейся литературы рекомендовала использование психосоциальных методов, так как они позволяют повысить эффективность заместительной терапии или сопутствующего лечения синдрома отмены опиатов. Психосоциальная поддержка должна предоставляться всем пациентам, но и тех, кто не пользуется этими услугами, нельзя лишать эффективного медикаментозного лечения.

Люди, которые регулярно употребляют наркотики или зависят от них, более уязвимы в социальном или медицинском плане. Употребление запрещенных веществ и связанная с ним криминализация значительно ускоряют и усиливают эти тенденции. В частности, лицам, употребляющим психоактивные вещества, которые живут с детьми или хотят завести семью, необходима психосоциальная поддержка для стабилизации их жизненной ситуации для проживания с ребенком. В задачи психосоциального сопровождения входит помощь в обучении ведению хозяйства, организации распорядка дня, установлении личных и социальных отношений, обеспечении занятости (работа/образование), организации защиты детей.

Роды и грудное вскармливание

С точки зрения перинатальной медицины, роды у женщин, употребляющих наркотические вещества, не представляют особой сложности. После выяснения риска возможного инфицирования (в частности, ВИЧ и гепатитом) достаточно проведения обычных процедур по родовспоможению. Пока нет доказательств того, что первичное кесарево сечение снижает вероятность передачи вируса от матери ребенку, но его рекомендуют проводить беременным женщинам с высокой вирусной нагрузкой [15, 16].

Если во время беременности обнаружен синдром задержки внутриутробного развития или произошли преждевременные роды, то процедуру осуществляют согласно соответствующим клиническим рекомендациям. Ввиду

усиленного восприятия боли беременными, зависимыми от опиоидов, им чаще, чем другим, во время родов требуется мощное обезболивание, в большинстве случаев оно обеспечивается посредством местной анестезии [32].

Все препараты заместительной терапии и психоактивные вещества в различных пропорциях попадают в грудное молоко и, соответственно, воздействуют на ребенка через грудное вскармливание. Некоторые вещества, такие как кокаин и марихуана, накапливаются в грудном молоке, другие обнаруживаются в нем лишь частично [33, 34].

Кормление грудью матерями, стабильно находящимися на заместительной терапии, независимо от дозы получаемого препарата, рекомендовано международными протоколами [35, 36]. Согласно оценке факторов риска, связанных с употреблением наркотиков во время беременности, считается, что грудное вскармливание возможно, если женщина употребляет одно вещество. Употребление нескольких веществ расценивается как высокорискованное.

Абстинентный синдром у новорожденных

Существуют многочисленные исследования, которые доказывают, что психоактивные вещества с высоким и быстрым потенциалом возникновения зависимости, которые мать принимает во время беременности, приводят к развитию абстиненции у новорожденного. Момент начала развития абстиненции зависит от периода полураспада опиатов, опиоидов или других наркотических веществ. Долгосрочные наблюдения показывают, что абстиненция у новорожденных от матерей, получающих заместительную терапию, как правило, начинается со 2—8-х суток жизни и длится в среднем около 2—3 нед. Комбинация различных наркотических препаратов продлевает период абстиненции и усложняет соответствующее лечение [37].

Для оценки уровня абстиненции используется шкала Лоретты Финнеган. Кроме того, применяя эту шкалу, можно выявить различные неспецифические симптомы и момент, когда необходимо начать лечение [38], а также оценить успех лечения и скорость снижения концентрации препарата. Международный стандарт предполагает стационарное лечение обстинентного синдрома новорожденных морфиновыми каплями под интенсивным медицинским наблюдением [39]. В случае появления тяжелых симптомов применяется сопутствующее лечение клонидином [40]. Согласно новым терапевтическим подходам, для лечения можно использовать бупренорфин [41].

Заключение

Таким образом, наркозависимые женщины могут беременеть, однако в отношении их детей необходимо минимизировать риски. В дополнение к максимально возможному избеганию беременной женщиной употребления эмбрионо- или фетотоксических веществ, в частности алкоголя, при беременности необходимо по выбору предоставление интенсивного сопровождения, психосоциальной поддержки и наркологического лечения или ухода. В случае зависимости от опиатов следует назначать терапию пролонгированными пероральными опиатами или опиоидами (метадон, бупренорфин, морфин замедленного высвобождения).

Контактная информация:
Сидентопф Ян-Петер — зав. амбулаторным отделением лечения инфекционных заболеваний и наркозависимости в период беременности.
Перинатальный центр Университетской больницы Шарите в Берлине (Charite — Universitatsmedizin Berlin).
13353 Berlin, Augustenburger Platz 1;
infektionsambulanz@charite.de.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Treatment and care of drug addicts: report of a study group. World Health Organ Tech. Rep. Ser. 1957; 38(131): 3—19.

2. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung 2016. Bundesministerium fur Gesundheit; 2016.

3. Matos E. Gd., Atzendorf J., Piontek D., Kraus L. Sucht. Sucht. 2016; 62(5): 271—81.

4. Moesgen D., Klein M., Thomasius R. Factsheet Kinder Suchtkranker Eltern. Bundesregierung D., ed., Berlin: Bundesministerium fur Gesundheit; 2017.

5. Senatsverwaltung fur Bildung, Wissenschaft und Forschung, Abteilung Jugend und Familie/ Landesjugendamt, Referentin fur Kinderschutz und Pravention. 2014.

6. Siedentopf J.-P., Nagel M., Jacobowski C., Buscher U. Behandlung und Betreuung von drogenabhangigen Schwangeren in Berlin. Gemeinsam erarbeitete Grundsatze der Arztekammer Berlin und der Klinik fur Geburtsmedizin der Charitl. Berliner Arzte. 2002; 12(39): 34—7.

7. Stauber M., Schwerdt M., Hollenbach B. Pregnancy, labour, and puerperium in heroin addicted women, with reference to experience and the present state of knowledge. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1982; 42(5): 345—52.

8. Weingart-Jesse B., Stauber M., Hiller K., et al. Drug substitution and withdrawal in pregnancy. Indication, side effects, acute status, monitoring and results. Gynakologe. 1991; 24(6): 322—6.

9. Schmittner J., Schroeder J. R., Epstein D. H., Preston K. L. Menstrual cycle length during methadone maintenance. Addiction. 2005; 100(6): 829—36.

10. Siedentopf J.-P., Nagel M., ed. Substitutionstherapie und (psycho-) soziale Betreuung von opiatabhangigen Schwangeren. 13 Kongress der DGS; 2004; Berlin.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (GB-A). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses uber die arztliche Betreuung wahrend der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien"). Berlin; 2016.

12. Gingelmaier A., Hollwitz B., Casteleyn S., et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999—2003. Geburtsh Frauenheilk. 2005; 65(11): 1058—63.

13. AWMF. Deutsch-Osterreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen2016. Available from: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html.

14. Kuhne A., Zimmermann R. Hepatitis C im Jahr 2014. Epidemiologisches Bulletin. 2015; 2015(30): 290.

15. Gibb D. M., Goodall R. L., Dunn D. T., et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. Lancet. 2000; 356(9233): 904—7.

16. Pembrey L., Newell M. L., Tovo P. A. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. J. Hepatol. 2005; 43(3): 515—25.

17. Hansen H. H., Krutz B., Sifringer M., et al. Cannabinoids enhance susceptibility of immature brain to ethanol neurotoxicity. Ann. Neurol. 2008; 64(1): 42—52.

18. Maas U., Kattner E., Weingart-Jesse B., et al. Infrequent neonatal opiate withdrawal following maternal methadone detoxification during pregnancy. J. Perinat. Med. 1990; 18(2): 111—8.

19. Dashe J. S., Jackson G. L., Olscher D. A., et al. Opioid detoxification in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1998; 92(5): 854—8.

20. Heudtlass J.-H. S., Heino (Hrsg.). Risiko mindern beim Drogengebrauch. 3 ed. Frankfurt am Main: Fachhochschulverlag; 2005.

21. Rementeria J. L., Nunag N. N. Narcotic withdrawal in pregnancy: stillbirth incidence with a case report. Am. J. Obstet. Gynecol. 1973; 116(8): 1152—6.

22. Jones H. E., Finnegan L. P., Kaltenbach K. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. Drugs. 2012; 72(6): 747—57.

23. Wiegand S. L., Stringer E. M., Stuebe A. M., et al. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. Obstet Gynecol. 2015; 125(2): 363—8.

24. Welle-Strand G. K., Skurtveit S., Tanum L., et al. Tapering from methadone or buprenorphine during pregnancy: maternal and neonatal outcomes in Norway 1996—2009. Eur. Addict Res. 2015; 21(5): 253—61.

25. Meyer M. C., Johnston A. M., Crocker A. M., Heil S. H. Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: a retrospective cohort study. J. Addict Med. 2015; 9(2): 81—6.

26. Siedentopf J. P., Nagel M., Eser M., et al. Erfahrungen mit der Buprenorphineinstellung und anschliessenden Dosisreduktion im Vergleich zu L-Methadon bei schwangeren Opiatabhangigen. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2004; 64: 711—8.

27. Mucke S., Nagel M., Siedentopf J. P., et al. Neonatal abstinence syndrome: twelve years of experience at a regional referral center. Clin. Padiatr. 2017; 229: 32—9.

28. Zedler B. K., Mann A. L., Kim M. M., et al. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. Addiction. 2016; 111(12): 2115—28.

29. Shiu J. R., Ensom M. H. Dosing and monitoring of methadone in pregnancy: literature review. Can. J. Hosp. Pharm. 2012; 65(5): 380—6.

30. Bergmann R. L., Dudenhausen J. W., ed. Alkohol in der Schwangerschaft. Haufigkeit und Folgen. Munchen: Urban & Vogel GmbH; 2006.

31. Kesmodel U., Wisborg K., Olsen S. F., et al. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. Alcohol Alcohol. 2002; 37(1): 87—92.

32. Kork F., Kleinwachter R., Kaufner L., et al. Anesthesiological management of the drug-abusing parturient: relevance of maternal substance abuse for obstetric anesthesia. Anasthesiol. Intens. Med. Notfallmed Schmerzther. 2011; 46(10): 640—6.

33. Geraghty B., Graham E. A., Logan B., Weiss E. L. Methadone levels in breast milk. J. Hum. Lact. 1997; 13(3): 227—30.

34. Wojnar-Horton R. E., Kristensen J. H., Yapp P., et al. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 44(6): 543—7.

35. Lindemalm S., Nydert P., Svensson J. O., et al. Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose. J. Hum. Lact. 2009; 25(2): 199—205.

36. Muller M. J., Lange M., Paul T., Seeliger S. Breast feeding during methadon- and buprenorphin therapy. Klin. Padiatr. 2011; 223(7): 408—13.

37. Gaalema D. E., Heil S. H., Badger G. J., et al. Time to initiation of treatment for neonatal abstinence syndrome in neonates exposed in utero to buprenorphine or methadone. Drug Alcohol Depend. 2013; 133(1): 266—9.

38. Finnegan L. P., Connaughton J. F., Jr., Kron R. E., Emich J. P. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. Addict Dis. 1975; 2(1—2): 141—58.

39. Ebner N., Rohrmeister K., Winklbaur B., et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. Drug Alcohol Depend. 2007; 87(2—3): 131—8.

40. Hueseman D., Nagel M., Obladen M. Neonataler Drogenentzug. padiatr prax. 2008; (72): 381—91.

41. Kraft W. K., Adeniyi-Jones S. C., Chervoneva I., et al. Buprenorphine for the treatment of the neonatal abstinence syndrome. N. Engl. J. Med. 2017; 376(24): 2341—8.

Поступила 10.01.18.

[1]М. В. ДМИТРИЕВА, [2]Т. А. ЛЕТКОВСКАЯ, [2]К. А. ЧИЖ, [2]З. Н. БРАГИНА

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЛЧАНОЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ В КЛУБОЧКАХ ПОЧЕК

[1]Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,
[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. *Оценить влияние экстракапиллярной пролиферации (ЭП) в клубочках почек и степени ее выраженности на клинико-морфологические показатели и прогноз волчаночного гломерулонефрита.*

Материал и методы. *Материалом служили данные нефробиопсий 67 пациентов с гломерулонефритом при системной красной волчанке. Использовали морфологический с применением световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, морфометрический и статистический методы. Количественная оценка ЭП в почечных клубочках проведена путем анализа индекса полулуний (ИП).*

Результаты. *ЭП в почечных клубочках выявлена в 46,3% случаев. Пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия и отсутствия полулуний в клубочках. Группы достоверно различались по показателям снижения функции почек (мочевина (U=303,5, p=0,001), креатинин (U=397,0, p=0,043), скорость клубочковой фильтрации (U=339,5, p=0,009)) и по значению протеинурии (U=394,5, p=0,040). В группах, сформированных в зависимости от значения ИП, различий по клинико-лабораторным и морфологическим показателям, в том числе характеризующим степень склеротических изменений клубочков и интерстиция, получено не было. В то же время показано, если ИП≤0,5, то шанс восстановления почечной функции в 8,4 раза выше, чем при ИП>0,5 (95% ДИ (1,29—54,84)).*

Заключение. *Оценка ЭП в почечных клубочках при волчаночном гломерулонефрите путем подсчета ИП позволяет прогнозировать функциональную деятельность почек. Требуются дальнейшие исследования по подбору индивидуальной иммуносупрессивной терапии в зависимости от степени выраженности ЭП.*

Ключевые слова: *системная красная волчанка, нефробиопсия, гломерулонефрит, экстракапиллярная пролиферация.*

Objective. *To evaluate the effect of glomerular extracapillary proliferation and its severity on the clinical and morphological indices and the prognosis of lupus glomerulonephritis.*

Materials and methods. *Sixty seven cases of lupus glomerulonephritis confirmed on kidney biopsy were analyzed. The morphological method using light and immunofluorescence microscopy, morphometric and statistical methods were applied.*

Results. *Extracapillary proliferation in glomeruli was detected in 46.3% of cases. The patients were divided into two groups taking into account presence or absence of crescents in the glomeruli. Groups of patients with crescents in glomeruli and with no crescents differed significantly in the proteinuria levels (U=394.5, p=0.040) and the indices of decreased renal function (urea (U=303.5, p=0.001), creatinine (U=397.0, p=0.043), glomerular filtration rate (U=339.5, p=0.009)). There were no differences by the crescent score value in the laboratory and morphological parameters, including those characterizing the severity of the glomerular and interstitial sclerotic changes. At the same time it was shown that in cases with the crescent score ≤0.5, the chance of renal function recovery was 8.4 times higher than at the crescent score >0.5 (95% CI 1.29-54.84).*

Conclusion. *Evaluation of extracapillary proliferation in renal glomeruli in lupus glomerulonephritis calculating the crescent score is important for predicting the renal function. Still, further studies on the individual selection of immunosuppressive treatment are required.*

Key words: *systemic lupus erythematosus, kidney biopsy, glomerulonephritis, extracapillary proliferation.*

HEALTHCARE. 2018; 8: 11—17.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF LUPUS GLOMERULONEPHRITIS WITH GLOMERULAR EXTRACAPILLARY PROLIFERATION

M. V. Dmitrieva, T. A. Letkovskaya, K. A. Chyzh, Z. N. Bragina

Поражение почек при системной красной волчанке (СКВ) развивается довольно часто и является наиболее важным предиктором тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода [1]. Нефрит при СКВ характеризуется выраженным полиморфизмом гистологической картины и сопряжен с отложениями различных иммунных комплексов во многих компартментах

почечной ткани, но более всего в клубочковых структурах. Основным методом диагностики патологических процессов в ткани почки является нефробиопсия, ставшая рутинным методом в Республике Беларусь. Морфологическое исследование почечного биоптата с использованием световой и люминесцентной микроскопии позволяет не только определять вид почечного повреждения с указанием класса волчаночного гломерулонефрита (ВГН), индексов активности (ИА) и хронизации (ИХ) при доказанном диагнозе СКВ, но также диагностировать само заболевание СКВ в случаях, когда его дебют проявляется поражением почек.

В настоящее время для оценки морфологических изменений при ВГН применяют классификацию Международного общества нефрологов / Общества почечных патологий (ISN/RPS) 2003 года, включающую 6 классов заболевания [2], согласно которой экстракапиллярная пролиферация (ЭП) в клубочках наблюдается у пациентов с пролиферативным ГН, имеющим прогностически неблагоприятное течение [3, 4]. Оценка степени выраженности ЭП наряду с другими признаками (эндокапиллярная пролиферация, лейкоцитарная инфильтрация, субэндотелиальные депозиты, фибриноидный некроз капиллярных петель) входит в оценочный лист ИА заболевания, предложенный H. A. Austin III и соавт. в 1994 г. [5]. Вопросы оценки степени выраженности ЭП и влияния ее на течение и прогноз ВГН в современной научной литературе освещены недостаточно, в основном уделяется внимание случаям экстракапиллярного ГН, когда полулуния наблюдаются более, чем в 50% клубочков [6].

Цель исследования — оценить влияние ЭП и степени ее выраженности на клинико-морфологические показатели, а также на прогноз ВГН.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование подтвержденных при нефробиопсии 67 случаев (9,7% от 694 исследованных нативных почек взрослых пациентов в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» Минска с 2011 по 2015 г.) поражения почек при СКВ согласно критериям Американской коллегии ревматологов (пересмотр 1997 года).

Образцы ткани почки фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, обезвоживали в серии спиртов, заливали в парафин и нарезали толщиной 2—3 микрона. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конгокрасным, серебром по Джонсу. Проведено прямое иммунофлюоресцентное исследование для определения уровня иммуноглобулинов классов G, A, M, компонентов C3c и C1q комплемента, фибриногена, κ- и λ-компонентов легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Dako, Denmark); интенсивность свечения оценивали по принятой полуколичественной системе — от 0 до 3+. Диагноз ВГН подтвержден при световой и люминесцентной микроскопии (гранулярное свечение всех исследованных групп иммуноглобулинов и компонентов комплемента в клубочковых структурах) с учетом клинико-лабораторных данных. Морфологическая диагностика включала оценку класса ВГН, ИА и ИХ. Критерием образования полулуний было наличие двух и более слоев клеток в полости капсулы Шумлянского — Боумена. В исследование включены случаи с любым количеством клубочков с полулуниями в биоптате, любым размером и любой стадией развития полулуний (клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные). При рассчете ИП учитывали количество гломерул с полулуниями и степень вовлеченности окружности капсулы каждого клубочка [7]. Каждому клубочку присваивали балл в зависимости от степени выраженности ЭП в клубочке: 1 балл при ЭП<10%, 2 — ≥10…<25%, 3 — ≥25…<50%; 4 балла — ≥50%. Затем баллы суммировали и результат делили на количество несклерозированных клубочков в биоптате. Для сравнения по клиническим и гистологическим показателям выделены две группы пациентов: ВГН с полулуниями и ВГН без полулуний в клубочках. Внутри группы ВГН с полулуниями проанализированы случаи в зависимости от класса ВГН и ИП.

Клинико-лабораторные данные получены из биопсийных карт и историй болезни. Показатели функции почек оценивали на момент выполнения нефробиопсии по уровням мочевины, креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), учитывали показатели протеинурии и гемоглобина. Среди клинических проявлений выделены нефротический синдром (НС) (протеинурия более 3 г/сут, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, отеки) и артериальная гипертензия (АГ). За конечные точки наблюдения были взяты

время наступления диализа, нарушение почечной функции (снижение СКФ на 50% от исходного уровня за период наблюдения) и летальный исход.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel 2010 и STATISTICA 10.0 для непараметрических данных с использованием медианы ([25—75%]) с целью проведения описательной статистики количественных показателей, а также сравнений по количественному (Манн — Уитни) и качественному бинарному признаку (χ^2 и двусторонний вариант точного критерия Фишера). Для сравнения клинических и морфологических показателей в зависимости от значения ИП выполнен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Сохранение функции почек определяли по методу Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов с ВГН варьировал от 18 до 64 лет (30 [26; 43]). Число женщин (n=62) превышало число мужчин (n=5), соотношение 12:1. Анализ биопсийных карт показал, что в 41 (61,2%) случае нефробиопсия выполнена пациентам при установленном ранее диагнозе СКВ. У 15 (22,4%) пациентов диагноз ГН до проведения почечной биопсии не предполагал волчаночной природы, у 11 (16,4%) заболевание только подозревалось, так как для диагноза СКВ критериев для диагностики, в том числе серологических, было недостаточно. В трех случаях высокие уровни протеинурии предполагали амилоидоз либо миеломную болезнь, еще в трех — клинические проявления не исключали первичный антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит и болезнь Шегрена. Из провоцирующих факторов у 2 пациентов были указания на гиперинсоляцию при посещении солярия и южных курортов, у 1 — на проведение профилактической прививки, еще у 2 — на частые ангины. По одному случаю наблюдалась сопутствующая патология в виде вторичной подагры, вирусного гепатита С и сахарного диабета.

Морфологическая картина повреждения ткани почек при ВГН характеризовалась пролиферацией мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток (подоцитов и париетального эпителия). Наибольшая активность процесса была связана с наличием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний — 29 (43,3%), лейкоцитов — 37 (55,2%), микротромбов — 19 (28,4%) и очагов некроза в капиллярных петлях клубочков — 12 (17,9%). Результаты иммунофлюоресцентного исследования продемонстрировали грубогранулярные отложения практически всех исследованных депозитов иммуноглобулинов и компонентов комплемента в мезангии и базальных мембранах клубочков (цв. вклейка, рис. 1—6). Необратимые склеротические процессы отражены в показателях сегментарного (СГС) и глобального гломерулосклероза (ГГС), а также интерстициального фиброза (ИсФ).

Пациенты с ЭП в клубочках (31 (46,3%)) не отличались от остальных случаев ВГН по возрасту (U=549,5, p=0,920), частоте развития НС (χ^2=2,17, p=0,141) и АГ (χ^2=0,66, p=0,416), показателям гемоглобина (U=437,5, p=0,131), удельном весу ГГС (U=452,0, p=0,185) и СГС (U=438,0, p=0,181), а также ИсФ (U=490,0, p=0,396) (табл. 1). Развитие ВГН с ЭП сопровождалось достоверно худшими показателями, характеризующими функции почек (СКФ (U=339,5, p=0,009), уровень мочевины (U=303,5, p=0,001) и креатинина (U=397,0, p=0,043)), более высокими значениями протеинурии (U=394,5, p=0,040). Среди морфологических признаков при ВГН с ЭП достоверно чаще наблюдались некрозы клубочков (p=0,0007), эндотелиальная пролиферация (p=0,0003), микротромбы (p=0,002) и лейкоциты (p=0,0001) в гломерулярных капиллярных петлях. Выявлены ожидаемые достоверные различия по ИА (U=103,5, p=0,000) и отсутствие различий по ИХ (U=420,5, p=0,085).

Количественная оценка ЭП в клубочках традиционно основывается на подсчете процента вовлеченных клубочков, а наиболее тяжелое течение заболевания связано с развитием ЭП более чем в 50% клубочков. В проведенном исследовании более половины клубочков с полулуниями наблюдалось в 5 (16,1%) случаях, что сопровождалось также мезангиальной и эндотелиальной пролиферацией. У большинства таких пациентов (по 4 (80%) случая) определялись также анемия и нарушение функции почек (СКФ<60 мл/мин) на момент выполнения нефробиопсии. Причем стойкое нарушение функции в виде ХБП4с было выявлено только у 1 пациентки, в остальных случаях на фоне проводимого иммуносупрессивного лечения функция восстановилась и оставалась сохранной в течение периода наблюдения от 6 до 27 мес (19,0 [12,5—23,0]).

Таблица 1

Клинические и морфологические показатели у пациентов с полулуниями в клубочках и без них

Показатель	Пациенты с ВГН		p
	без полулуний (n=36)	с полулуниями (n=31)	
Возраст, лет	30 [27—43]	31,0 [24,0—43,5]	0,920*
НС, абс (%)	9 [25]	13 [38,2]	0,141**
АГ, абс (%)	15 [41,7]	16 [47,1]	0,416**
Протеинурия, г/л	1,0 [0,4—2,15]	1,51 [0,824—4,22]	0,040*
Мочевина, ммоль/л	6,6 [5,0—8,9]	10,75 [6,2—15,6]	0,001*
Креатинин, ммоль/л	0,09 [0,08—0,115]	0,118 [0,087—0,18]	0,043*
СКФ, мл/мин	76,0 [58,0—101,0]	58 [30,0—79,0]	0,009*
Гемоглобин, г/л	124,5 [110—134]	112,5 [102—131]	0,131*
ИА	4 [2—5]	11 [8—14]	0,000*
ИХ	2,5 [1—4]	4 [2—5]	0,085*
Некроз, абс. (%)	1 [2,8]	11 [32,4]	0,0007***
Эндотел. пролиф., абс. (%)	21 [58,3]	30 [88,2]	0,0003***
Лейкоциты, абс. (%)	13 [36,1]	26 [76,5]	0,0001**
Микротромбы, абс. (%)	5 [13,9]	15 [44,1]	0,002**
СГС, %	10,0 [0—30,95]	22,25 [7,7—33,3]	0,181*
ГГС, %	8,7 [3,45—29,15]	7,6 [0—20,6]	0,185*
ИсФ стромы, %	12,5 [5,0—35,0]	17,5 [10,0—40,0]	0,396*

*Критерий Манна — Уитни.
**χ^2.
***Двусторонний точный критерий Фишера.

Более точным методом оценки степени выраженности ЭП является подсчет ИП, который был выполнен у 30 пациентов. Преобладали случаи со значением ИП≤0,5 (13 (43,3%)), при этом ИП≤1,0 наблюдался у подавляющего большинства пациентов (23 (76,7%)). В 7 (23,3%) случаях показатели ИП были выше 1,0, причем в 5 (71,4%) ЭП выявлена более чем в половине клубочков (рис. 7), а также была нарушена функция почек на момент НБ и диагностирован IV класс ВГН.

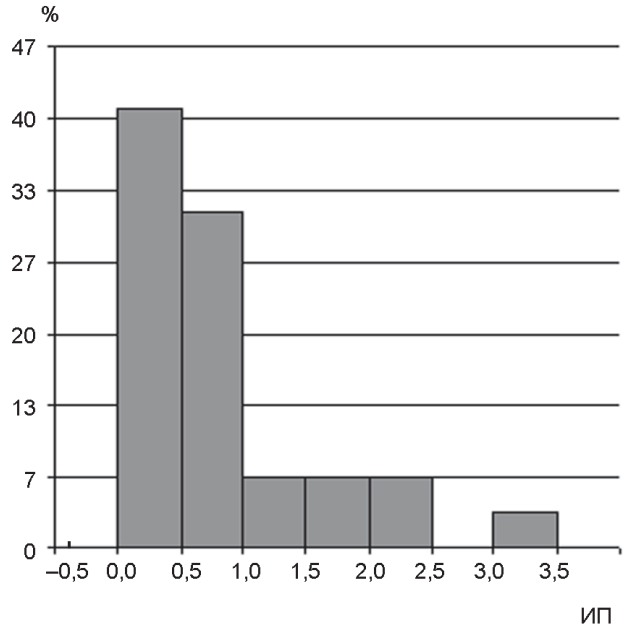


Рис. 7. Распределение случаев ВГН с ЭП в зависимости от ИП

ЭП диагностировали в 9 (29%) случаях ВГН III класса, который характеризовался фокальным процессом с вовлечением менее половины представленных клубочков, и 22 (71%) случаях IV класса с диффузным поражением (более 50% клубочков). Причем оба класса проявлялись как активными пролиферативными изменениями, так и склеротическими, с вовлечением клубочков и стромы. Несмотря на то что классы ВГН изначально различаются по гистологическим характеристикам, при сравнении по клиническим и морфологическим показателям различия не выявлены (табл. 2), кроме показателя удельного веса ГГС, который оказался достоверно более высоким у пациентов с ВГН III класса (U=46,5, p=0,024).

В дальнейшем был проведен поиск клинико-морфологических ассоциаций при различной степени вовлечения клубочков в зависимости от ИП (табл. 3). Для анализа отобраны клинические показатели, характеризующие группу пациентов с ЭП, а также степень склеротических изменений в клубочках и строме как предиктор неблагоприятного прогноза в плане стойкого нарушения функции почек. Различий между группами по клинико-морфологическим признакам в зависимости от значения ИП получено не

Таблица 2

Распределение клинико-морфологических показателей в зависимости от класса ВГН с ЭП

Показатель	Классы ВГН с ЭП		p
	III класс (n=9)	IV класс (n=22)	
Возраст, лет	31,0 [22—35]	32 [25—49]	0,711*
АГ, абс. (%)	2 [22,2]	13 [59,1]	0,069**
НС, абс. (%)	3 [33,3]	10 [45,5]	0,696**
Протеинурия, г/л	0,96 [0,46—4,04]	1,99 [1,04—4,40]	0,384*
Мочевина, ммоль/л	7,7 [5,9—15,3]	11,1 [8,2—15,8]	0,396*
Креатинин, ммоль/л	0,118 [0,09—0,19]	0,117 [0,086—0,17]	0,632*
СКФ, мл/мин	68,0[36,8—78,0]	57,5 [30,0—81,0]	0,862*
ИА	9,0 [2,0—13,0]	12,0[9,0—14,0]	0,139*
ИХ	3,0 [2,0—6,0]	4,0 [2,0—5,0]	0,896*
ИП	0,63 [0,38—0,67]	0,58 [0,43—1,0]	0,892*
Полулуния, %	22,2 [12,5—33,3]	21,7 [14,3—34,6]	0,728*
ГГС, %	11,1 [9,1—20,6]	3,15 [0,0—9,1]	0,024*
СГС, %	30,0 [23,5—50,0]	18,4 [0,0—29,7]	0,117*
ИсФ, %	20 [10—20]	15 [10—40]	0,896*

*Критерий Манна — Уитни.
**Двусторонний точный критерий Фишера.

Таблица 3

Клинико-морфологические показатели у пациентов с ВГН в зависимости от значения ИП

Признак	ИП≤0,5 (n=13)	ИП>0,5…≤1,0 (n=10)	ИП>1,0 (n=7)	p
Протеинурия, г/л	1,95 [0,96—3,50]	1,7 [0,46—5,10]	3,1 [0,47—4,04]	p_{1-2}=0,569 p_{1-3}=0,648 p_{2-3}=0,958
Мочевина, ммоль/л	7,05 [4,98—18,50]	10,45 [6,17—15,30]	12,2 [7,7—15,8]	p_{1-2}=0,639 p_{1-3}=0,978 p_{2-3}=0,669
Креатинин, ммоль/л	0,110 [0,09—0,21]	0,102 [0,086—0,190]	0,118 [0,086—0,153]	p_{1-2}=0,496 p_{1-3}=0,882 p_{2-3}=0,471
ГГС, %	6,1 [0,0—11,1]	6,85 [0,0—20,6]	5,9 [0,0—13,6]	p_{1-2}=0,685 p_{1-3}=0,713 p_{2-3}=0,488
СГС, %	10,0 [0,0—20,0]	27,95 [10,0—50,0]	25,0 [20,0—50,0]	p_{1-2}=0,056 p_{1-3}=0,063 p_{2-3}=0,890
ИсФ, %	15,0 [10,0—20,0]	15,0 [10—40]	20,0 [15,0—40,0]	p_{1-2}=0,337 p_{1-3}=0,099 p_{2-3}=0,435

было, что можно объяснить влиянием на исследуемые показатели не только ЭП, но и других показателей, характеризующих активность ВГН.

Известно, что полулуния в клубочках развиваются в ответ на повреждения, инициирующие разрывы базальных мембран клубочков и выход плазмы в мочевое пространство [8]. В исследованиях, проведенных S. H. Nasr и соавт., показано, что развитие ЭП при ВГН может быть обусловлено несколькими патогенетическими механизмами: с одной стороны, это влияние массивных субэндотелиальных депозитов в базальных мембранах клубочков, с другой — сочетание ВГН с циркуляцией антинуклеарных цитоплазматических антител (АНЦА) при отсутствии субэндотелиальных депозитов и пролиферации эндотелия [9]. В публикации французских авторов данное проявление рассматривается как сочетание СКВ и АНЦА-ассоциированного васкулита [10]. В нашем исследовании подобное сочетание выявлено только в одном случае, причем дальнейшая судьба пациентки не известна.

Нарушение функции почек при ВГН к моменту выполнения НБ выявлено в 28 (41,8%) случаях, в то же время у пациентов с ЭП снижение функции наблюдали достоверно чаще (19 (61,3%)), чем в случаях без ЭП (χ^2=9,02, p=0,003). Динамическое наблюдение проведено за 25 пациентами с ЭП в клубочках, длительность наблюдения составила от 1 до 67

(24,5 [13,5—37,0]) мес. У 14 (73,7%) пациентов с ЭП при ВГН на фоне проводимого иммуносупрессивного лечения удалось полностью либо частично справиться с почечной недостаточностью. Следует отметить, что в группе пациентов с ИП≤0,5 шанс восстановления почечной функции в 8,4 раза выше, чем при ИП>0,5 с наличием статистической достоверности (95% ДИ (1,29—54,84)). За период наблюдения 2 пациентки благополучно родили детей.

В 7 (28%) наблюдениях за период от 12 до 51 (43 [29,0—48,0]) мес выявлено снижение функции почек, из них 1 пациентке потребовался программный гемодиализ с последующей трансплантацией почки. Летальный исход наступил в 2 (8%) случаях: у 1 пациентки через 3 мес от начала заболевания развился псевдомембранозный колит, в другом случае через 5,5 мес — картина нейролюпуса.

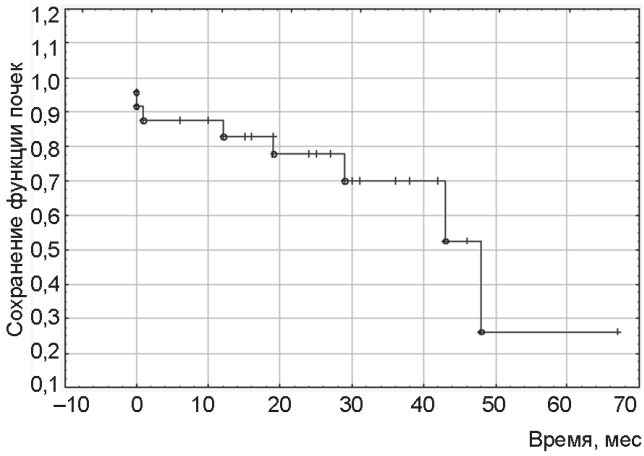
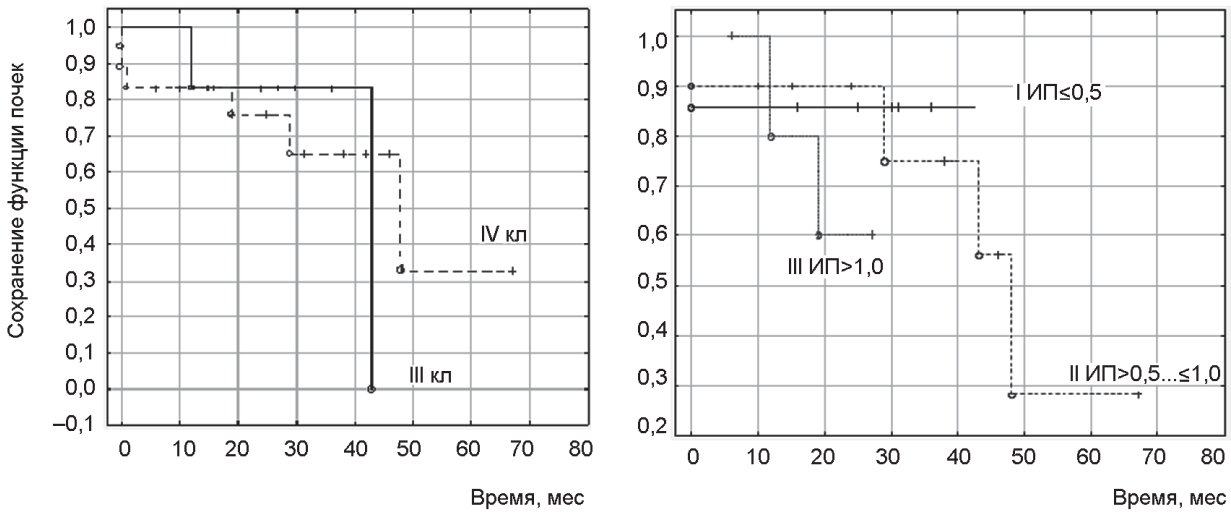


Рис. 8. Сохранение функции почек у пациентов с ЭП при ВГН

Важной частью исследования являлся анализ сохранения функции почек у пациентов с ЭП при ВГН (рис. 8). Полученные данные продемонстрировали сохранение функции почек в течение года в 83% случаев, в течение 4 лет — в 26%.

Сравнение показателей исходов по сохранению функции почек у пациентов с ЭП при ВГН III и IV классов, а также групп, сформированных в зависимости от значения ИП (рис. 9), продемонстрировали отсутствие достоверных различий (Cox's F-Test p=0,419 и p=0,745 соответственно), что можно объяснить влиянием на функцию почек не только ЭП, но и других факторов (мезангиальная и эндотелиальная пролиферация, некрозы, степень склероза клубочков и стромы и др.).

Проанализированы риски развития хронической почечной недостаточности у пациентов, распределенных в зависимости от значения ИП. Так, абсолютный риск прогрессирования почечной недостаточности при ИП>0,5 на 21% выше, чем в случаях, где данный показатель равен или менее 0,5. Кроме того, показано, что если показатель ИП превышает 0,5, то риск снижения функции почек увеличивается в 4,6 раза (95% ДИ (0,63—33,56)). Однако статистической достоверности получено не было, что, возможно, связано с восстановлением почечной функции в большинстве случаев на фоне иммуносупрессивного лечения.



а б

Рис. 9. Сохранение функции почек у пациентов с ВГН:
а — при ВГН III и IV классов и ЭП; б — в зависимости от значений ИП

Выводы

1. ЭП в клубочках наблюдалась в 46,3% биоптата, взятого у пациентов с ВГН, что свидетельствует о нарушении функции почек, которое подтверждается достоверным повышением уровней мочевины и креатинина, снижением СКФ, а также высоким уровнем протеинурии.

2. Морфологическое исследование нефробиопсий показало, что при ЭП в клубочках часто выявляли нейтрофилы, микротромбы и обнаруживали очаги некроза капиллярных петель, то есть признаков, указывающих на активность волчаночного нефрита. Однако выраженность склеротических изменений в клубочках и строме у пациентов с ЭП и без нее достоверно не различалась.

3. Внутригрупповое сравнение случаев ВГН с ЭП по клинико-морфологическим показателям не выявило различий ни между классами ВГН, ни между группами, сформированными в зависимости от значений ИП. Данные группы не различались и по показателям кумулятивной выживаемости при оценке почечной функции.

4. Сохранение функции почек в течение 1 года отмечали в 83% случаев, в то время как при 4-летнем наблюдении данный показатель имел место лишь у 26% пациентов. Анализ ИП показал, что в случаях с ИП≤0,5 шанс восстановления почечной функции в 8,4 раза выше, чем при ИП>0,5 (95% ДИ (1,29—54,84)). При ИП>0,5 риск снижения функции почек возрастал в 4,6 раза, однако статистической достоверности получено не было (95% (ДИ 0,63—33,56)).

Контактная информация:
Дмитриева Маргарита Владимировна — врач-патологоанатом.
Городское клиническое патологоанатомическое бюро.
Ул. Семашко, 8/8, 220045, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 207-92-53,
mvdmitrieva@inbox.ru.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: М. В. Д., Т. А. Л.
Сбор и обработка материала: М. В. Д., К. А. Ч.
Статистическая обработка данных: М. В. Д., К. А. Ч.
Написание текста: М. В. Д.
Редактирование: Т. А. Л., К. А. Ч., З. Н. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Weening J. J., D'Agati V. D., Schwartz M. M., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15 (2): 241—50.

2. D'Agati V. D. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. Heptinstall's Pathology of the Kidney. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 518—81.

3. Contreras G., Pardo V., Cely C., et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. Lupus. 2005; 14 (11): 890—5.

4. Ayodele O. E. Okpechi I. G., Swanepoel C. R. Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis. Nephrology (Carlton). 2010; 15(4): 482—90.

5. Austin III H. A., Boumpas D. T., Vaughan E. M., et al. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. Kidney Int. 1994; 45 (2): 544—50.

6. Yu F., Tanl Y., Liu G. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. Kidney Int. 2009; 76 (3): 307—17.

7. Roberts I. S. D., Cook H. T., Troyanov S., et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int. 2009; 76 (5): 546—56.

8. Anders H.-J., Fogo A. B. Immunopathology of lupus nephritis Semin. Immunopathol. 2014; 36 (4): 443—59.

9. Nasr S. H., D'Agati V. D., Park H.-R., et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3 (3): 682—90.

10. Jarrot P. A., Chiche L., Hervier B., et al. Systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated vasculitis overlap syndrome in patients with biopsy-proven glomerulonephritis. Medicine. 2016; 95 (22): 1—11.

Поступила 03.05.18.

М. К. КЕВРА, В. М. СИДЕНКО

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА. Часть 2

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлена клинико-фармакологическая характеристика четырех групп антиретровирусных средств, применяемых для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Описаны фармакодинамические и фармакокинетические свойства, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению противовирусных лекарственных средств из групп ингибиторов протеаз, ингибиторов интегразы, ингибиторов фузии, антагонистов хемокиновых рецепторов. Рассмотрены механизмы развития лекарственной резистентности ВИЧ и изложены принципы проведения современной высокоактивной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: *ингибиторы протеаз, ингибиторы фузии, ингибиторы интегразы, антагонисты хемокиновых рецепторов, атазанавир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, ралтегравир, долутегравир, энфувиртид, маравирок, лекарственная резистентность вирусов, высокоактивная антиретровирусная терапия.*

The review considers clinical and pharmacological characteristics of four groups of antiretroviral agents used to treat HIV-infected patients. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, side effects, indications and contraindications for use of protease inhibitors, integrase inhibitors, fusion inhibitors, chemokine receptor antagonists as well as mechanisms of development of drug resistance of HIV and principles of modern highly active antiretroviral therapy are described in the article.

Key words: *protease inhibitors, fusion inhibitors, integrase inhibitors, chemokine receptor antagonists, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, raltegravir, dolutegravir, enfuvirtide, maraviroc, virus drug resistance, highly active antiretroviral therapy.*

HEALTHCARE. 2018; 8: 18—29.
HIV INFECTION AND ANTIRETROVIRAL AGENTS. Part II
M. K. Kevra, V. M. Sidzenka

С поступлением в распоряжение врачей лекарственных средств, способных ингибировать активность обратной транскриптазы, появилась реальная возможность помочь людям, инфицированным ВИЧ. Так, в 1986 г. свыше 70% пациентов, инфицированных ВИЧ в предшествующие 2 года, заболели СПИДом или умерли. Среди инфицированных лиц в 1989 г. таких было только 20%, поскольку для лечения ВИЧ-инфекции был внедрен первый антиретровирусный препарат «Азидотимидин», который вскоре стали использовать в качестве базисного для всех последующих схем комбинированной терапии.

Однако довольно быстро выяснили, что уже через несколько месяцев от начала применения одного ингибитора обратной транскриптазы (монотерапия) возникает резистентность ВИЧ к назначенному препарату. Это обусловлено прежде всего тем, что для ВИЧ характерна высокая частота генетических изменений (мутаций) в процессе самовоспроизведения. Частота появления спонтанных мутаций у вирусов составляет 10^{-3}—10^{-4} ошибок/(геном·цикл репликации), что на несколько порядков больше аналогичной величины у эукариот. Длина генома ВИЧ составляет примерно 10^4 нуклеотидов. Краткий арифметический подсчет позволяет сделать вывод о том, что практически каждый новый вирус хотя бы на один нуклеотид отличается от своего предшественника. Мутации подвержены все вирусные белки, в том числе и те, на которые направлено действие антиретровирусных средств. В результате мутаций происходит изменение белковой структуры вирусных ферментов и лекарственные препараты теряют способность тормозить их активность. Следовательно, не назначение противовирусной терапии является причиной развития резистентности вирусов, а спонтанные мутации. Вирусы с устойчивостью к лекарственным препаратам существовали задолго до того, как появились антиретровирусные средства. Однако до встречи с антивирусным препаратом

у таких вирусов не было никаких преимуществ перед другими штаммами ВИЧ. При назначении противовирусных средств мутантные штаммы получают преимущества для победы в конкурентной борьбе за существование. Для успешной борьбы с резистентностью ВИЧ требуется не только создание новых антивирусных средств с иными механизмами действия, но и изменение тактики их применения. Следует лишить резистентные штаммы возможности реализовать свои преимущества при размножении, а это можно сделать при использовании комбинаций антиретровирусных средств, действующих на разные этапы репликации ВИЧ.

Ингибиторы протеазы
(protease inhibitors)

Ингибиторы протеазы были созданы после внедрения в клиническую практику ингибиторов обратной транскриптазы. Лекарственные средства новой группы, в отличие от ингибиторов обратной транскриптазы, обладают более селективным действием в отношении вирусной протеазы и практически не влияют на работу собственной ферментативной системы клетки. Кроме того, поскольку ингибиторы протеазы обладают высокой противовирусной активностью и действуют на возбудителя в очень небольших количествах, риск развития побочных эффектов у ВИЧ-инфицированных пациентов при их применении минимален. Они проявляют активность в отношении клинических изолятов как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2.

Известно, что зараженная ВИЧ клетка содержит в своем геноме провирус, который способен производить материал для новых вирусов. Первоначально на вирусной РНК синтезируется длинная белковая цепочка. Чтобы получились новые полноценные вирусы, эта цепочка должна разделиться на части — будущие отдельные элементы структуры новых вирусов — с помощью особого фермента, кодируемого вирусным геномом, который называется протеаза. Без этого фермента вирус не способен разрезать длинную молекулу белка-предшественника и образовывать полноценные вирусные белки. Ингибиторы протеазы специфически связываются с участком фермента, который осуществляет «разрезание» вирусного белка-предшественника в инфицированной клетке. Ингибиторы протеазы не дают возможности формироваться новым вирусным частицам, поскольку из большого белка-предшественника не образуются белки нужного размера с определенными функциями. В результате этого фермент перестает работать и строительство новых вирусных частиц прекращается.

При лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием ингибиторов протеазы первого поколения (индинавир, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, атазанавир, фосампренавир) установлено, что у вирусов довольно быстро развивается резистентность к назначаемым препаратам. Возникновение резистентности обусловлено появлением одной или более первичных мутаций в области активных протеазных зон. По мере увеличения числа мутаций может развиваться перекрестная резистентность к другим ингибиторам протеазы. Второе поколение ингибиторов протеазы (дарунавир, типранавир) сохраняют свою активность при наличии резистентности к препаратам первого поколения. Для появления у ВИЧ резистентности к препаратам второго поколения ингибиторов протеазы требуется аккумуляция множества мутаций.

Индинавир (indinavir) является ингибитором протеаз ВИЧ-1 (в меньшей степени ВИЧ-2), принимающих участие в заключительной фазе репликации вирусов.

При приеме натощак препарат быстро всасывается (пища замедляет процесс всасывания). Максимальная концентрация в крови достигается через 40—50 мин. С белками плазмы крови связывается 60% препарата. $T_{1/2}$ составляет около 2 ч. Индинавир метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома Р450. Не кумулирует в организме. Около 80% принятой дозы выводится в виде метаболитов (примерно в одинаковом соотношении с мочой и желчью), 20% — почками в неизмененном виде. У больных с печеночной недостаточностью наблюдается увеличение $T_{1/2}$ до 2,8 ч. Индинавир может проникать через плацентарный барьер, а также в грудное молоко.

Обладает высокой противовирусной активностью, однако к нему быстро развивается резистентность возбудителей.

Показан для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых, в том числе и в случае развившейся резистентности к антиретровирусным средствам, ингибирующим обратную транскриптазу. Применяют индинавир в комбинации с антиретровирусными препаратами других групп в составе

комплексной высокоактивной антивирусной терапии.

При лечении у пациентов могут появиться боль в животе, изжога, диарея, сухость во рту, афтозный стоматит, метеоризм, диспепсия, астения, бессонница, тревожное состояние, головокружение, головная боль, депрессия, анорексия, потеря массы тела, панкреатит, артралгия, кристаллурия, нефролитиаз, нейтропения, гипергликемия, аллергические реакции.

Индинавир не должен использоваться с препаратами, которые метаболизируются в печени с помощью цитохрома Р450, поскольку это может привести к увеличению их концентрации в сыворотке. Не следует применять препарат одновременно с амиодароном, терфенадином, цизапридом, астемизолом, алпразоламом, триазоламом, мидазоламом, пимозидом или производными алкалоидов спорыньи, симвастатином, ловастатином. При использовании параллельно с рифампицином или рифабутином увеличивается их концентрация в плазме крови и значительно уменьшается (на 90%) концентрация индинавира, что может привести к резистентности ВИЧ. Индукторы CYP3A4 способны понижать концентрацию индинавира в плазме. Кетоконазол и итраконазол повышают концентрацию индинавира. Во время лечения индинавиром нельзя применять препараты, содержащие экстракт зверобоя.

Препарат инактивируется под действием продуктов с кислой реакцией, в том числе апельсинового и яблочного сока. Он способен уменьшать эффективность пероральных противозачаточных средств.

Формы выпуска: капсулы по 200 и 400 мг.

Ритонавир (ritonavir) является ингибитором протеазы, который специфически связывается с участком фермента, осуществляющего «разрезание» вирусного белка-предшественника в инфицированной клетке. Он обладает селективной способностью ингибировать аспартилпротеазу как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2. Ферментное расщепление протеаз делает невозможным активацию белкового предшественника и приводит к синтезу незрелых частиц ВИЧ, не способных инициировать дальнейшее развитие инфекции. В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Foodand Drug Administration, FDA) одобрило применение ритонавира для лечения вирусного гепатита С (ВГС) генотипа 4.

Несмотря на то что препарат первоначально разрабатывался как ингибитор протеазы ВИЧ, на современном этапе собственная противовирусная активность ритонавира применяется редко, и он по-прежнему широко используется в качестве бустера (усилителя) для других ингибиторов вирусной протеазы. Его применяют для ингибирования изофермента печени цитохрома Р450 (CYP3A4), который обычно метаболизирует и обезвреживает ингибиторы протеаз. Препарат на молекулярном уровне ингибирует этот цитохром, потому низкие дозы можно использовать для усиления действия других ингибиторов протеаз путем стабилизации их концентрации в крови.

При приеме внутрь в виде таблеток ритонавир хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его биодоступность составляет 60—80%. Пища повышает абсорбцию на 10—12%. Время достижения максимальной концентрации в крови варьирует от 2 до 4 ч в зависимости от приема пищи. С белками плазмы крови связывается 98—99% препарата. Метаболизируется под действием изоферментов цитохрома Р450 (в основном CYP3A4). $T_{1/2}$ варьирует от 3 до 5 ч. Выводится с фекалиями (20—40%) в неизмененном виде.

Назначают ритонавир во время еды для лечения ВИЧ/СПИД у взрослых и детей старше 6 лет в комбинации с другими антиретровирусными средствами, включая ингибиторы протеаз. В последние годы препарат нашел применение для лечения хронического ВГС генотипа 4, включая пациентов с компенсированным циррозом печени.

Возможны следующие побочные эффекты: астения, недомогание, диарея, боли в животе, тошнота, рвота, головокружение, бессонница, потливость, изменение вкусовых ощущений, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение активности трансаминаз, гепатит, миалгия, рабдомиолиз, гранулоцитопения. При применении препарата возможно развитие гипергликемии, поскольку ритонавир ингибирует инсулинозависимый белок — переносчик глюкозы GLUT4. Это может привести к появлению у пациентов инсулинорезистентности и вызвать проблемы у лиц с диабетом 2-го типа.

Противопоказан при кормлении грудью, а также при тяжелой печеночной недостаточности.

Формы выпуска: капсулы по 100 мг; 8% раствор для приема внутрь во флаконах по 90 и 240 мл.

Саквинавир (saquinavir) — первый селективный ингибитор протеазы ВИЧ, которая обладает способностью расщеплять белки-предшественники в инфицированных клетках, что является важнейшим этапом образования окончательно сформированных вирусных частиц. Вирусные белки-предшественники содержат участки расщепления, которые распознаются только протеазой ВИЧ и близкородственными вирусными протеазами. Саквинавир стимулирует такие участки расщепления, в точности приспосабливаясь к активным участкам протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2, и действует как обратимый и селективный ингибитор. Сродство саквинавира к протеазе ВИЧ приблизительно в 50 000 раз выше, чем к протеазам человека. Саквинавир блокирует формирование инфицированных вирусных частиц и благодаря этому тормозит распространение инфекции на здоровые клетки.

При приеме внутрь натощак плохо всасывается из пищеварительного тракта. Наличие пищи в желудке повышает абсорбцию препарата до 10% от принятой дозы. Саквинавир подвергается эффекту «первого прохождения». Препарат связывается с белками плазмы на 97%, хорошо проникает в ткани. Метаболизм, в основном печеночный, происходит с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. $T_{1/2}$ составляет 1—2 ч. Выводится препарат из организма через кишечник в виде метаболитов.

При применении саквинавира, особенно в случае монотерапии, развивается резистентность возбудителей, что обусловлено мутацией гена вирусной протеазы (кодон 90, кодон 48). У пациентов с выявленной резистентностью ВИЧ к другим ингибиторам протеазы не всегда наблюдается перекрестная резистентность к саквинавиру; развитие перекрестной резистентности с ингибиторами обратной транскриптазы маловероятно. Вирусы, устойчивые к саквинавиру, чувствительны к зидовудину, и наоборот, что может быть связано с другим местом воздействия препаратов на протеазу ВИЧ.

Назначают саквинавир в составе комплексной антиретровирусной терапии, что позволяет добиться уменьшения смертности и повышения качества жизни у больных с далеко зашедшей стадией СПИДа, а у бессимптомно инфицированных пациентов — увеличения количества клеток CD4 и снижения репликации вируса до уровня, не обнаруживаемого при помощи доступных методов. Однако следует иметь в виду, что в результате проводимой комплексной антиретровирусной терапии вирус не исчезает полностью из организма и после ее прекращения количество вирусных частиц снова увеличивается.

Возможны следующие побочные эффекты: диарея, тошнота, рвота, чувство усталости, вздутие и боли в животе, повышение в крови активности трансаминаз, концентрации холестерина и триглицеридов. Реже выявляются анемия, лейкопения, сахарный диабет, анорексия, снижение полового влечения, расстройства сна, парестезии, периферическая нейропатия, головокружение, дисгевзия, головные боли, одышка, запоры, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, липодистрофия, облысение, ксероз, экзема, липоатрофия, зуд, сыпь, судороги мышц.

Противопоказан при беременности, кормлении грудью, тяжелой печеночной недостаточности, анемии.

Формы выпуска: капсулы по 200 мг; таблетки по 500 мг.

Нелфинавир (nelfinavir) — непептидный ингибитор протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2, который обратимо связывается с активным участком протеазы ВИЧ и препятствует расщеплению полипротеинов, что приводит к образованию незрелых вирусных частиц, не способных к инфицированию других клеток, замедляет прогрессирование заболевания. Он снижает вирусную нагрузку и увеличивает количество лимфоцитов CD4 в крови.

Препарат хорошо абсорбируется в организме (до 80% дозы). При приеме во время еды максимальная концентрация в крови в 2 раза выше, чем при приеме натощак. Время достижения максимальной концентрации варьирует от 2 до 4 ч. С белками плазмы крови связывается до 98% всосавшейся дозы. Хорошо проникает в ткани. Метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома P450 (в том числе CYP3A4) путем окисления с образованием главного (обладает такой же противовирусной активностью, как и нелфинавир)

и побочных активных метаболитов, которые подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой. $T_{1/2}$ составляет 2,5—5,0 ч. Выводится с каловыми массами (87%) в виде метаболитов и с мочой (1—2%) в неизмененном виде.

Применяется нелфинавир для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией в составе комплексной терапии.

Возможны следующие побочные эффекты: диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе, астения, нейтропения, лимфоцитоз, повышение в крови активности печеночных трансаминаз, кожная сыпь.

Несовместим с продуктами, имеющими кислую реакцию (в том числе с апельсиновым и яблочным соками).

Противопоказан при беременности, кормлении грудью, а также при тяжелой печеночной недостаточности.

Форма выпуска: таблетки по 250 мг; порошок во флаконах по 144 г для приема внутрь (в комплекте с мерной ложкой).

Фосампренавир (fosamprenavir) сам не обладает противовирусной активностью, в организме человека он гидролизуется с образованием неорганического фосфата и фармакологически активного ампренавира, который блокирует способность вирусной протеазы расщеплять полипротеины-предшественники, необходимые для репликации вируса. Ампренавир является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Биодоступность фосампренавира составляет около 85%. Максимальная концентрация при достижении равновесной концентрации составляет 4,82 [4,06—5,72] мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) — 1,3 [0,8—4,0] ч. Ампренавир связывается с белками плазмы приблизительно на 90% (в основном с α_1-кислым гликопротеином, в меньшей степени с альбумином).

Ампренавир метаболизируется преимущественно в печени с участием изофермента CYP3A4. $T_{1/2}$ ампренавира варьирует от 7,1 до 10,6 ч. Выводится из организма в виде метаболитов через кишечник (около 75%) и почками (около 14%), менее 1% препарата — в неизменном виде. Показан фосампренавир для лечения ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов и детей в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

Возможные побочные эффекты: головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, слабость, миалгия, миозит, рабдомиолиз, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия, развитие или обострение существующего сахарного диабета. У некоторых пациентов наблюдается перераспределение жира: уменьшение подкожной клетчатки на периферии и в области лица, увеличение в области живота, гипертрофия грудных желез, скопление жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола»).

Противопоказан при беременности, кормлении грудью, тяжелой печеночной недостаточности.

Формы выпуска: таблетки по 700 мг; 5% суспензия для приема внутрь во флаконах по 225 мл.

Атазанавир (atazanavir) взаимодействует со специфическими участками связывания протеазы на вирусных белках-предшественниках (молекула точно соответствует активным участкам протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2). Ингибирует активность протеазы ВИЧ, расщепление вирусных белков-предшественников в инфицированных клетках и образование активных белков, необходимых для окончательного формирования вирусных частиц, способных вызвать инфекционный процесс.

Применение атазанавира вместе с пищей улучшает его биодоступность и уменьшает фармакокинетическую вариабельность. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2,7 ч после приема. Связывание с белками сыворотки крови (α_1-кислым гликопротеином и альбумином) составляет 86%. Степень связывания с белками не зависит от его концентрации в крови. Выявляется атазанавир в спинномозговой и семенной жидкостях.

Метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4 до окисленных метаболитов, незначительная часть — путем N-дезалкилирования и гидролиза. Метаболиты выделяются в желчь как в свободном, так и в глюкуронизированном виде. Доля неизмененного препарата в кале и моче составляла 20 и 7% соответственно. Выделяется преимущественно с калом — 79%. $T_{1/2}$ атазанавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов не различался и составлял около 7 ч.

Атазанавир не рекомендуется принимать вместе с препаратами, индуцирующими активность ферментов цитохрома P450 (трава

зверобоя продырявленного) и лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, с узким терапевтическим диапазоном (астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, алкалоиды спорыньи, особенно эрготамин и дигидроэрготамин).

Показан атазанавир для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

Возможные побочные эффекты: головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, на ЭКГ — удлинение интервала P — R, гипергликемия, возникновение или обострение уже имеющегося сахарного диабета, гипербилирубинемия, перераспределение жировой клетчатки, кожные высыпания, зуд, нефролитиаз, остеонекроз.

Противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет, а также при беременности, кормлении грудью, тяжелой печеночной недостаточности, сахарном диабете, приеме адреноблокаторов.

Форма выпуска: капсулы по 100, 150 и 200 мг.

Дарунавир (darunavir) является селективным ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы ВИЧ-1. Избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц. Устойчив к мутациям, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы.

После приема внутрь дарунавир быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5—4,0 ч. Концентрация препарата в плазме была выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это обусловлено тем, что у лиц, инфицированных ВИЧ-1, в крови выше концентрация α_1-кислого гликопротеина, с которым связывается ингибитор протеазы. С белками плазмы связывается около 95% препарата.

Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени в основном изоферментами CYP3A4. Концентрацию дарунавира в плазме существенно повышает ритонавир, который ингибирует изоферменты CYP3A4 в печени. Абсолютная биодоступность дарунавира при однократном приеме составляла около 37% и увеличивалась примерно до 82% при использовании ритонавира. При приеме натощак относительная биодоступность основного препарата в присутствии низкой дозы ритонавира снижается на 30%. Характер пищи не влиял на концентрацию дарунавира в плазме крови. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира. Выводится препарат в виде метаболитов, а также в неизменном виде с калом (41,2%) и мочой (7,7%). Конечный $T_{1/2}$ дарунавира составил около 15 ч при его приеме в комбинации с ритонавиром. Применяют для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и с массой тела не менее 20 кг в комбинации с низкой дозой ритонавира, улучшающего фармакокинетические характеристики основного препарата, а также с другими антиретровирусными средствами.

Побочные эффекты: головная боль, необычные сновидения, боли в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, повышение активности ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, миозит, анорексия, сахарный диабет, зуд, кожная сыпь.

Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 75, 150, 300, 400 и 600 мг; сироп 100 мг/мл.

Типранавир (tipranavir) относится к группе ингибиторов протеазы ВИЧ-1. Он взаимодействует с активной протеазной зоной и препятствует расщеплению полипептидов, что приводит к образованию незрелых вирусных частиц, не способных к инфицированию других клеток.

При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1—5 ч, ее величина зависит от дозы. Типранавир почти полностью связывается с плазменными белками (более 99,9%). Препарат находится в организме в неизменном виде и мало метаболизируется ферментами: через 12 ч в плазме крови содержалось 98,4% от принятой дозы препарата и выявлялось лишь небольшое число метаболитов, при этом все они содержались в следовых концентрациях (не более 0,2%). Большая часть дозы типранавира (около 82,3%) удаляется через кишечник в неизменном виде. Почками выводятся в неизменном виде следовые количества (около 0,5%), основной метаболит — глюкуронидный конъюгат типранавира (около 11%). Установлено, что основное количество препарата (около 56,3%) выводилось в промежутке между 24 и 96 ч после его применения.

Резистентность ВИЧ к типранавиру вырабатывается медленно. Препарат сохраняет свою эффективность при наличии резистентности вируса к ингибиторам протеазы первого поколения.

Применяют типранавир для лечения пациентов, инфицированных ВИЧ, в составе комплексной терапии. Весьма часто его комбинируют с ритонавиром, который в низкой дозе способствует достижению эффективной концентрации типранавира в плазме. Ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4 цитохрома P450 в печени, а также насос, выводящий P-гликопротеин из клеток кишечника и, возможно, изофермент CYP3A4 цитохрома P450 в кишечнике. Ритонавир увеличивает значение AUC, максимальную и минимальную концентрацию и уменьшает клиренс основного препарата. После ежедневного применения типранавира/ритонавира (500 мг / 200 мг в день) вместе с легкой пищей эффективный средний $T_{1/2}$ типранавира/ритонавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов в период устойчивого состояния фармакокинетики составлял соответственно 4,8 и 6,0 ч.

В период приема типранавира с низкой дозой ритонавира не должны применяться растительные препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, которые способны снизить концентрацию типранавира в плазме и уменьшить его клинический эффект.

Возможны следующие побочные эффекты: слабость, головная боль, одышка, диарея, тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе, гастроэзофагальный рефлюкс, панкреатит, увеличение уровня липазы, сыпь, зуд, угнетение кроветворения, повышение активности печеночных ферментов, печеночная и почечная недостаточность, гипергликемия, липодистрофия, миалгия.

Противопоказан при беременности, кормлении грудью, а также при тяжелой печеночной и почечной недостаточности.

Форма выпуска: капсулы по 250 мг.

Ингибиторы интегразы
(integrase infibitors)

В 2007 г. был создан первый антиретровирусный препарат «Ралтегравир» из новой группы антиретровирусных средств, получившей название «ингибиторы интегразы» (ИИ), также известных как ингибиторы переноса цепи интегразой (Integrase Standart Transfer Inhibitors, INSTI). Интеграза является специфическим ферментом, катализирующим интеграцию (включение) генетической информации ВИЧ в хромосому клетки хозяина. Перед интеграцией линейные молекулы ДНК вируса сначала замыкаются в кольцо и затем уже встраиваются. Провирусная интеграция состоит из двух каталитических реакций: 3'-процессинга в цитоплазме клетки-хозяина, где собираются провирусные цепи для последующего прикрепления, и переноса цепи, при котором провирусная ДНК ковалентно связывается с клеточной ДНК. Селективные ИИ конкурентно ингибируют реакцию переноса цепи за счет связывания ионов металла на активном участке. В клетках человека не существует гомолога для интегразы ВИЧ, поэтому ее ингибиторы реже вызывают тяжелые нежелательные явления у пациентов.

Ралтегравир (raltegravir) угнетает каталитическую активность интегразы ВИЧ. Ингибирование интегразы предотвращает ковалентное введение генома ВИЧ в геном клетки хозяина на ранних стадиях развития инфекции. Не включенные в ДНК человека геномы ВИЧ не способны индуцировать продукцию новых вирусных частиц, вследствие этого происходит подавление процесса интеграции и предотвращение дальнейшего распространения вирусной инфекции в организме.

Ралтегравир быстро всасывается после приема натощак, максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 3 ч. Пища не влияет на биоусвояемость препарата. С белками плазмы связывается около 83% ралтегравира. Препарат легко проникает через плацентарный барьер, в то время как гематоэнцефалический барьер является для него непреодолимой преградой. Биотрансформация препарата происходит в печени. Основной путь метаболизма ралтегравира у человека представлен процессом глюкуронирования, опосредованного уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазой (УДФ-ГТ). Длительность конечной фазы периода полувыведения составляет 9 ч, большая часть AUC соответствует более короткой а-фазе кажущегося периода полувыведения (около 1 ч). Элиминируется препарат двумя путями: примерно 51% от принятой дозы выводится через кишечник (метаболит — глюкуронид) и около 32% — через почки (в моче определяется ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид

в пропорциях, составляющих примерно 9 и 23% от введенной дозы).

Препарат не является субстратом изоферментов системы цитохрома P450 и не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A. Кроме этого, *in vitro* он не индуцирует CYP3A4 и не является ингибитором P-гликопротеинопосредованного транспорта. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что препарат не влияет на фармакокинетические параметры лекарственных средств, которые являются субстратами указанных ферментов или P-гликопротеина.

При проведении монотерапии ралтегравиром быстро возникает резистентность возбудителя. Поэтому в настоящее время его применяют только в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-1 у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и с массой тела не менее 25 кг, как ранее получавших, так и не получавших специфическую терапию.

Возможные побочные эффекты: головокружение, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, анорексия, боли в животе, анемия, гингивит, глоссит, заложенность носа, дислипидемия, гиперхолестеринемия, стеатоз печени, мышечно-скелетные боли, дисгевзия, гиперсомния, мигрень, сонливость или бессонница, расстройство памяти, периферическая невропатия, необычные сновидения, суицидальные мысли, кожные сыпи, зуд, гиперчувствительность.

Противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания, а также у пациентов с тяжелой печеночной и почечной недостаточностью.

Формы выпуска: таблетки по 400 мг; жевательные таблетки по 25 и 100 мг; гранулы (100 мг в саше).

Долутегравир (dolutegravir) ингибирует активность интегразы ВИЧ, связываясь с ее активным участком, и блокирует этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной ДНК, который необходим для цикла репликации вируса.

Долутегравир быстро всасывается, среднее время достижения максимальной концентрации — 2—3 ч. При приеме 1 раз в день фармакокинетическое стационарное состояние достигается примерно через 5 сут после начала применения.

Прием пищи несколько повышает степень и снижает скорость всасывания препарата, но эти данные практически не используются при проведении терапии. Однако пациентам, инфицированным ВИЧ-1 с определенной устойчивостью к ИИ, рекомендуется принимать препарат с пищей. Долутегравир примерно на 99% связывается с белками плазмы крови. По разным данным кажущийся объем распределения (Vd/F) варьирует от 12,5 до 20 л. Степень связывания препарата с белками крови не зависит от его концентрации. Долутегравир проникает в спинномозговую жидкость, снижая концентрацию ВИЧ в ней. Он обнаруживается в тканях половых путей и прямой кишки.

Метаболизируется препарат в печени в основном ферментом УДФ-ГТ 1A1, в меньшей степени CYP3A4, а также UGT1A3, UGT1A9, Pgp. $T_{1/2}$ долутегравира составляет 14 ч. Около 53% от общей принятой дозы выводится с фекалиями в неизменном виде и примерно 32% — с мочой, при этом 18,9% в виде эфира глюкуронида долутегравира, 3,6% в виде N-деалкилированного метаболита, 3% в виде метаболита, который образуется путем окисления бензильного атома углерода, 1% в неизменном виде.

Показан для лечения ВИЧ-1 у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Возможны следующие побочные эффекты: головная боль, головокружение, необычные сновидения, утомляемость, бессонница, тошнота, рвота, диарея, кожные сыпи. В числе тяжелых неблагоприятных явлений отмечены реакции гиперчувствительности и нарушение функции печени у ко-инфицированных вирусными гепатитами B и C.

Противопоказан для применения при беременности и в период грудного вскармливания, а также у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 50 мг.

Ингибиторы фузии
(fusion inhibitors)

Для успешной репликации вирусу иммунодефицита человека необходимо проникнуть в живую клетку. Для осуществления этой цели на поверхности его капсида имеются специальные рецепторы, которые инициируют процесс поглощения вирусных частиц Т-лимфоцитами.

Проникновение ВИЧ в клетки хозяина происходит в три этапа.

1-й этап — присоединение — опосредуется белком оболочки вируса, который состоит из субъединиц gp120 и gp41, находящихся в трехмерных гликопротеиновых «выступах» на вирусной оболочке.

2-й этап — взаимодействие с ко-рецептором — осуществляется при связывании не менее двух молекул gp120 с молекулами CD4, происходят конформационные изменения этого белка.

3-й этап — фузия ВИЧ с клеткой хозяина — происходит при дальнейшем взаимодействии gp120 с ко-рецепторами хемокинов, такими как CXCR4 и CCR5, экспрессирующихся на клеточной оболочке.

Установление структуры гликопротеина gp41, требующегося для слияния мембран вируса и клетки-мишени, в частности открытие того, что окончательное активное состояние gp41 характеризуется образованием шестиспирального узла, позволило создать принципиально новые средства для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получили название «ингибиторы фузии» (слияния). Они способны связываться с гликопротеином gp41 ВИЧ-1 вне клетки и ингибировать его структурную реаранжировку, что приводит к невозможности процесса слияния вируса и клеточной оболочки. В настоящее время в клинической практике используется единственный лекарственный препарат из группы ингибиторов фузии — энфувиртид, который применяется для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с 2003 г.

Энфувиртид (enfuvirtide) — синтетический пептид, состоящий из 36 аминокислот, соответствующий участку 127-162 гликопротеина gp41. По механизму действия энфувиртид принципиально отличается от стандартных антиретровирусных препаратов, поэтому он активен в отношении ВИЧ, устойчивых ко всем классам антиретровирусных средств. Он действует вне клетки и блокирует слияние ВИЧ с лимфоцитами CD4+ или другими клетками-мишенями за счет связывания с белком gp41 оболочки ВИЧ и нарушения его конформации, что является препятствием для осуществления процесса фузии вируса и клетки. Связывание энфувиртида с С-концевым гептатным повтором вирусного gp41 зависит от сродства гликопротеина gp120 к хемокиновому рецептору CCR5. Уменьшение его аффинности замедляет образование шестиспиральной петли, при этом время воздействия энфувиртида на С-концевой фрагмент gp41 возрастает, что приводит к повышению противовирусного эффекта.

После однократного подкожного введения энфувиртида в диапазоне доз 45—180 мг биодоступность пропорциональна вводимой дозе. Абсорбция не зависит от места введения. Равновесная концентрация при дозе 90 мг составляет 2,6—3,4 мкг/мл. Связывание с белками плазмы — 92% (в основном с альбумином и в меньшей степени с α_1-кислым гликопротеином).

В организме препарат подвергается катаболизму до аминокислот, входящих в его состав, с последующей их утилизацией. Не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450. После подкожного введения энфувиртида в дозе 90 мг $T_{1/2}$ варьирует от 3,8 до 4,4 ч. Показан препарат для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов в поздних стадиях развития патологического процесса. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность энфувиртида в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, подобранными на основании изучения гено- и фенотипической резистентности вируса и предыдущего опыта лечения, у больных, ранее получавших высокоактивную антиретровирусную терапию.

Энфувиртид разрушается при пероральном введении, поэтому его применяют парентерально. Препарат характеризуется высокой безопасностью, его хорошо переносят как взрослые, так и дети. Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью или при умеренной печеночной недостаточности.

В месте введения препарата могут появиться уплотнение, эритема, зуд, экхимозы; редко (1,5%) — киста, абсцесс и флегмона. Нежелательные резорбтивные явления: слабость, снижение массы тела, анорексия, астения, боль в горле, гриппоподобный синдром, тошнота, диарея, головная боль, головокружение.

Форма выпуска: флаконы, содержащие 90 мг лиофилизированного порошка для приготовления раствора для подкожного введения.

Антагонисты хемокиновых рецепторов
(chemokine receptor antagonist)

По механизму действия антагонисты хемокиновых рецепторов примыкают к ингибиторам фузии, поскольку тоже ингибируют проникновение ВИЧ в клетку. Установлено, что

связывание ВИЧ с клетками-мишенями является сложным многоступенчатым процессом, который начинается со связывания gp120 с рецептором CD4, что приводит к структурным изменениям, заключающимся в раскрытии V3-петли протеина. Последняя затем связывается с хемокиновым ко-рецептором (главным образом с CCR5 либо с CXCR4), что способствует внедрению gp41 в клетку-мишень и в конечном итоге приводит к слиянию вириона с клеточной мембраной.

Антагонисты хемокиновых рецепторов способны селективно и обратимо связываться с ко-рецептором и блокировать взаимодействие CCR5 с V3-петлей протеина, что приводит к ингибированию фузии ВИЧ с мембраной клетки-мишени. Антагонисты 5-хемокиновых рецепторов (CCR5) введены в медицинскую практику в 2007 г.

Маравирок (maraviroc) является маленькой молекулой, которая обратимо связывается с корецептором CCR5 и блокирует взаимодействие с V3-петлей, препятствует попаданию gp41 в клетку-мишень и угнетению процесса фузии ВИЧ с клеточной мембраной.

Маравирок активен в отношении ВИЧ-1 при наличии у него тропизма к ко-рецептору CCR5. Препарат неэффективен в отношении вирусов с наличием тропности к ко-рецептору CXCR4 или вирусов с двойным/смешанным тропизмом. Для успешного применения маравирока следует проводить изучение генотипа ВИЧ, чтобы прогнозировать тропизм к CCR5 и CXCR4 путем секвенирования V3-петли gp120.

При приеме маравирока внутрь в однократной дозе 300 мг максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2 ч. При пероральном приеме в дозе, превышающей 1200 мг, фармакокинетика нелинейная. Абсолютная биодоступность препарата в дозе 100 мг составляет 23%, предполагаемая биодоступность при дозе 300 мг — 33%. Препарат является субстратом для транспортного Р-гликопротеина, обеспечивающего эффлюкс веществ из клетки. Маравирок можно принимать в рекомендованных дозах независимо от приема пищи. Связывание с белками плазмы крови человека составляет около 76%, слабо связывается с альбумином и α_1-кислым гликопротеином.

Биотрансформация происходит в печени при участии изоферментов (в основном CYP3A4) системы цитохрома Р450 до метаболитов, которые не активны в отношении ВИЧ-1. Маравирок является основным циркулирующим веществом после однократного перорального приема в дозе 300 мг. Наиболее значимым циркулирующим метаболитом у человека является вторичный амин, образованный путем N-дезалкилирования и не обладающий значимой фармакологической активностью. Другие метаболиты представляют собой продукты моноокисления. Примерно 20% препарата выводится почками, а 76% — через кишечник в течение 168 ч. Маравирок является основным веществом, присутствующим в моче (в среднем 8% от дозы) и кале (в среднем 25% от дозы). Остальная часть выводится в виде метаболитов. Период полувыведения препарата варьирует от 15 до 30 ч.

Несмотря на то что опыт применения маравирока ограничен, имеются убедительные доказательства того, что при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов относительно быстро развивается устойчивость вируса к применяемому препарату. Полагают, что резистентность ВИЧ-1 к маравироку может возникнуть двумя путями: за счет селекции вируса, способного связываться с хемокиновыми рецепторами CXCR4 в качестве ко-рецептора для входа в клетку (CXCR4-тропный вирус) либо продолжающего использовать исключительно CCR5 (CCR5-тропный вирус) в присутствии препарата.

Маравирок применяется в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее получавших противоретровирусную терапию, при наличии тропизма вируса только к корецептору CCR5. Характерной особенностью маравирока является то, что при его применении не выявлено антагонизма в отношении всех групп антиретровирусных препаратов.

Препарат хорошо переносится пациентами и относительно редко (5,3%) вызывает развитие нежелательных явлений. В клинических исследованиях установлено, что при применении маравирока у пациентов может возникнуть быстрая утомляемость, кашель, гипертермия, кожные сыпи, боли в животе, головокружение, суставные и мышечные боли, развитие инфекций верхних дыхательных путей.

Противопоказания: возраст до 18 лет; одновременный прием с препаратами, содержа-

щими зверобой продырявленный; повышенная чувствительность к маравироку.

Форма выпуска: таблетки по 150 и 300 мг.

Высокоактивная антиретровирусная терапии (ВААРТ)

Как следует из вышеизложенного, при проведении монотерапии любым антиретровирусным средством к нему быстро развивается резистентность ВИЧ-инфекции. Для преодоления резистентности врачи начали проводить комбинированную терапию с использованием нескольких антиретровирусных препаратов, обладающих разными механизмами действия. В настоящее время для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов применяется ВААРТ, при которой используются оптимальные комбинации, состоящие, как правило, из трех антиретровирусных препаратов. Выбор конкретных препаратов для оптимизации основного (фонового) режима терапии должен базироваться на анализе проводимого антиретровирусного лечения, генотипе и/или результатах изучения фенотипической резистентности, учете лекарственного взаимодействия, переносимости и приверженности пациента к лечению. В последние годы многие фармацевтические компании стали выпускать комплексные препараты для проведения комбинированной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Основные цели ВААРТ:

• вирусологическая: блокирование репликации ВИЧ с целью уменьшения вирусной нагрузки и фиксации ее на низком уровне;

• иммунологическая: стабилизация иммунной системы с целью повышения уровня Т-лимфоцитов и восстановления защиты организма от инфекций;

• клиническая: увеличение продолжительности и повышение качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, предупреждение развития СПИДа и его проявлений, профилактика вертикальной передачи ВИЧ.

С внедрением ВААРТ в медицинскую практику ВИЧ-инфекция стала контролируемой, и в настоящее время ее можно рассматривать как хроническое заболевание. Применяемая современная ВААРТ замедляет и практически тормозит прогрессирование ВИЧ-инфекции и ее переход в стадию СПИДа, что позволяет ВИЧ-инфицированному человеку вести активный и продуктивный образ жизни. При использовании современных лекарственных средств и условии, что их эффективность сохраняется, продолжительность жизни человека ограничивается не ВИЧ, а лишь естественными причинами старения.

Благодаря ВААРТ высокую смертность у пациентов со СПИДом удалось уменьшить почти в 2 раза, однако все равно этот показатель остается почти в 5 раз выше, чем у ВИЧ-инфицированных без СПИДа. Наиболее важными факторами риска высокой смертности являются вирусная нагрузка более 400 копий/мл (по сравнению с менее чем 400 копий/мл), количество CD4+ менее 200 кл./мкл (по сравнению с более чем 200 кл./мкл) и цитомегаловирусная инфекция.

В настоящее время проведение терапии ВИЧ-инфицированных пациентов начинают при снижении иммунитета и/или высокой вирусной нагрузке. Недавно пороговое количество CD4+, необходимое для проведения ВААРТ, было повышено с 350 до 500 кл./мкл в Соединенных Штатах Америки и с 200 до 350 кл./мкл в странах со средним и низким уровнем дохода.

Для успешного проведения эффективной ВААРТ необходимо не только наличие соответствующих лекарственных препаратов, но и высокая приверженность ВИЧ-инфицированных пациентов к лечению. Важно принимать рекомендуемые лекарства в одно и то же время всю оставшуюся жизнь, так как при нарушении графика приема или прерывания курса лечение теряет всякий смысл. ВИЧ очень быстро мутирует, изменяет свой геном и образует многочисленные высокорезистентные штаммы. Установлено, что примерно через 5 лет от исходных комбинаций генов практически ничего не остается, поскольку ВИЧ мутирует полностью. Следовательно, вновь образованные вирусы становятся резистентными к прежде эффективным лекарственным средствам и их комбинациям. Любая существующая на сегодняшний день схема лечения ВИЧ-инфекции рано или поздно становится неэффективной. Поэтому поиск новых антиретровирусных средств с другими механизмами действия, а также принципиально новых методов терапии ВИЧ-инфекции является одной из наиболее актуальных задач медицинской науки. Создание новых классов антиретровирусных препаратов нацелено в основном на преодоление резистентности вирусов и уменьшение побочных эффектов проводимой терапии. Однако

на сегодня ВИЧ-инфекция остается неизлечимым заболеванием, поскольку геном вируса интегрируется в хромосомы клеток и может реактивироваться даже после курса проведенной антиретровирусной терапии.

При анализе современных публикаций по ВИЧ/СПИД привлекает внимание разработка принципиально новых подходов к лечению ВИЧ-инфекции. Так, в журнале *Science Translational Medicine* опубликован отчет американских исследователей об успешных пилотных испытаниях принципиально нового метода лечения ВИЧ-инфекции, в котором использованы современные научные достижения в области биологии и медицины. Суть этого нового метода заключается в пересадке пациенту его собственных стволовых (плюрипотентных гемопоэтических) клеток крови, в ДНК которых включены три искусственных гена, обеспечивающих защиту клеток от ВИЧ. В качестве вектора для доставки генов использован «родственник» ВИЧ из рода лентивирусов, не вызывающий заболеваний у человека. Действие всех трех генов реализуется за счет синтезирующихся на их матрице ДНК, которые блокируют ключевые реакции репликации вируса.

Учеными проводится также поиск безопасных способов редактирования генома человека и исключения из него провирусной ДНК. Недавно изобретен метод удаления генома ВИЧ-1 из зараженных клеток при помощи системы CRISPR/Cas9. Исследователи смогли вырезать фрагмент провирусной ДНК, расположенный между 5’- и 3’-концевыми LTR-областями, из хромосом зараженных ВИЧ клеток в культуре. Созданная система позволяет вырезать все до единой копии вирусного генома и препятствует его повторному встраиванию в хромосомы. Предполагают, что разработанный подход может привести к созданию способа полного избавления от ВИЧ-инфекции.

Контактная информация:
Кевра Михаил Константинович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 208-27-71.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: М. К. К., В. М. С.
Сбор и обработка материала: М. К. К., В. М. С.
Статистическая обработка данных: М. К. К., В. М. С.
Написание текста: М. К. К., В. М. С.
Редактирование: М. К. К.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 23.02.18.

Список использованной литературы (References) опубликован в № 7, с. 32—42.

И. М. ХМАРА

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь,
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проведен анализ научных публикаций о роли сахарного диабета в возникновении тромбоза глубоких вен. Показано, что тромбофлебит глубоких вен не является следствием сахарного диабета, а определяется коморбидной патологией на его фоне, хирургическими вмешательствами и иммобилизацией, которые увеличивают его риск в 1,01—2,27 раза, а также прослеживается зависимость средней силы с неадекватным контролем заболевания (гликозилированный гемоглобин ≥7%) и/или гиперосмолярным состоянием. При сахарном диабете установлено коррелирующее с величиной гликозилированного гемоглобина возрастание сопротивления периферических артерий за счет первичного поражения vasa vasorum сосудистой стенки, нарушения капиллярного кровотока и ишемии с увеличением кровотока по артерио-венозным шунтам на фоне несостоятельности сафенофеморального соустья и перфорантных вен с ухудшением венозного оттока. Показано, что в профилактике венозного тромбоза у пациентов с диабетом помимо достижения целевых уровней гликемии, целесообразны рациональные физические нагрузки (до 3 ч в неделю), контроль дислипидемии, снижение числа госпитализаций и длительности иммобилизации, а также фибринолитической активности крови — для предупреждения рецидивного венозного тромбоза.

Ключевые слова: *диабет, тромбоз, гликозилированный гемоглобин, риск.*

Certain scientific publications about the role of diabetes in the development of deep vein thrombosis have been analyzed. The deep vein thromboembolism has been shown not to be a consequence of diabetes mellitus but is determined by comorbid pathologies, surgical interventions, immobilization, age over 65 years increasing its risk by 1.02—2.27 times. In addition, a moderate association with the disease (glycosylated hemoglobin ≥7%) inadequate control and/or with the hyperosmolar state has been identified. In diabetes mellitus the peripheral arteries resistance is increasing due to the vasa vasorum vascular wall damage, changes in the capillary blood flow and ischemia the blood flow through arteriovenous shunts increasing against the background of saphenofemoral anastomosis and the perforating veins failure followed by the venous outflow deterioration correlating with the glycosylated hemoglobin value. It has been demonstrated that the venous thrombosis prevention in diabetic patients, in addition to achieving the target glucose levels, rational physical loads (for up to 3 hours per week), the dyslipidemia and blood fibrinolytic activity control, the number of hospitalizations and the duration of immobilization reduction are reasonable.

Key words: *diabetes, thrombosis, glycosylated hemoglobin, risk.*

HEALTHCARE. 2018; 6: 30—38.
DIABETES MELLITUS AND VENOUS THROMBOSIS
I. M. Khmara

Хроническая гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, повышенные уровни воспалительных факторов, дислипидемия, микро- и макроангиопатии с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, почек сопровождают сахарный диабет (СД), заболеваемость которым увеличивается с возрастом [1—4]. Гипергликемия и дислипидемия модулируют экспрессию и/или функцию тромботических, фибринолитических и реологических факторов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции [5, 6]. В то же время хронические болезни, возраст пациента, дислипидемия рассматриваются как факторы повышения риска развития венозной тромбоэмболии [1, 6—11].

Более 415 млн (8,8%) жителей планеты в возрасте 20—79 лет живут с СД и 5 млн смертей в год ассоциированы с ним, а общие годовые расходы в связи с этим заболеванием оценены в 673 млрд долл. США, и к 2040 г. предполагается их увеличение до 802 млрд долл. США [12—15].

Ежегодная заболеваемость венозным тромбозом (ВТ) глубоких вен среди европейцев составляет 104—183 на 100 000 человеко-лет [16]. Смертность вследствие развития ВТ составляет 118 на 100 000 человеко-лет [17]. При углубленном обследовании у половины пациентов с проксимальным ВТ выявляют бессимптомную тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), и, наоборот, у 70% пациентов с ТЭЛА диагностируют ВТ нижних конечностей [18]. Ежегодно ТЭЛА регистрируют у 35—40 человек на 100 000 населения, из них 2300 человек умирают [18, 19].

Заболеваемость СД и ВТ увеличивается с возрастом [1, 2, 4, 15]. Эти оба состояния

имеют хроническое и прогрессирующее течение, приводят к снижению качества жизни пациента, увеличивают стоимость лечения, длительность пребывания в стационаре и смертность [1, 3, 5, 7, 14, 16, 19, 21—24].

Представлял интерес анализ литературы о роли СД в возникновении тромбоза глубоких вен в связи с принижением значимости этих состояний практикующими врачами и пациентами.

C. Gangireddy и соавт. диагностировали СД у 25% из 75 771 пациентов с ВТ в послеоперационном периоде после 9 общих, сосудистых и ортопедических операций [25]. Сообщалось о достоверно большем (p<0,001) проценте возникновения случаев ВТ в период госпитализации (38,2% против 25,8%) или спустя 3 мес после пребывания в отделении интенсивной терапии (25,6% против 14,1%) у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД [26]. Иммобилизация более 2 сут приводила к более частому развитию ВТ у пациентов с СД по сравнению с лицами без него (52,2% против 43,6%, p<0,01). По данным S. Wang и соавт., у пациентов с СД тромбоэмболия после выполнения имплантации суставов развивалась в 2,76 раза чаще, чем у пациентов, не имевших нарушений углеводного обмена [27]. D. M. Cohn и соавт. отметили, что даже повышение уровня гликемии (стрессовая гипергликемия) связано с увеличением случаев ВТ среди пациентов после трансплантации тазобедренных суставов (ОШ=1,8; 95% ДИ (1,2; 2,8)) [28]. При колоректальном раке сопутствующий СД увеличивал риск возникновения ВТ в 4,749 раза по сравнению с пациентами без СД [29]. Авторы сделали вывод о повышении риска развития ВТ при наличии СД и стрессовой гипергликемии у пациентов с коморбидной патологией.

В то же время ряд исследователей прослеживали связь СД с тромбозом глубоких вен при отсутствии сопутствующей соматической и/или хирургической патологии. Так, V. Petrauskiene и соавт. [30] в ходе ретроспективного анализа историй болезни 302 пациентов с ВТ с 1997 по 1999 г. установили 56 случаев, ассоциированных с СД, и 246 случаев у пациентов без СД. Авторы провели расчет заболеваемости ВТ в популяции пациентов с СД, которая составила 432 на 100 000 населения с СД (95% ДИ (375; 496)) против 78 на 100 000 населения без СД (95% ДИ (68; 88)). Скорректированная по возрасту заболеваемость среди диабетической популяции составила 274 (95% ДИ (262; 286)), причем ВТ чаще развивались у пациентов с СД 1-го типа, чем при СД 2-го типа: 704 случая (95% ДИ (314; 566)) и 412 случаев (95% ДИ (312; 544)) соответственно. Общее стандартизированное соотношение заболеваемости составляло 2,27 (95% ДИ (1,75; 2,95)), что указывает на большую склонность пациентов с СД к ВТ после корректировки возрастных различий. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что риск развития ВТ с возрастом более чем в 2 раза выше у пациентов с СД, чем среди лиц, не страдающих СД. Наибольший риск ВТ имели пациенты с СД 1-го типа.

В популяционном исследовании, выполненном J. A. Heit и соавт. по принципу случай — контроль с включением 4037 пациентов, из которых 1922 человека имели в анамнезе ВТ, СД установили у 12% пациентов в основной группе и в 9% случаев в группе контроля. При выполнении однофакторного анализа исследователи определили связь ВТ и СД с величиной отношения шансов (1,47; 95% ДИ (1,18; 1,84); p=0,001) [31].

G. Piazza и соавт. [26] также сообщали о большей частоте тромбоза глубоких вен у пациентов с СД по сравнению с лицами без СД (88,7% против 85%, p=0,03).

В 2014 г. J. Bai и соавт. [10] в ходе мета-анализа 16 статей с привлечением 803 627 112 участников и 10 429 227 пациентов с ВТ показали, что СД связан с повышенным риском ВТ (1,35; 95% ДИ (1,17; 1,55); $p=2{,}92\cdot10^{-5}$). Даже в случаях ограничения числа исследований за счет включения только результатов когортного изучения ассоциация оставалась достоверной (1,36; 95% ДИ (1,1; 1,68); p=0,004).

E. J. Bell и соавт. [32] путем включения 19 исследований, представленных в PubMed, Web of Science и CINAHL за период до 31 июля 2014 г., определили статистически значимое, но слабое влияние СД на развитие ВТ (1,16; 95% ДИ (1,01; 1,34)).

Исследование зависимости риска развития ВТ от выраженности нарушений углеводного обмена, определяемых по величине гликозилированного гемоглобина (HbA1c), в многофакторном анализе результатов 15-летнего когортного динамического наблюдения позволило установить коэффициент риска, который составил 1,02 (95% ДИ (0,77; 1,35)) у пациентов с СД и

0,72 (95% ДИ (0,41; 1,29)) без СД, а среди пациентов с СД, имеющих значения HbA1c<7,0% — 1,30 (95% ДИ (0,77; 2,17)) и 1,41 (95% ДИ (0,95; 2,09)) при HbA1c≥7,0% [33].

B. Mraovic и соавт. на основании результатов собственных исследований высказывали мнение о тяжести ВТ в зависимости от уровня гликемии [34]. Авторы установили, что если уровень гликемии в сыворотке крови выше 200 мг/дл (11 ммоль/л), то риск развития ТЭЛА увеличивается в 3,19 раза (p=0,01) по сравнению с пациентами, у которых уровень гликемии не превышал 110 мг/дл (6,1 ммоль/л).

Следовательно, анализ литературы показал, что вероятность развития ВТ у пациентов с СД увеличивается в пределах 1,02—2,27 раза. Различия в математически рассчитанных величинах относительного риска следует связывать с разной степенью выраженности нарушений углеводного обмена у пациентов, включаемых в исследование. Последнее подтверждается ростом вероятности развития ВТ и усугублением его тяжести в зависимости от уровня глюкозы в периферической крови.

При изучении клинической картины ВТ при СД по сравнению с таковой у пациентов без нарушений углеводного обмена исследователи обратили внимание на более отсроченное по возрасту их развитие: средний возраст 68,2 года против 62,8 года (p<0,001). Достоверно чаще (p<0,001) тромбоэмболия глубоких вен при СД развивалась на фоне ожирения (ИМТ 31,0±9,2 кг/м^2 против 28,1±7,1 кг/м^2), дислипидемии (39,9% против 24,6%), ишемической болезни сердца (24,4% против 10,3%), артериальной гипертензии (79,4% против 48,2%), сердечной недостаточности (30,7% против 14,2%), цереброваскулярных болезней (15,8% против 10,3%), а также хронических болезней легких (25,2% против 18,1%) и почек (15,3% против 6,1%) при инфицировании [26].

Кроме того, ВТ имели разную локализацию: чаще тромбозы в области верхних конечностей развивались у пациентов с СД, чем у лиц без диабета (15,8% против 10,9%; p=0,004) [26]. Среди причин тромбозов данной локализации авторы не исключали и установку центрального катетера, который чаще применяют у пациентов с СД, чем у пациентов без него (28,8% против 16,1%; p<0,001).

I. M. Lang и соавт., проведя исследование по принципу «случай — контроль», показали, что СД (p=0,0006) был связан с повышенной вероятностью развития ТЭЛА (p=0,0006), особенно у женщин (p=0,0197) [35].

Клинические проявления ВТ у лиц с СД были схожи с таковыми у пациентов, не страдавших СД: до 76,7—80,0% имели локальные проявления; 46,5—47,0% — отек конечности. Вместе с тем на боли в конечностях жаловались только 24% пациентов с СД против 47% в группе сравнения [51], а на боли в груди — 7,8% против 10,6% среди лиц без СД (p<0,05), что было обусловлено диабетической полиневропатией.

У 9,9—12,0% пациентов регистрировали тахикардию, у 6,0—6,9% — систолическую гипотензию, у 6,5% отмечали повышение температуры. Одышку и кашель с равной частотой регистрировали у пациентов с СД и без нарушений метаболизма глюкозы: 22,3% случаев против 22,7% и у 7,6% против 8% пациентов соответственно симптомам.

Нарушение сознания при СД наблюдалось в 2,5% случаев против 1,2% у лиц без диабета (p<0,001). Синкопальные состояния наблюдались у пациентов с СД исключительно при ТЭЛА. I. M. Lang и соавт. [35] сообщили о более частом сочетании ТЭЛА с тромбозом глубоких вен (16,6% против 13,5%; p=0,08).

Следовательно, наличие СД в анамнезе предполагает высокую вероятность развития безболевого тромбоза глубоких вен с большей вероятностью локализации тромба в области верхних конечностей или с ТЭЛА, в том числе в сочетании с тромбоэмболией сосудов. В случаях ТЭЛА в клинической картине с высокой вероятностью отмечается нарушение сознания, а также уровень глюкозы в сыворотке крови более 11 ммоль/л, что увеличивает риск возникновения тромбоза до 3,19 раза. Наиболее характерным фоном ВТ при СД является ожирение и сопутствующие соматические болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем, инфицирование, указание на предшествующее стационарное лечение или иммобилизацию. Вместе с тем при совокупности коморбидных факторов эмболия при СД наиболее часто возникает в возрасте 68,2 года.

О значении коморбидных состояний свидетельствуют результаты исследований J. A. Heit и соавт., опубликованные в различные годы [16, 31, 36—39], в которых показано, что риск возникновения тромбоза глубоких вен связан с госпитализацией пациентов по причине обширных

хирургических вмешательств (17,05; 95% ДИ (11,43; 25,43)) или тяжелых острых заболеваний (7,12; 95% ДИ (5,21; 9,73)), с развитием злокачественных неопластических процессов (7,14; 95% ДИ (5,5; 10,14)), сестринскими манипуляциями у лиц с ограниченной способностью к перемещению (5,64; 95% ДИ (3,96; 8,05)), травмами (3,86; 95% ДИ (2,61; 5,7)), неврологическими заболеваниями, сопровождающимися парезом или параличом нижних конечностей (4,05; 95% ДИ (2,37; 6,94)), наличием в анамнезе предшествующего эпизода тромбоза (3,09; 95% ДИ (2,23; 4,28); p<0,01).

В 2016 г. K. Gariani и соавт. [40], проведя анализ 24 исследований, размещенных в базах MEDLINE и EMBASE, 10 из которых были когортными (274 501 пациент) и 14 относились к контролю течения заболеваний (1 157 086 пациентов), и используя модель со случайными эффектами, установили тесную связь между СД и ВТ с коэффициентом риска 1,6 (95% ДИ (1,35; 1,89)), который снижался до 1,1 (95% ДИ (0,77; 1,56)) при многофакторном анализе. Авторы пришли к выводу о том, что развитие ВТ определяется сопутствующими СД факторами.

Из вышеизложенного следует, что профилактикой ВТ у пациентов с СД служит, по мере возможности, снижение количества и объема хирургических вмешательств, уменьшение инвазивных манипуляций, особенно у пациентов с ограничениями движения и в возрасте старше 65 лет.

Патогенез ВТ включает нарушение структуры венозной стенки, замедление скорости кровотока, повышение свертываемости крови, а также изменение величины электростатического потенциала между кровью и внутренней стенкой [41]. В качестве возможной причины развития ВТ у пациентов с СД исследователи рассматривали диабетическую ангиопатию. Эту взаимосвязь изучили J. A. Heit и соавт. в 2009 г. [31]. Проведя исследование по принципу «случай — контроль», они статистически значимо чаще регистрировали осложнения СД (диабетическая ретинопатия, и/или нефропатия, и/или полинейропатия) у пациентов с ВТ, чем у пациентов без ВТ: 3,3% случаев у 1922 пациентов против 2,5% случаев у 2115. При моновариантном анализе микрососудистые осложнения СД были незначительно связаны с ВТ: ОШ=1,39 (95% ДИ (0,95; 2,04); p=0,09) против ОШ=1,46 (95% ДИ (1,10; 1,90)) для СД без осложнений (p=0,005, p=0,004). Многофакторный анализ не выявил зависимости между возникновением ВТ и диабетической микроангиопатией. Исследователи также рассматривали кетоацидоз как вероятный фактор, индуцирующий тромбозы, и также не установили статистически значимых связей. Однако авторы высказали мнение, что отсутствие достоверной математической зависимости не исключает того факта, что микрососудистые осложнения СД не влияют на механизм образования тромбозов глубоких вен. Отметим, что J. A. Heit и соавт. не исследовали зависимость между ВТ и выраженностью дислипидемии при СД, значение которой в генезе тромбозов отмечали R. A. Garsia и соавт. [11].

Обсуждая возможные патогенетические механизмы, которые повышают риск развития тромбозов глубоких вен у пациентов с СД, C. Keenan и соавт. [42] определяли преимущественно гиперосмолярную гипергликемию (3,0; 95% ДИ (2,1; 4,05)). По результатам многофакторного анализа авторы пришли к выводу, что в патогенезе ВТ гиперосмолярное состояние играет существенно большую роль, чем степень состояния кетоацидоза (ОР=1,2; 95% ДИ (0,8; 1,7)). На значение гиперосмолярности в генезе тромбоза указывали также J. Kelly и соавт. [43], ссылаясь на то, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, спустя 80 сут уровень мочевины превышает 7,5 ммоль/л, а осмолярность крови — 297 мОсм/л.

По данным J. A. Heit и соавт., рецидив ВТ у пациентов с СД также обусловлен гиперосмолярным состоянием [31]. В проведенном ими исследовании связь между рецидивным тромбозом и кетоацидозом была высокой, но недостоверной (ОШ=3,19; 95% ДИ (0,81; 12,59); p=0,10).

Следовательно, в целях профилактики развития ВТ у пациентов с СД необходимо осуществлять контроль причин возникновения гиперосмолярного состояния.

Среди факторов, приводящих к тромбозу, указывается гиперкоагуляция или тромбофилия, повреждение клеток эндотелия и нарушение характера кровотока (стаз, турбулентность) [7]. Известно, что варикотромбофлебит поверхностных и/или глубоких вен может являться осложнением варикозной болезни при распространении тромбоза через сафенофеморальное или сафенопоплитеальное соустье, перфорантные вены, а также при симультанном

формировании тромба в любом венозном сегменте как больной, так и визуально здоровой конечности, что осложняет течение варикозной болезни вен нижних конечностей в 15—20% случаев [44, 45]. А. А. Сергиенко и соавт. выявили рост сопротивления периферических артерий при СД за счет первичного поражения *vasa vasorum* сосудистой стенки [46]. Методом лазерной допплеровской флоуметрии они определили застой в артериовенулярном шунте, нарушение капиллярного кровотока и ишемию с увеличением кровотока по артериовенозным шунтам, а также несостоятельность периферических вен с ухудшением венозного оттока, коррелирующую с величиной HbA1c (r=0,4, p=0,02).

Однако, выполнив популяционное исследование по принципу «случай — контроль», J. A. Heit и соавт. не установили роль варикозной болезни в генезе ВТ у пациентов с СД и без нарушений углеводного обмена: ОШ=1,34 (95% ДИ (1,16; 1,56); p=0,09) и ОШ=1,32 (95% ДИ (1,07; 1,63); p=0,09) для СД (p<0,01). Многовариантный анализ при СД с учетом факторов развития ВТ и наличия осложнений СД (микроангиопатия, кетоацидоз) позволил рассчитать величину риска варикозной болезни в генезе развития глубоких тромбоэмболий, которая составила 1,12 (95% ДИ (0,90; 1,39)) и не имела статистически значимой достоверности (p=0,09).

В то же время А. А. Шлякова и соавт. [8] сделали вывод об отягощающем влиянии СД на течение хронической венозной недостаточности на основании регистрации достоверно большего по частоте (p<0,05) двустороннего поражения II и III степени (92,5% против 45% в группе сравнения без СД), отечного синдрома (52,6%) и трофических изменений (45% против 7,5%), что сочеталось с большим по частоте диагностированием несостоятельности сафенофеморального соустья (76% против 16,6%) и перфорантных вен (94% против 50%) при СД. Как фактор отягощения следует расценивать значительно более редкое предъявление жалоб больными с СД и варикозной болезнью на боли в ногах (5% против 45%; p<0,05). Авторы рассчитали зависимость между длительностью СД 2-го типа и тяжестью хронической венозной недостаточности по классификации CEAP, она оказалась положительной (r=0,5; p=0,04). Патогенетическое значение при варикотромбофлебите имела длительность заболевания более 10 лет и уровень HbA1c более 10%. P. Matic и соавт. [47], изучая ассоциацию между варикозной болезнью и коморбидными состояниями у женщин, достоверно чаще регистрировали болезнь в более тяжелой стадии C4—C6 при наличии сопутствующего СД (p<0,005).

J. Zhong и соавт., обследовав 782 пациентов с кардиометаболическими факторами риска, включавшими ожирение, гипертонию, СД и дислипидемию, пришли к заключению о большей частоте диагностирования и большей тяжести хронической венозной недостаточности нижних конечностей при повышенных уровнях триацилглицеридов, тощаковой гликемии и СД, особенно у женщин [48]. В качестве независимых факторов риска ранней хронической венозной недостаточности у пациентов с СД исследователи установили возраст, пол, уровень HbA1c и триглицеридов. У женщин риск развития варикозной болезни был почти в 12 раз выше, чем у мужчин.

Следовательно, СД усугубляет клинические проявления хронической венозной недостаточности за счет увеличения кровотока по артериовенозным шунтам на фоне несостоятельности сафенофеморального соустья и перфорантных вен с ухудшением венозного оттока, степень выраженности которых коррелирует с величиной HbA1c. Однако СД не оказывает достоверного влияния на развитие тромбоэмболий при варикозной болезни. Длительность СД более 10 лет и его неудовлетворительная компенсация (HbA1c>10%) оказывают негативное влияние при варикозной болезни, увеличивая вероятность варикотромбофлебита.

Известно, что ВТ является хроническим многофакторным заболеванием, рецидив которого развивается у 30% пациентов [16, 39, 49, 50]. Независимыми предикторами рецидива ВТ являются: возраст старше 65 лет, ожирение (ИМТ≥30,0 кг/м^2), наличие IV стадии неопластического процесса или его прогресс даже на фоне использования антикоагулянтов, неврологические заболевания с параличом ног [38, 50—54].

Исследователи указывают на дополнительные предикторы рецидива ВТ: повышенный уровень волчаночного антикоагулянта или других антифосфолипидных антител, дефицит антитромбина, протеина С или S, гипергомоцистеинемия, стойкое повышенное содержание

D-димера в крови, наличие лейденской мутации гена V фактора коагуляции (F5 rs6025) или протромбина F2 rs1799963 (20210 G>A), II—IV группы крови [25, 38, 53].

Высокое содержание циркулирующих микрочастиц, маркер системного воспаления и прокоагулянтного состояния отмечают у пациентов с СД 2-го типа и сосудистыми осложнениями, подчеркивающими повышенный риск тромбоза [1, 6, 12, 18, 23, 37, 55—58].

J. A. Hiet и соавт. выявили, что риск повторного развития тромбоза глубоких вен у пациентов с СД возрастает на 74% после проведения многопараметрической коррекции [37]. Несколько позже G. Piazza и соавт. путем многофакторного анализа определили, что у больных с СД риск возникновения рецидива тромбоза глубоких вен выше, чем у пациентов без СД: соответственно 14,9% против 10,7% (ОШ=1,74 при 95% ДИ (1,21; 2,51); p=0,01) [26]. При этом время возникновения рецидива тромбоза глубоких вен или ТЭЛА оказалось несколько короче (p>0,05 для всех осложнений) у пациентов с СД: 86—328 сут (в зависимости от осложнений) против 95—134 сут (пациенты без СД) [26]. Многопараметрический регрессионный анализ, включающий различные сопутствующие соматические состояния, в качестве значительного независимого предиктора рецидивирующего тромбоза глубоких вен выявил только СД. Частые госпитализации и нахождение пациентов с СД в палатах интенсивной терапии не оказывали достоверного влияния на увеличение риска рецидивов тромбоза глубоких вен.

Следовательно, анализ литературных данных показал, что наличие СД в большей мере влияет на возникновение рецидива ВТ, чем на его первичное событие.

Согласно международным рекомендациям, лечение ВТ должно быть комплексным и, наряду с обязательной компрессией, включать как системное, так и местное использование антикоагулянтных препаратов [7, 44, 36, 53]. Появились сообщения о прогрессе в лечении ВТ с применением низкомолекулярного гепарина и прямых пероральных антикоагулянтов [44, 59]. Было доказано, что назначение варфарина и аспирина уменьшает риск ВТ [36]. Результаты совместного анализа исследований ASPIRE и WARFASA показали, что при применении аспирина риск рецидива ВТ снижается на 30—35%.

У пациентов с СД отмечается высокая частота встречаемости клинически значимых сопутствующих заболеваний, таких как острая сердечная недостаточность, хронические болезни легких и почек, ишемическая болезнь сердца, при которых назначают дезагреганты с целью профилактики ВТ [9, 12, 26, 56]. По сообщению G. Piazza и соавт., пациенты с СД чаще получали аспирин во время диагностики ВТ, чем лица без диабета (31,9% против 21,9%; p<0,001) [26]. Более того, в период, предшествующий возникновению ВТ, пациенты с СД после перенесенных хирургических вмешательств или острых заболеваний в 60,4% случаях против 46,6% у лиц без СД получали профилактическую терапию: пневматические компрессионные устройства (32% против 25,9%; p=0,01), нефракционированный гепарин, вводимый подкожно (30,8% против 19,6%; p=0,09) или внутривенно (9,8% против 5,2%; p=0,001).

Диабет является независимым предиктором развития (по некоторым сообщениям до 40% случаев) кровотечения у пациентов с атеросклеротической болезнью сердца [18, 60]. G. Piazza и соавт. [26] указывали на более частое развитие тяжелой степени желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с СД, чем у больных без СД (16,4% против 11,7%; p=0,01). Медиана времени возникновения кровотечения как осложнения антикоагулянтной терапии составляла 16 сут при СД и 18 сут у пациентов без СД [26].

Появляются новые, более безопасные возможности в профилактике рецидива ВТ: использование перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в течение 4 нед, а затем по 20 мг в сочетании со стандартной схемой лечения аноксапарином в лечебной дозе и антагонистом витамина K [41]. Имеются сообщения о положительном опыте местного использования дезагрегантов для профилактики ВТ [61].

В то же время K. Gariani и соавт. [40], основываясь на результатах мета-анализа размещенных в базе 24 исследований, 10 из которых были когортными (274 501 пациент) и 14 по контролю течения заболеваний (1 157 086 пациентов), сделали вывод о том, что к развитию ВТ приводят сопутствующие СД факторы, и поэтому никаких дополнительных рекомендаций по медикаментозной терапии, по их мнению, не требуется.

С результатами этого исследования перекликаются данные, полученные K. P. Cohoon и соавт. Они считают, что профилактика ВТ при коморбидной патологии заключается в воздействии на доказанные патогенетические независимые факторы тромбоэмболии, к которым они относят инфекции [62].

Вместе с тем были высказаны предположения об использовании статинов для вторичной профилактики ВТ. Эту гипотезу подтверждают результаты ретроспективного перекрестного исследования, выполненного R. A. Garsia и соавт. [11]. Обследование 313 пациентов, перенесших ВТ, с учетом основных демографических данных, сердечно-сосудистых факторов риска, показателей уровня холестерина и его фракций показало, что при дислипидемии риск развития тромбоэмболии увеличивается в 4 раза (ОШ=3,87; 95% ДИ (2,72; 5,56); p<0,0001). Более того, уровни холестерина липопротеинов высокой плотности ниже 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) и холестерина липопротеинов низкой плотности выше 180 мг/дл (4,65 ммоль/л) указывали на высокий риск развития рецидивного ВТ: ОШ=3,12 (95% ДИ (1,35; 7,74); p=0,008) и ОШ=2,35 (95% ДИ (1,24; 4,45); p=0,008) соответственно.

J. Hart и соавт. на основании мета-анализа результатов 8 когортных исследований, которые включали 103 576 участников и 13 168 случаев глубокого венозного тромбоза, отметили, что риск рецидива ВТ значительно снижается в группе лиц, прошедших гиполипидемическую терапию, по сравнению с группой пациентов, у которых не использовались статины (0,73; 95% ДИ (0,68; 0,79)), причем группы сравнения были однородными (I_2=0%, 0—71%, p=0,93) [63]. Ранее J. A. Heit и соавт. в ходе популяционного исследования по принципу «случай — контроль» высказывали мнение о том, что на развитие ВТ у пациентов с СД больше влияет гипертриацилглицеридемия, чем гипергликемия [31]. Доказано также, что негативную роль в генезе заболеваний сердечно-сосудистой системы на фоне СД играет дислипидемия [64].

В научной литературе широко представлены данные, свидетельствующие о том, что при СД увеличивается концентрация факторов свертывания крови и возникает гиперкоагуляционное состояние [55, 65], а также о том, что физические нагрузки оказывают положительное долгосрочное влияние на течение заболевания и сердечно-сосудистую систему [55, 66—68].

С точки зрения профилактики ВТ у пациентов с СД, представляются важными результаты исследований K. H. Borch и соавт. [69], которые в течение 12,5 лет осуществляли динамическое наблюдение за 26 490 лицами в возрасте 25—97 лет, получавшими дозированные физические нагрузки. За период наблюдения зарегистрировано 460 случаев ВТ, или 1,61 на 1000 человеко-лет. Анализ зависимости тромбоэмболии от интенсивности физических нагрузок показал, что умеренная физическая нагрузка (1,0—2,9 ч в неделю) по сравнению с физической пассивностью сопровождалась снижением риска ВТ у лиц в возрасте до 60 лет (0,72; 95% ДИ (0,48; 1,08)), а также с ИМТ менее 25 кг/м^2 (0,59; 95% ДИ (0,35; 1,01)). Физические нагрузки общей продолжительностью 3 ч и более в неделю по сравнению с физической пассивностью могли спровоцировать сбой в системе кроветворения (1,30; 95% ДИ (0,84; 2,0)), наравне с пожилым возрастом (1,33; 95% ДИ (0,80; 2,21)) и ожирением (1,49; 95% ДИ (0,63; 3,50)). Положительное влияние умеренных физических нагрузок на коагуляцию и фибринолитическую активность крови показали в 2000 г. P. J. Van den Burg и соавт. [70]. Позже K. J. Van Stralen и соавт., проведя исследование по выявлению случаев ВТ среди 7586 пациентов в возрасте 18—70 лет, которые не менее 1 раза в неделю имели физические нагрузки, установили 29%-е снижение риска ВТ (ОШ=0,71; 95% ДИ (0,64; 0,78)) [71].

Таким образом, анализ литературы показывает, что у пациентов с СД изменяется состояние венозных сосудов и нарушается венозное кровообращение, связанное со степенью выраженности нарушения углеводного обмена. В то же время при СД не увеличивается риск варикотромбофлебита на фоне хронической венозной недостаточности. Развитие ВТ при СД определяется коморбидной патологией, хирургическими вмешательствами и иммобилизацией, особенно у пациентов старше 65 лет, и имеет зависимость средней силы (r=0,5) с неадекватным контролем СД (HbA1c>7%), а также гиперосмолярным состоянием. У пациентов с СД тромбоз чаще, чем у пациентов без СД, протекает без болевого синдрома и с потерей сознания, имеет тенденцию к росту частоты возникновения в сочетании с ТЭЛА (при уровне гликемии более 11 ммоль/л в 3,19 раза). Однако наличие в анамнезе СД достоверно значимо

повышает вероятность рецидивного тромбоза глубоких вен после первичного события. В профилактике ВТ у пациентов с СД, помимо достижения целевых уровней гликемии, целесообразны рациональные физические нагрузки, контроль дислипидемии, снижение числа госпитализаций и длительности иммобилизации, а для предупреждения рецидивного течения — также контроль фибринолитической активности крови.

Контактная информация:
Хмара Ирина Марковна — д. м. н.,
зам. главного врача по медицинской части.
Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения.
Ул. Макаенка, 17, 220114, г. Минск,
Сл. тел. +375 17 369-90-92.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Morrish N. J., Wang S. L., Stevens L. K. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of vascular disease in diabetes. Diabetologia. 2001; 44(2): 14—21.

2. Moss S. E., Klein R., Klein B. E. Cause-specific mortality in population based study of diabetes. Am. J. Public Health. 1991; 1158: 62.

3. Standards of medical care in diabetes: Diabet. Care: 2017; 40(1): 1—142.

4. Strazzullo P., D'Elia L., Kandala N., Capuccio F. P. Salt intake, stroke and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. BMJ. 2009; 339: b4567.

5. Kravchun N. A., Chernyavskaya I. V. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: theoretical and practical aspects: Diabetologiya, tiroidologiya, metabol. sindrom. 2016; 33(16): 15—7. (in Russian)

6. Kannel W. D., Castelli W. P, Gordon T., McNamara P. M. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. Ann. Intern. Med. 1971; 74(1): 1—12.

7. Savelyev V. S., Pokrovsky A. V., Zatevakhin I. I., Kirienko A. I. Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic venous diseases. Flebologiya. 2013; 2(2): 1—47. (in Russian).

8. Shlyakova A. A., Strongin L. G., Kudykin M. N., Komeeva K. G. Diabetes mellitus and chronic venous insufficiency: clinical and pathogenic features of lesions of the lower extremities with combined pathology. Diabet. 2016; 19(3): 212—20. (in Russian)

9. Ageno W., Becattini C., Brighton T., et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation. 2008; 117: 93—102.

10. Bai J., Ding X., Du X., et al. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb. Res. 2015; 135(1): 90—5.

11. Garsia R. A., Ene G., Miranda C., et al. Association between venous thrombosis and dyslipidemia. Med. Clin. (Barc). 2014; 143(1): 1—5.

12. Allender S., Foster C., Hutchinson L., et al. Quantification of urbanization in relation to chronic diseases in developing countries: a systematic review. J. Urban Health. 2008; 85: 938—51.

13. Napier A. D., Nolan J. J., Bagger M., et al. Study protocol for the Cities Changing Diabetes Programme: a global mixed-method approach. BMJ. 2017; 7 (11). Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5695469.

14. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J. D., Huang Y., et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2015 and projections for 2040. Diabet. Res. Clin. Pract. 2017; 128: 40—50.

15. Roglic G., Unwin N., Bennett P. H., et al. The burden of mortality attributable to diabetes realistic estimates for the year 2000. Diabet. Care. 2005; 28(9): 2130—5.

16. Heit J. A. Epidemiology of venous tromboemdolism. Nat. Rev. Cardiol. 2015; 12(8): 464—74.

17. Heit J. A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J. Tromb. Haemost. 2005; 3: 1611—7.

18. Satoh K., Takahashi J., Matsomoto Y., et al. European Society for Cardiology (ESC): annual congress report from Barcelona 2017. Circ. J. 2017; 81(12): 1758—63.

19. Guariguata L., Whiting D. R., Hambleton I., et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabet. Res. Clin. Pract. 2014; 103(2): 137—49.

20. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Grouped'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb. Haemost. 2000; 83: 657—60.

21. Huang W., Goldberg R. J., Anderson F. A., et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985—2009). Am. J. Med. 2014; 127: 829—39.

22. Naess I. A., Christiansen S. C., Romundstad P., et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J. Thromb. Haemost. 2007; 5: 692—9.

23. Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N., et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 585—93.

24. Spencer F. A., Emery C., Lessard D., et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. J. Gen. Intern. Med. 2006; 21: 722—7.

25. Gangireddy C., Rectenwald J. R., Upchurch G. R., et al. Risk factor subclinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. J. Vasc. Surg. 2007; 45(2): 335—42.

26. Piazza G., Goldhaber S. Z., Kroll A., et al. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. Am. J. Med. 2012; 125(7): 709—16.

27. Wang S., Zhao Y. Diabetes mellitus and the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty: a retrospective study. J. Arthroplast. 2013; 28(4): 595—7.

28. Cohn D. M., Hermanidis J., DeVries J. H., et al. Stress-induced hyperglycaemia and venous thromboembolism following total hip or total knee arthroplasty: analysis from the RECORD trials. J. Thromb. Hemost. 2007; 5: 1185—90.

29. Wang R., Zhao L., Xu D., Hu L. Influence of type 2 diabetes mellitus on Khorana venous thromboembolism risk in colorectal cancer patients. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2017; 109(7): 503—9.

30. Petrauskiene V., Falk M., Waernbaum I., et al. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. Diabetologia. 2005; 48: 1017—21.

31. Heit J., Leibson C., Ashrani A., et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism: a population-based case-control study. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 2009; 29(9): 1399—405.

32. Bell E. J., Folsom A.R., Lutsey P. L., et al. Diabetes mellitus and venous thromboembolism in atherosclerosis risk in communities cohort study. Diabet. Res. Clin. Pract. 2016; 111: 10—8.

33. Bell E. J., Selvin E., Lutsey P. L., Nambi V., et al. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in atherosclerosis risk in communities cohort study. Vasc. Med. 2013; 18(5): 245—50.

34. Mraovic B., Hipszer B., Epstein R., et al. Preadmission hyperglycemia is an independent risk factor for in-hospital

symptomatic pulmonary embolism after major orthopedic surgery. J. Arthroplast. 2010; 25: 64—70.

35. Lang I. M., Simonneau G., Perke-Zaba J. W., et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Tromb. Haemost. 2013; 110(1): 83—91.

36. Heit J., Lahr B. D., Ashrani A., et al. Predictors of vein thrombosis recurrence, adjusted for treatment and intern exposure: a population and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Tromb. Res. 2015; 136(2): 298—307.

37. Heit J., Silverstein M. D., Morh D. N., et al. 3-rd predictors of survival after deep thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 445—53.

38. Heit J. A., Cunningham J. M., Petterson T. M., et al. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous thromboembolism. J. Tromb. Thrombol. 2011; 9: 1133—42.

39. Heit J. A., Spencer F. A., White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. J. Tromb. Thrombol. 2016; 41: 3—14.

40. Gariani K., Mavrakanas T., Combescure C., et al. Is diabetes mellitus a risk factors for venous thromboembolism? Eur. J. Intern. Med. 2016; 28: 52—8.

41. Filippova I. A. Venous thromboembolism — therapeutic options are expanding. Medical Council. 2013; 6: 99—101. (in Russian)

42. Keenan C., Murin S., White R. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. J. Thromb. Hemostas. 2007; 5: 1185—90.

43. Kelly J., Hunt B., Lewis R., et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. QJM. 2004; 293: 6.

44. Decousus H., Bertoletti L., Frappe P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat. J. Thromb. Hemost. 2015; 13(1): 230—7.

45. Gillet J.-L. Management of superficial vein thrombosis of the lower limbs: update and current recommendations. Phlebolymphology. 2015; 22: 82—9.

46. Sergienko A. A., Kovalishin V. I., Gordiy P. D., et al. Ultrastructure of the arterial wall for diabetic angiopathy. Problems of pathology in the experiment and the clinic. 1988; 10: 132. (in Russian)

47. Matic P., Jolic S., Tanaskovich I., et al. Chronic venous disease and comorbiditis. Angiology. 2015; 66(6): 539—44.

48. Zhong J., Chen J., Zhao Z. G., et al. Diabetes mellitus is associated with early chronic venous disorder f the lower extremities in Chinese patients with cardiometabolic risk factors. Diabet. Metab. Res. Rev. 2014; 30(6): 505—12.

49. Denexter P. L., Rectenwald J. R., Upchurch G. R., at al. Risk profile and clinical outcome of subsegmental acute pulmonare embolism. Blood. 2013; 122: 1144—9.

50. Verso M, Agnelli G., Ageno W., et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: the MASTER registry. Thromb. Res. 2012; 130: 369—73.

51. Douketis J., Tosetto M., Marcucci M., et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. BMJ. 2011; 342: d813. Available at: http://www.bmj.com/content/342/bmj.d813 (Accepted 2011, Feb 24).

52. Murin S., Romano P. S., White R. H. Comparison of outcome after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb. Hemost. 2002; 88: 407—14.

53. Rodger M. A., Kahn S. R., Wells P. S. et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ. 2008; 179: 417—26.

54. Spencer F.A. et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester venous thromboembolism study. Arch. Intern. Med. 2008; 168: 425—30.

55. Fox C. S., Golden S. H., Anderson C., et al. Update of prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabet. Care. 2015; 38(9): 1777—803.

56. Henke P. K., Schmaier A., Wakefield T. W. Vascular Thrombosis due to Hypercoagulable States. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

57. McGill M., Blonde L., Chan J. C. L., et al. The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: Challenges and best practice solution from real-world scenarios. J. Clin. Transl. Endocrinol. 2016; 7: 21—7.

58. Tsai A., Cushman M., Rosamond W., et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 1182—9.

59. Wells P. S., Anderson D. R., Bormanis J., et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997; 350: 1795—8.

60. Murata A., Matsuda S., Kuwabara K., et al. The influence of diabetes mellitus on short-term outcomes of patients with bleeding peptic ulcer. Yonsei Med. J. 2012; 53(4): 701—7.

61. Bogachev V. Yu., Kaperiz K. A. Efficiency of multicomponent topical preparations in patients with acute thrombophlebitis of the veins of lower extremities. RMJ. 2017; 28: 2035—8. (in Russian)

62. Cohoon K. P., Ashrani A. A. Crisan D., et al. Is infection an independent risk factor for venous thromoembolism? Am. J. Med. 2017; 4: 2—7.

63. Hart J., Kunutsor S. K., Seidu S., Khunti K. Statin secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observation cohort study. Arch. Intern. Med. 2017; 38(20): 1608—12.

64. Rosenblit P. D. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile? Cardiovasc. Diabetol. 2016: 15: 95. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946113 (Accepted 2016, Jul 14).

65. Dayer M. Z., Mard-Soltani M., Dayer M. S., Alavi S. R. Causality relationships between coagulation factors in type 2 diabetes mellitus: path analysis approach. J. Med. Islam. Repub. Iran. 2014. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219888 (Accepted 2013, Dec 17).

66. Reiner M., Niermann C., Jekauc D., Woll A. Long-term health benefits of physical activity — a systematic review of longitudinal studies. BMC Public Health. 2013; 13: 813. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles//pubmed/24010994.

67. Schmidt S. C., Tittlbach S., Bos K., Woll A. Different types of physical activity and fitness and health in adults: an 18-year longitudinal study. Biomed. Res. Int. 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390631.

68. Sushames A., Van Uffelen J. G. Z., Gebel K. Do physical interventions in indigenous people in Australia and New Zealand improve activity levels and health outcomes? Int. J. Behav. Phys. Act. 2016; 13: 129. Available at: https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-016-0455-x.

69. Borch K. H., Hanses-Kronel I., Breakkan S. K., Mathiesen E. B. Physical activity and risk of venous thromboembolism. Hematologica. 2010; 95(12): 2088—94.

70. Van den Burg P. J., Hospers J. P., Mosterd W. L., et al. Aging, physical condition and exercise-induced changes in hemostatic factors and reaction products. J. Appl. Physiol. 2000; 88(5): 1558—64.

71. Van Stralen K. J., LeCessie S., Rosendal F. R., Doggen C. L. Regular sport activities decrease the risk of venous thrombosis. J. Thromb. Haemost. 2007; 5(11): 2186—92.

Поступила: 28.02.18.

Е. С. ПАШИНСКАЯ, В. В. ПОБЯРЖИН, В. М. СЕМЕНОВ

ТОКСОПЛАЗМОЗ КАК ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Токсоплазмоз — одно из паразитарных заболеваний. Известно, что в мире им поражено около 3 млрд человек. Повсеместное распространение токсоплазмоза, отсутствие четкого симптомокомплекса, длительный латентный период и тяжелейшие последствия для определенных групп лиц позволяют расценивать данный паразитоз как один из опаснейших для человека. В связи с этим необходимо активно внедрять современные методы диагностики и профилактики токсоплазмоза, которые будут способствовать решению ряда задач, стоящих перед различными областями прикладной медицины.

Цель статьи — проанализировать данные литературы об особенностях патогенеза, диагностики и профилактики токсоплазмоза у лиц с иммунодефицитными состояниями, у пациентов, перенесших трансплантацию органов, и беременных.

Ключевые слова: *токсоплазмоз, СПИД, трансплантация, беременность, человек.*

Toxoplasmosis is one of the most dangerous parasitic diseases. It is known that it affects about 3 billion people worldwide. The ubiquity of toxoplasmosis, lack of a clear symptom complex, a long latent period, and a severe impact on certain groups of individuals allows us treat this parasitosis as one of the most dangerous to the human being. In this regard, it is necessary to introduce modern methods of diagnostics and prophylaxis of toxoplasmosis actively thus contributing towards addressing the challenges facing various fields of the applied medicine. The article is aimed at analyzing publications concerning the toxoplasmosis pathogenesis, diagnosis, and prevention as well as specific features in persons with immunity-deficient states, subjects having been exposed to organ transplantation, and in pregnant women.

Key words: *toxoplasmosis, AIDS, transplantation, pregnancy, human being.*

HEALTHCARE. 2018; 8: 39—45.

TOXOPLASMOSIS AS ONE OF THE TOPICAL PROBLEMS OF MODERN MEDICINE

E. S. Pashinskaya, V. V. Pobyarzhin, V. M. Semenov

В 1972 г. ВОЗ включила токсоплазмоз в число опасных для здоровья человека зоонозов.

В настоящее время наиболее часто регистрируется токсоплазмоз у лиц с иммунодефицитными состояниями, причиной которых стали ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, а также трансплантация органов. Особую опасность этот паразитоз представляет для беременных.

Токсоплазмоз при ВИЧ-инфекции

У пациентов с иммунодефицитом токсоплазмоз во время первичного заражения или в результате обострения латентно протекающего паразитоза может привести к тяжелым последствиям, даже к смерти.

Показано, что при развитии токсоплазменной инвазии в условиях ВИЧ-инфекции резко снижается способность организма активировать макрофаги на фоне уменьшения концентрации гамма-интерферона в сыворотке крови. Нарушение клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных приводит к снижению сопротивляемости организма при внутриклеточной стадии развития паразита. Тахизоиты поступают в кровь, затем разносятся во внутренние органы и ткани, в результате чего происходит реактивация латентной инфекции за счет генерализации процесса [1—3]. Показано, что у пациентов со СПИДом в 1,5—2,0% случаев регистрируется диссеминация (не мене двух локализаций — мозговая и внемозговая) паразита, в 11,5% случаев монолокализация — внемозговая (хориоретинит, интерстициальная пневмония, миокардит и поражение органов пищеварительной системы) [4].

При исследовании зрительного аппарата пациента в 50% случаев обнаруживают внемозговые очаги. При поражении глаз чаще всего регистрируются передний и задний увеит, экссудативный и пролиферативный ретинит, диссеминированный хориоретинит. Часто наблюдается центральный хориоретинит, который начинается с клинической картины острого серозного ретинита: ограниченные очаги различной величины на заднем полюсе, кровоизлияния в сетчатке или под ней. Несмотря на то что хориоретинит и увеит являются наиболее характерными изменениями, иногда единственным клиническим проявлением токсоплазмоза может быть атрофия зрительного нерва [5—8].

Изменения со стороны органов дыхания проявляются в виде очаговой пневмонии (интерстициальная пневмония), хронического бронхита, плеврита [6, 8, 9].

При токсоплазмозе со стороны сердечно-сосудистой системы практически у всех пациентов обнаруживаются диффузные или очаговые изменения миокарда без поражения перикарда и эндокарда [4, 5], сопровождающиеся экстрасистолией, неполной предсердно-желудочковой блокадой, блокадой ножек пучка Гиса, синусовой тахикардией и брадикардией с уменьшением вольтажа зубцов, изменением зубца Т и комплекса QRS, увеличением систолического показателя.

По статистическим данным, удельный вес токсоплазмоза среди причин миокардитов неясной этиологии составляет около 11% [6, 7]. Не так давно считалось, что острые, клинически выраженные случаи заболевания практически не встречаются. По мнению многих исследователей, такие выводы напрямую связаны с трудностями в их клинической и лабораторной диагностике.

Что касается изменений органов пищеварения, то часто пациенты жалуются на снижение аппетита, сухость во рту, тошноту, вздутие живота, сочетанные с тупыми болями в подложечной области и потерей веса. Анализ желудочного сока показывает снижение его секреции и уменьшение кислотности [7].

У лиц со СПИДом среди инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС) токсоплазмоз занимает 2-е место. Внутриклеточная и внутритканевая локализация паразита в организме человека в 50—60% случаев приводит к формированию объемных образований головного мозга, которые в 30% случаев являются причиной первичных эпилептических припадков. Известно также, что у пациентов с приобретенным иммунодефицитом в 80% случаев к развитию энцефалита приводит паразитирование *Toxoplazma gondii*. Поражения ЦНС сопровождаются лихорадкой, головной болью с возникновением в 90% случаев неврологической симптоматики: гемипареза, афазии, психических нарушений. Однако следует отметить, что хоть и редко, но токсоплазмоз может протекать по типу герпетического энцефалита или менингоэнцефалита без формирования объемных образований в головном мозге. Токсоплазмозный энцефалит также нередко встречается в сочетании с хориоретинитом [2, 4, 6, 10—12]. Некоторые авторы считают, что токсоплазмоз является главной причиной неврологической патологиии у пациентов на поздних стадиях развития ВИЧ-инфекции [13, 14].

Несмотря на многообразие клинических форм и полиморфизм клинических проявлений, обусловленных полиорганной персистенцией *T. gondii*, отмечается преимущественное воздействие паразита на ЦНС [15]. Поражения сердца, легких, печени, селезенки встречаются реже [16]. При вскрытии умерших ВИЧ-инфицированных в Инфекционной клинической больнице № 2 г. Москвы в период 2010—2012 гг. экстрацеребральные формы токсоплазмоза выявлены только в 15,6% случаев (наиболее часто было поражено сердце) [1, 2, 4, 6, 7, 15, 17].

Еще одним из важнейших аспектов паразитирования *T. gondii* является ее многоликость, что обусловливает сложность дифференциальной диагностики. Клиническая картина церебрального токсоплазмоза может быть сходной с симптоматикой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), лимфомы мозга, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, а также клиническими признаками, вызванными такими редкими нозологическими формами, как микобактериоз, криптококкоз, аспергиллез, кандидоз, саркома Капоши.

Для дифференциальной диагностики церебральной формы используются иммунологические и молекулярно-биологические методы в сочетании с магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографией (КТ) и другими инструментальными методами [17, 18]. При проведении МРТ действительно хорошо визуализируются как единичные, так и множественные очаги поражения головного мозга [1—4, 19], которые необходимо дифференцировать от лимфомных изменений.

До сих пор остается открытым вопрос о применении при токсоплазмозе иммунологических тестов. Споры возникают на том основании, что на поздних стадиях СПИДа во время реактивации токсоплазмоза из-за иммунной дисфункции концентрация антипаразитарных IgG в крови может быть невысокой. В этом случае дополнительно определяется их концентрация в спинномозговой жидкости (СМЖ) [20, 21]. Однако чувствительность иммунологических тестов, проводимых с целью определения антител IgG в СМЖ, мала, несмотря на почти стопроцентную их специфичность. Кроме того, IgG

обнаруживают в СМЖ исключительно при их высокой концентрации в крови [22].

Для мониторинга реактивации церебрального токсоплазмоза эффективным критерием считается наличие в крови антипаразитарных IgA. При выявлении рецидива заболевания в отсутствие антител IgM значимой является корреляционная взаимосвязь между количеством антител IgA, активностью инвазии и эффективностью антипротозойной терапии. Но проблема в том, что IgA присутствуют в крови не у всех пациентов [23—25]. Вследствие этого, по нашему мнению, основным критерием для постановки диагноза «церебральный токсоплазмоз» должна служить ПЦР-диагностика (Real-Time PCR). По многочисленным данным, при применении ПЦР-диагностики у больных церебральным токсоплазмозом ДНК *T. gondii* выявляется в 53,1% случаев в крови и в 57,1% — СМЖ [26—28]. Кроме того, уже доказана достоверная корреляция между иммунологическими и молекулярными критериями реактивации, а также высокая специфичность обнаружения ДНК паразита при ВИЧ-инфекции, что, безусловно, дает основание рекомендовать данный метод [29—31]. По нашему мнению, результаты, полученные с применением тест-систем на основе именно этого молекулярно-генетического метода, являются наиболее точными.

Трансплантационный токсоплазмоз

В настоящее время интерес к проблеме токсоплазмоза у человека существенно возрос в связи с открытием трансплантационной формы [4, 5, 32]. После трансплантации органов токсоплазмоз может развиваться как на фоне иммуносупрессивной терапии, которую проводят до и после пересадки органов (латентно протекающий токсоплазмоз у реципиента), так и в результате пересадки зараженного донорского органа серонегативному реципиенту с последующим проведением иммуносупрессивной терапии. Такой путь заражения паразитом называют трансплантационным [4, 33, 34].

После пересадки реципиенту инвазированного токсоплазмозом органа первые признаки заболевания чаще всего отмечают через 1,5 мес, но зафиксированы случаи и годовой давности. Реактивация инаппаратного токсоплазмоза чаще всего происходит через 3—4 мес после вмешательства, однако описаны случаи перехода латентной формы в острую на протяжении 7 лет после трансплантационных мероприятий [35, 36]. Толчком к возникновению активных процессов паразитирования *T. gondii* часто является отмена препаратов, назначенных пациенту для профилактики других заболеваний.

К наиболее типичным клиническим признакам реактивации инвазии при трансплантации относят: токсоплазмозный энцефалит, поражение сердца, пневмонию, хориоретинит и токсоплазмоз в стадии диссеминации [4, 34—36]. При пересадке инвазированного паразитом донорского органа, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии, заболевание развивается молниеносно. В большинстве таких случаев без применения своевременной этиотропной терапии пациент умирает [37]. Показано, что именно пересадка сердца с цистами токсоплазм серонегативному пациенту в 90% случаев вызывает более интенсивное развитие инвазии, чем пересадка легких, печени, почки, других тканей и клеток. Показатель летальности у реципиентов костного мозга составляет 66% [38, 39], у реципиентов почки — 65% [40].

Такой негативный результат возникает по следующим причинам: организм реципиента максимально ослаблен из-за выраженной иммуносупрессии; полисимптоматика заболевания (отсутствуют патогномоничные симптомы) и тяжесть клинической картины могут усложнить правильную и своевременную диагностику особенно острого приобретенного токсоплазмоза на начальных этапах развития заболевания, когда IgM и IgG к *T. gondii* еще не успевают образоваться. Кроме того, диагностику может осложнять наличие так называемой атипичной клинической картины с последующей постановкой диагноза, но уже посмертно. Например, у 43% людей после пересадки почки токсоплазмоз не диагностируется [38—40]. Наконец, развитие заболевания может привести к отторжению донорского органа у реципиента, что также приводит к летальному исходу.

По мнению многих авторов, даже при своевременной диагностике токсоплазмоза и проведении грамотной этиотропной терапии выздоровление происходит не в 100% случаев [4, 41—44]. В связи с этим на первый план выходит профилактика токсоплазмоза. Обследование реципиентов и доноров на наличие IgG к *T. gondii*, а также адекватная иммуномодулирующая

терапия являются важными составляющими профилактических мер, направленных на увеличение процента выживаемости при пересадке органов.

Токсоплазмоз при беременности

Одной из важных проблем медицины во всем мире является приобретенный токсоплазмоз у беременных и врожденный у детей.

Известно, что *T. gondii* может приводить к самопроизвольному аборту на любом сроке, а при вынашивании беременности — мертворождению или рождению детей с аномалиями развития органов, системными поражениями, ведущими к гибели новорожденного [1—3].

Главная опасность состоит в том, что у 90% беременных на начальных этапах после инвазирования *T. gondii* не отмечают каких-либо патогномоничных симптомов. Клинические признаки заболевания развиваются лишь у небольшой части женщин и носят неспецифичный характер: субфебрильная температура, общая слабость, увеличение лимфатических узлов [8, 12, 13]. По данным литературы, инкубационный период длится от 5 до 18 сут [17, 20].

Миграция паразита через плаценту к плоду чаще всего происходит у первично инвазированных женщин. В некоторых случаях при хронической форме заболевания наблюдается врожденная передача токсоплазм плоду, особенно на фоне ослабленного иммунитета [15, 16, 18]. Описано, что инвазия плода в результате накопления в плаценте тахизоитов происходит в 4-месячный период после заражения матери. Кроме того, на протяжении всего срока беременности плацента может выступать резервуаром, из которого *T. gondii* поступают к плоду. Так, по данным литературы акцентировано внимание на том, что с увеличением срока гестации, например в III триместре, риск вертикальной передачи инфекции увеличивается от 60 до 81%, по сравнению с 6% в I триместре. Однако, как показывает практика, тяжесть заболевания снижается с увеличением гестационного возраста. В I триместре беременности чаще происходит спонтанный аборт или возникают аномалии развития по причине геномных нарушений [17, 20, 44]. По данным ВОЗ, при отсутствии лечения острого токсоплазмоза у беременной риск развития врожденной формы у детей в результате колеблется от 20 до 50%. Еще в 1942 г. описаны первые классические признаки инвазии плода: внутриутробная задержка роста, тетрада Сэбина, хориоретинит, внутричерепная кальцификация, гидроцефалия, микроцефалия, неврологические нарушения, а также задержка психомоторного и психического развития в постнатальном периоде, судорожные припадки [1—4]. Однако при своевременной диагностике и рано начатом лечении пациентки беременность может закончиться благоприятно. В противном случае рекомендуют прерывать беременность.

Диагностика

Для своевременной и достоверной диагностики токсоплазмоза необходимо учитывать биологические особенности паразита. Известно, что в организме человека токсоплазма может обнаруживаться в форме тахизоитов, брадизоитов и тканевых цист. Цисты формируются в организме хозяина чаще всего при долгосрочном паразитозе (хроническая форма). Они имеют собственную плотную оболочку с внутренним содержанием примерно 5000 брадизоитов, за счет которой в цисты не проникают антитела и лекарственные препараты, что дает им возможность сохраняться десятки лет. Излюбленным местом локализации паразита являются скелетные мышцы, миокард, ЦНС. Ввиду чрезвычайного многообразия клинических симптомов, которыми может проявляться токсоплазмоз, для постановки диагноза проводят комплекс лабораторных исследований: паразитологических, иммунологических, молекулярно-генетических, методов лучевой диагностики — МРТ и КТ, а при беременности — амниоцентез [1, 2, 4].

К паразитологическим методам относят цитологические и гистологические исследования с последующей микроскопией. Они направлены на обнаружение паразита в биологических жидкостях человека или биопсийном материале. Используется также метод заражения исследуемым материалом лабораторных животных. Однако паразитологические методы уступают по информативности иммунологическим и молекулярно-генетическим, поэтому на практике их используют довольно редко.

Иммунологические методы включают проведение серологических реакций или внутрикожной пробы для определения латентной, острой и хронической форм токсоплазмоза [5, 7, 29, 30]. Среди таких методов выделяют в первую очередь иммуноферментный анализ (ИФА),

который позволяет определять антитела IgM и IgG. Если при проведении ИФА антитела IgM не обнаружены, то чаще всего это трактуют как отсутствие острой стадии заболевания на протяжении 3 нед. Как показывает практика, на основании таких данных полностью исключить токсоплазмоз невозможно, поскольку полученный показатель не является достоверным в отношении более длительного срока заболевания. Кроме того, антитела IgM могут отсутствовать у лиц с ВИЧ-инфекцией, ревматизмом. Однако если они определяются, то это свидетельствует об остром периоде токсоплазмоза или о реинвазии, результат будет положительным в течение 2—3 мес.

Наличие IgG диагностируется в фазу реконвалесценции и может определяться еще в течение 10 лет после выздоровления. Пациентам, у которых выявлен положительный титр антител IgG к токсоплазме, назначают повторные исследования через 2 нед после лечения для оценки эффективности проводимой терапии.

Цель ПЦР-диагностики — обнаружить в исследуемом материале РНК или ДНК токсоплазмы. Материалом служат моча и венозная кровь, а для диагностики церебрального токсоплазмоза — СМЖ [2, 4, 6, 8]. Благодаря высокой аналитической надежности данный лабораторный метод исследования имеет неоспоримое преимущество перед многими другими.

Поскольку ПЦР-диагностика не предусматривает определения титров или других показателей, то полученный результат будет или позитивный, или негативный, но не сомнительный, так как ДНК токсоплазмы обнаружится в 100% случаев, даже если в организме находится лишь небольшое количество паразитов (результат будет достоверным даже в самом начале острой стадии заболевания).

МРТ и КТ с контрастированием позволяют выявить наличие тканевых цист в головном мозге — множественные или единичные очаги с кольцевидным усилением и перифокальным отеком. Возможно назначение биопсии головного мозга: в биоптатах выявляются трофозоиты токсоплазм.

У беременных с подозрением на токсоплазмоз, кроме вышеперечисленного, возможно проведение амниоцентеза для выявления *T. gondii* в амниотической жидкости методом ПЦР. Такая процедура необходима в том случае, если в ходе УЗИ у плода обнаружены признаки, указывающие на наличие токсоплазмоза, или у беременной выявлено первичное инвазирование, сопровождающееся отрицательными результатами серологического тестирования. Чувствительность ПЦР даже в сложных случаях составляет 81—90%, специфичность — 96—100% [4, 8, 9, 16].

Всеобщий скрининг и профилактика токсоплазмоза

В настоящее время скрининг токсоплазмоза осуществляется во многих европейских странах. Чаще всего проходить исследование рекомендуют беременным или лицам с высоким риском заболевания (ВИЧ-инфицированным или с ослабленным иммунитетом) уже при наличии минимальных проявлений [12, 13]. Однако в большинстве стран не предусмотрено комплексное обследование на токсоплазмоз женщин детородного возраста, которое позволило бы своевременно диагностировать болезнь и приступить к ее лечению.

В последние десятилетия прошлого века в экономически развитых странах проводились широкомасштабные исследования по изучению уровня зараженности токсоплазмами всего населения. На основе полученных результатов не было достигнуто консенсуса по скринингу и мониторингу беременных и планирующих беременность с целью предупреждения врожденного токсоплазмоза. Как сообщалось, ведущую роль играют низкий риск вертикальной передачи этой инвазии и высокая стоимость процедуры. Например, в США (Американская ассоциация акушеров-гинекологов) и в большинстве европейских стран такое обследование хотя и рекомендуется, однако является добровольным и не входит в стандартный страховой медицинский пакет. Лишь в некоторых странах разработаны национальные программы скрининга лиц детородного возраста.

В Дании из-за отсутствия четких данных об эффективности лечения токсоплазмоза во время беременности был рекомендован не пренатальный скрининг, а основанный на регистрации новорожденных, инвазированных при рождении [3, 4, 14]. Такой подход не направлен на профилактику врожденного токсоплазмоза.

В Канаде программы скрининга по выявлению антител к *T. gondii* во время беременности действуют только в некоторых регионах по причине высокой частоты выявления женщин с

положительной серологической реакцией на токсоплазмоз.

Подход к этой проблеме наглядно демонстрируют результаты анкетного опроса, проведенного Центром контроля и профилактики заболеваний (CDC) в 35 странах Европы. Показано, что на данный момент в 16 странах проводится обследование беременных по показаниям (обычное наблюдение за заболеваемостью токсоплазмозом). Более глобальный, национальный контроль врожденного токсоплазмоза проводится только в Дании, Франции и Германии, а региональный — в Италии. В России, Украине и Беларуси обязательный скрининг беременных на токсоплазмоз не проводят. Часто обследование выполняют при наличии клинических признаков, но, как правило, это несвоевременно и бессистемно.

В настоящее время остро стоит вопрос о грамотной профилактике токсоплазмоза. Показано, что наиболее радикальным путем профилактики токсоплазмоза человека является элиминация и надежная санация окончательного хозяина паразита — кошки. Нет никакого сомнения в том, что полная изоляция беспризорных кошек и действенный ветеринарный надзор за домашними кошками — залог снижения инвазии населения с постепенным оздоровлением синантропных очагов. Но, к сожалению, еще ни в одной стране не была предпринята такая радикальная профилактика. Поэтому во избежание заражения каждый должен соблюдать элементарные правила. В первую очередь нужно надевать перчатки и тщательно мыть руки и ногти при работе с материалом, потенциально загрязненным фекалиями кошки (песок, земля); соблюдать правила гигиены питания (употреблять в пищу только термически обработанные мясные продукты, вымытые и ошпаренные кипятком овощи; отказаться от привычки дегустировать сырой мясной фарш); исключить из рациона кошек, кроликов, собак сырые продукты; изолировать больных животных и недопускать общения с ними взрослых и особенно детей; исключить прием пищи детьми на детской площадке, тщательно мыть их руки после игры. Профилактика врожденного токсоплазмоза включает: обследование беременных и проведение обязательного профилактического лечения лиц из группы риска.

У ВИЧ-инфицированных пациентов проводят первичную и вторичную профилактику токсоплазмоза. Цель первичной профилактики — предупредить заражение *T. gondii* или развитие токсоплазменного энцефалита у лиц с латентно протекающей формой заболевания. У ВИЧ-инфицированных с положительной серологической реакцией на токсоплазмоз проводят химиопрофилактику этиотропными препаратами. Цель вторичной профилактики или поддерживающего лечения — предупредить рецидивы токсоплазменного энцефалита у больных СПИДом.

Таким образом, представленный обзор данных современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о необходимости более глубокого и детального изучения изложенной в статье проблемы. Повсеместное распространение токсоплазмоза, отсутствие четкого симптомокомплекса, длительный латентный период и тяжелейшие последствия для определенных групп лиц позволяют расценивать данный паразитоз как один из опаснейших для человека. В связи с этим необходимо активно внедрять современные методы диагностики и профилактики токсоплазмоза, которые будут способствовать решению ряда задач, стоящих перед различными областями прикладной медицины.

Контактная информация:
Пашинская Екатерина Сергеевна — к. б. н., доцент кафедры инфекционных болезней.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.
Пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск.
E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru.
Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Е. С. П., В. М. С.
Сбор и обработка материала: Е. С. П.
Написание текста: Е. С. П., В. В. П.
Редактирование: В. В. П., В. М. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Domonova E. A., Safonova A. P., Piksasova O. V., et al. Development and evaluation of analytical characteristics of PCR test-system for detection of DNA Toxoplasma gondii. Molekulyarnaya diagnostika HIV. 2013; I: 141—4. (in Russian)

2. Sarsekeyeva N. E. HIV-infection and toxoplasmosis. Fundamentalnye issledovaniya. 2014; 10: 1976—8. (in Russian)

3. Toxoplasmosis during pregnancy prophylaxis, diagnosis and treatment: clinical practical guide of the Canada Obstetrics-Gynecologists Society. Reproduktivnaya endocrinologiya. 2013; 1(9): 86—91. (in Russian)

4. Goncharov D. B., Gabriehlyan N. I., Abbazova E. V., et al. Toxoplasmosis as a protosous opportunistic invasion and its importance in transplantology. Vestnik Transplantologii i Iskusstvennye Organy. 2015; XVII, 4: 95—103. (in Russian)

5. Lysenko A. Ya, Vladimirova M. G, Kondrashin A. B., et al. Toxoplasmosis. Clinical Parasitology. WHO. Geneva. 2002; 319—38. (in Russian)

6. Goncharov D. B. The role of Toxoplasma gondii persistence in human clinical pathology. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2006; 4: 92—7. (in Russian)

7. Goncharov D. B., Gubareva E. V., Kobets N. V., et al. Toxoplasmosis in HIV-infection: invasion reactivation criteria. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2012; 4: 88—92. (in Russian)

8. Hill D., Dubey J. P. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clin. Microbiol. Infect. 2002; 8: 634—40.

9. Jenun P. A, Holberg-Petersoen M., Melby K. K., et al. Diagnosis of congenital Toxoplasma gondii infection by polymerase chain reaction (PCR) in amniotic fluid samples. The Norvegian experience. 1998; 106: 680—6.

10. Vidal J., Colombo F. A., Penalva de Oliveira A. C., et al. PCR assay using cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in Brazilian AIDS patients. J. Clin. Microbiol. 2004; 42(10): 4765—8.

11. Ferguson D. J. P. Toxoplasma gondii: 1908—2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009; 104(2): 133—48.

12. Vershinin I. I. Coccidioses in Animals and their Differential Diagnosis. Yekaterinburg. 1996; 254—64. (in Russian)

13. Fayer R., Reid W. H. Control of Coccidiosis. The Biology of Coccidian. Ed. P. L. Baltimore. 1982; 453—87.

14. Robert-Gangneux F., Darde M. L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25(2): 264—96.

15. Garweg J., Garweg S.-D. L., Flueckiger F., et al. Aqueous humor and serum immunoblotting for immunoglobulin types G, A, M and E in cases of human ocular toxoplasmosis. J. Clin. Microbiol. 2004; 42(10): 4593—8.

16. Luft B. J., Chua A. Central nervous system toxoplasmosis in HIV: pathogenesis, diagnosis and therapy. Curr. Infect. 2000; 2: 358—62.

17. Kuznetsova E. A., Nesterenko L. N., Grachyova L. I., et al. Genetic Diagnostics in the Modern Medicine. The collection of the reports at the III All-Russian scientific-practical conference. 2000; 192—4. (in Russian)

18. Goncharov D. B. Toxoplasmosis: role in the clinical pathology of human and diagnostic methods. Meditsinskaya parasitologiya i parasitarnye bolezny. 2005; 4: 52—8. (in Russian)

19. Orekhov K. V. Congenital Toxoplasmosis. Infectious Diseases in Children and Ecology of Man. 1999; 69—92. (in Russian)

20. Ryapis L. A., Briko N. I., Pokrovskyi V. I. Vertical transmission of pathogens of human diseases and its correlation with non-classical mechanisms of transmission. Epidemiologiya i infektsionnye bolezny. 2000; 4: 47—9. (in Russian)

21. Tkachenko Y. P., Tkachenko A. V., Kamenschik A. V. Congenital toxoplasmosis in children of the first year of life. Mezhdunarodny meditsinsky zhurnal. 1998; 4: 107—9. (in Russian)

22. Roizen L., Swisher C. N., Stein M. A., et al. Neurologic and developmental out come in treated congenital toxoplasmosis. Pediatrics. 1995; 95(1): 11—20.

23. Tishkebich O. A., Shakhgil'dyan V. I., Parkhomenko Yu. G. The structure of lethal outcomes and pathological anatomy in patients with HIV infection in Moscow. Epidemiologiya i infektsionnye bolezny. 2004; 4: 42—6. (in Russian)

24. Tsinzerling V. A., Komarova D. V., Rakhmanova A. G. The topical problems of morphological diagnosis and the pathomorphism of HIV infection. Arkhiv patologii. 2010; 72(2): 26—30. (in Russian)

25. Peregudova A. B., Shakhgil'dyan V. I., Goncharov D. B., et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. Terapevtichesky arkhiv. 2007; 79(11): 36—9. (in Russian)

26. Peregudova A. B., Shakhgildyan V. I., Tsvetkova O. A., et al. The pattern of central nervous system lesions in HIV-infected patients of the specialized unit in infectious disease hospital. Terapevtichesky arkhiv. 2010; 82(11): 22—7. (in Russian)

27. Gubareva E. V., Goncharov D. B., Kobets N. V., et al. Developing Approaches to the creation of a diagnostic and prevention system toxoplasmosis in HIV infection. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2010; 4: 60—5. (in Russian)

28. Goncharov D. B., Gubareva E. V., Tishkevich O. A., et al. Study of persistence of low virulent strain of Toxoplasma gondii on in vivo model. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2009; 4: 107—11. (in Russian)

29. Gubareva E. V., Goncharov D. B., Domonova E. A., et al. Use of immunological and molecular biological methods to diagnose cerebral toxoplasmosis in HIV infection. Meditsinskaya parasitologiya i parasitarnye bolezny. 2013; 1: 7—12. (in Russian)

30. Stroehle A., Schmid K., Heinzer I., et al. Performance of a Western immunoblot assay to detect specific anti-Toxoplasma gondii IgG antibodies in human saliva. J. Parasitol. 2005; 91(3): 561—3.

31. Dzitko K., Staczek P., Gatkowska J., et al. Toxoplasma gondii: Serological recognition of reinfection. Exp. Parasitol. 2006; 112(2): 134—7.

32. Oliveira J. F., Greco D. B., Oliveira G. C. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2006; 39(2): 146—51.

33. Wulf M. W. H., Van Crevel R., Portier R., et al. Toxoplasmosis after renal transplantation: implications of a missed diagnosis. J. Clin. Microbiol. 2005; 43(7): 3544—7.

34. Nasser Q. J., Power R. E., Eng M. P., et al. Toxoplasmosis after a simultaneous pancreas and kidney transplantation. Transplant. Proc. 2004; 36(9): 2843—4.

35. Vaessen N., Verweij J. J., Spijkerman I. J., et al. Fatal disseminated toxoplasmosis after liver transplantation: improved and early diagnosis by PCR. Neth. J. Med. 2007; 65(6): 222—3.

36. Arora S., Jenum P. A, Aukrust P., et al. Pre-transplant Toxoplasma gondii seropositivity among heart transplant recipients is associated with an increased risk of all-cause and cardiac mortality. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50(20): 1967—72.

37. Doesch A. O., Ammon K., Konstandin M., et al. Negative pretransplant serostatus for Toxoplasma gondii is associated with impaired survival after heart transplantation. Transpl. Int. 2010; 23(4): 382—9.

38. Fernandez-Sabe N., Cervera C., Farinas M. C., et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. Clin. Infect. Dis. 2012; 54(3): 355—61.

39. Baliu C., Sanclemente G., Cardona M., et al. Toxoplasmic encephalitis associated with meningitis in a heart transplant recipient. Transpl. Infect. Dis. 2014; 16(4): 631—3.

40. Davis C., Manteuffel J. Unusual presentation of Toxoplasma gondii encephalitis. West J. Emerg. Med. 2012; 13(6): 488—90.

41. Avkan O. V., Koзak N., Kose H. Ocular toxoplasmosis developed after liver transplantation. Mikrobiyol. Bul. 2012; 46(4): 702—6.

42. Van Hellemond J. J., Van Domburg R. T., Caliskan K., et al. Toxoplasma gondii serostatus is not associated with impaired long-term survival after heart transplantation. Transplantation. 2013; 96(12): 1052—8.

43. Doesch A. O, Ammon K., Konstandin M., et al. Negative pretransplant serostatus for Toxoplasma gondii is associated with impaired survival after heart transplantation. Transpl. Int. 2010; 23(4): 382—9.

44. Paya E., Noemi I., Tassar R., et al. Prophylaxis against Toxoplasma gondii disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation. Rev. Chilena Infectol. 2012; 29(1): 37—9.

Поступила 28.02.18.

УЧЕНЫЙ НЕ ОТ МИРА СЕГО

С именем немецкого физиолога, врача, физика и математика Германа Людвига Фердинанда фон Гельмгольца (1821—1894) связана коренная реконструкция физиологических представлений в XIX веке. Блестящий знаток теоретической физики и высшей математики он поставил эти науки на службу физиологии и добился выдающихся результатов.

Дарование Г. Гельмгольца в естественных науках обнаружилось уже в гимназии, между тем, обладая умом научного склада, он не проявлял никакого рвения в учебе. Медицинское образование будущий ученый получил в Военном медико-хирургическом институте в Берлине. Студенту Г. Гельмгольцу повезло не только с сокурсниками — с ним училась целая плеяда известных в последующем ученых: К. Людвиг, Э. Дюбуа-Реймон, Э. Брюкке, Р. Вирхов, Т. Шванн, но и с преподавателем физиологии — это был И. Мюллер, европейское научное светило. Вспоминая своего учителя, Г. Гельмгольц говорил: «Кто раз пришел в соприкосновение с человеком первоклассным — у того духовный масштаб изменен навсегда, тот пережил самое интересное, что может дать жизнь». С 1843 г. он военный врач в Потсдаме, там же начал исследовательскую деятельность в созданной им лаборатории. В 1847 г. опубликовал работу «О сохранении силы», где математически обосновал закон сохранения энергии и доказал его справедливость для процессов, протекающих в живых организмах. Это был сильный аргумент против господствовавшей в то время концепции о «жизненной силе» (*vis vitalis*).

Г. Гельмгольц занимал должность профессора физиологии в университетах Кенигсберга, Бонна, Гейдельберга. Творчество ученого, кроме физиологии, охватывало физику (оптика, акустика), математику и было направлено главным образом на решение физиологических проблем. Он впервые доказал возможность использования принципа наименьшего действия к тепловым электромагнитным явлениям и выявил его связь со вторым законом термодинамики, что нашло широкое применение в современной теоретической физике. В области физиологической акустики открыл так называемые комбинационные тона, построил модель уха, разработал математическую теорию взаимодействия звуковых волн с органом слуха, доказал способность слухового аппарата анализировать сложные звуки, ввел понятие «тембр звука» и объяснил это явление наличием обертонов. Опираясь на физические законы резонанса, создал теорию слуховой функции кортиева органа человека, физическую теорию фонации, внес значительный вклад в развитие физиологической и музыкальной акустики.

Г. Гельмгольц разработал способы определения кривизны оптических поверхностей глаза, теорию аккомодации, учение о цветовом зрении (теория Юнга — Гельмгольца), сконструировал офтальмоскоп для прижизненного исследования глазного дна. Его выступление на конгрессе офтальмологов (1867) вызвало восхищение представленными в докладе результатами исследований, благодаря которым, по словам коллег ученого, «в офтальмологии… воссиял свет». Ученый создал «маятник Гельмгольца», исследовал теплообразование в мышце и процесс ее сокращения с помощью разработанных им методов термоэлектрической и графической регистрации, измерил скорость распространения возбуждения по нерву. Установив закон поведения вихрей для невязких жидкостей, заложил начала гидродинамики, математическими исследованиями атмосферных вихрей, гроз, глетчеров — основы научной метеорологии. Его работы по теории разрывных движений имели большое значение для развития аэродинамики и управляемого воздухоплавания.

Исследования Г. Гельмгольца выходили далеко за пределы физиологии, поэтому неудивительно, что, когда в 1871 г. освободилась кафедра физики Берлинского университета, ему предложили ее возглавить. Ректор университета Э. Дюбуа-Реймон писал: «Произошло неслыханное дело: медик и профессор физиологии занял главную физическую кафедру в Германии». Продолжая исследования по физиологической акустике и оптике, Г. Гельмгольц все больше занимался физическими проблемами. Вскоре он получил лестное предложение занять кафедру экспериментальной физики

в Кембридже, где профессором был знаменитый Д. К. Максвелл, позже — Э. Резерфорд.

В Гейдельбергском университете у Г. Гельмгольца учился будущий основатель русской физиологической школы И. М. Сеченов. Насколько велико было впечатление, произведенное на него известным ученым, можно судить по словам Ивана Михайловича: «От его спокойной фигуры с задумчивыми глазами веяло каким-то миром, словно не от мира сего. Как это ни странно, но говорю сущую правду: он производил на меня впечатление, подобное тому, которое я испытывал, глядя впервые на Сикстинскую мадонну в Дрездене, тем более что его глаза по выражению были, в самом деле, похожи на глаза этой Мадонны… В Германии его считали национальным сокровищем…»

Благодаря разносторонней научной деятельности Г. Гельмгольц подарил Европе многочисленных учеников — специалистов в разных отраслях естествознания. Среди них немало российских ученых — биологов и врачей: Э. Адамюк, Н. Бакст, Л. Гиршман, И. Догель, В. Дыбковский, Э.-М. Мандельштам, И. Сеченов, А. Ходин, Ф. Шереметьевский, Э. Юнге и др. Многие из них основали собственные научные школы и приобрели громкое имя в науке.

В 1877 г. Г. Гельмгольц выступил с речью «Мышление в медицине». Это была реакция ученого на системный внутридисциплинарный кризис, возникший в медицине в последней трети XIX века, обусловленный накоплением новых научных данных, осознанием ошибочности существующих представлений о функционировании организма и крайней неполноты имевшихся взглядов на сущность воздействия окружающей среды на организм человека. Возникла острая необходимость иного, чем прежде, видения изучаемой реальности, перестройки и осмысления оснований медицинской науки. Г. Гельмгольц подчеркнул важную роль философии в процессе познания и обозначил основную ошибку старого времени: «…оно гонялось за ложным идеалом научности в односторонней и неправильно ограниченной переоценке дедуктивного метода».

Учитывая значимость проблемы познания в медицине и возрастающую роль мышления врача в связи с широким внедрением передовых технологий в медицинскую практику, редакция сочла необходимым обратиться к творческому наследию Г. Гельмгольца и опубликовать его речь «Мышление в медицине».

ГЕРМАН ФОН ГЕЛЬМГОЛЬЦ

МЫШЛЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ*

<...>

...В ходе развития медицины заключается великий урок по адресу истинных принципов научных исследований, и положительная часть этого урока, быть может, никогда прежде так настоятельно не исповедывала, как в последнее поколение. Так как на мою долю в настоящее время выпало преподавать ту естественную науку, которой надлежит делать наиболее широкие обобщения и излагать смысл основных понятий и которой народы, говорящие на английском языке, присвоили довольно удачное название *natural philosophy*, то не будет слишком далеко от круга моей специальной деятельности и моих личных занятий, если я буду здесь говорить о принципах научной методики для опытных наук.

<...> ...В обычае старого времени было соединять изучение медицины с изучением естественных наук, и то, что было в этом принудительного, я должен почитать за счастье. Не только потому, что я вступил в область медицины в такой период, когда всякий, кто был лишь в умеренной степени знаком с физикальным образом мышления, находил плодоносную девственную почву для обрабатывания, но я смотрел на занятие медициной как на ту школу, которая давала мне возможность более, чем всякая другая, углубиться в вечные основные положения всех научных работ — в те основные положения, которые так просты и тем не менее постоянно приходят в забвение, которые так ясны, но постоянно

*История медицины: учебное пособие: в 3 кн. Книга третья: Хрестоматия. М., 2017. Разд 1. С. 14—24.

затемняются обманчивым покрывалом.

Нужно самому стоять перед надломленным взором умирающего, нужно самому слышать вопли отчаяния его семьи, нужно самому себе задать, перед лицом смерти, грозный вопрос: все ли было сделано для предотвращения рокового события и приготовила ли сама наука все знания и средства, какие она обязана была приготовить, — чтобы знать, что познавательно теоретические вопросы о методике науки также могут иметь полновесное значение и громадную практическую важность. Исключительно теоретический исследователь пусть с надменной и холодной улыбкой взирает на то, как по временам хозяйничают в науке и поднимают пыль суетность и всякие измышления, — лишь бы его самого ничто не тревожило в его рабочем кабинете! Пусть он также находит интересными и извинительными предрассудки старых времен и считает их остатками поэтической романтики и юношеской мечтательности, — для того, кто должен бороться с враждебными силами действительности, пропадают индифферентизм и романтика, то, что он знает и умеет, подвергается более строгому испытанию, — он может пользоваться только ярким светом фактов, он должен отречься от желания качаться в приятных иллюзиях.

ГЕЛЬМГОЛЬЦ
Герман Людвиг Фердинанд
1821-1894

<...>

Чтобы одним словом обозначить основную ошибку старого времени, я бы сказал, что оно гонялось за ложным идеалом научности в односторонней и неправильно ограниченной переоценке дедуктивного метода. <...> ...История этой науки представляет совершенно особенный интерес в истории развития человеческого духа. Никакая другая наука, быть может, не способна показать в такой степени, что правильная критика источников знания есть и в практическом отношении в высшей степени важная задача истинной философии.

Как бы знаменем старого дедуктивного метода служило гордое слово *Гиппократа*:

«Богу подобен врач-философ»[1].

Мы можем оставить это изречение в силе, если мы только надлежащим образом определим, что нужно понимать под «философом». Древние понимали еще философию как теоретическую науку; их философы занимались также математикой, физикой, астрономией, естественной историей — в тесной связи с собственно философическими и метафизическими рассуждениями. Таким образом, если мы захотим под врачом-философом, в смысле *Гиппократа,* разуметь ученого, *вполне* углубившегося в причинную связь процессов в природе, то мы на самом деле в состоянии будем сказать вместе с *Гиппократом*, что такой врач может помогать людям, подобно Богу. В таком толковании высказанное *Гиппократом* положение обозначает в трех словах тот идеал, к которому должна стремиться наша наука. Достигнет ли она его когда-нибудь — кому дано это сказать?

Но откладывать на столь долгий срок свои надежды было не по душе тем служителям медицины, которые желали уже при своей жизни чувствовать себя богоподобными и казаться таковыми другим смертным.

Притязания на «философа» пришлось поэтому значительно сократить. Всякий начинавший знакомиться с какою-либо всеобъясняющей системой, в которую — хорошо ли, худо ли — должны были укладываться факты действительности, воображал себя философом. О законах природы философы того времени знали ведь не особенно много, не более, чем люди простые, не ученые. Поэтому вся сила их стремлений направлена была прежде всего на мышление, на логическую последовательность и полноту *системы.* Понятно само собой, что в юношеском периоде образования дело должно было дойти до одностороннего переоценивания чистого мышления. На мышлении зиждется превосходство человека над животным, образованного над варваром, но ощущение, чувствование, воспринимание он разделяет с низшими созданиями, а в остроте чувств он часто им даже очень уступает. Что человек стремится дать своему

[1]В источнике эта цитата приведена в том числе и на древнегреческом языке. Данное издание является учебным пособием, поэтому фрагмент не приводится. — *Примеч. авт.-сост.*

мышлению высшее развитие — это задача, от решения которой зависит чувство его собственного достоинства, равно как его практическая мощь, и было, конечно, естественной ошибкой, когда рядом с этим считали безразличным и неважным то, что природа дала и животному из области душевных качеств, и тогда мышление сочло себя вправе отрешиться от своей естественной основы — наблюдения и воспринимания, чтобы предпринять Икаров полет[2] метафизической спекуляции.

<...>

Я не хочу провести вас через пестрый лабиринт патологических теорий, которые, смотря по переменчивым склонностям их авторов, вызванным тем или другим приростом естественно-исторических знаний, первоначально создавались врачами, приобретшими себе, в качестве великих наблюдателей и искусных лекарей, независимо от их теорий, покойную жизнь и видимую славу. За ними следовали менее одаренные ученики, копировавшие своих учителей, раздувавшие их теории, делавшие их более односторонними и более логичными, не смущаясь противоречиями с природой. Чем строже была система, тем ограниченнее и решительнее были способы врачевания. Чем сильнее школы попадали в тиски под напором накопившихся действительных знаний, тем нетерпимее становились они к новшествам. Великий реформатор анатомии Везалий был вытребован к ответу геологическим факультетом Саламанки, и книга его, в которой он описывал легочное кровообращение, была предана сожжению, а Парижский факультет запретил изложение открытого Гарвеем (Harvey) кровообращения в теле.

При этом основы систем, от которых исходили эти школы, большею своею частью были естественно-исторического направления, и применение их было бы вполне в порядке внутри ограниченного кружка. Но что было не в порядке — это ложное представление, что более научно строить все болезни на одной общей основе, нежели понимать каждую болезнь различно. Солидарные патологи сводили все на изменение механики в твердых частях, именно на их измененное натяжение, на их *strictum et laxum*, на их тонус и атонию, позднее — на натянутые или расслабленные нервы, на застои в сосудах. Гуморальные патологи знали только изменения в смешении. Четыре главные жидкости, представители классических четырех элементов — кровь, слизь, черная и желтая желчь — у других *acrimoniae* или дискразии, — которые можно было изгонять из тела потом и поносом, в начале нового времени также кислоты и щелочи, или алхимистические *spiritus* и *qualitates occultae* принятых внутрь веществ, — таковы были элементы этой химии. Промежуточно на сцену выступали всякие физиологические воззрения, из которых некоторые заключали в себе удивительные предчувствия, например εμθυτοθθερμου[3], привитая животная теплота Гиппократа, поддерживаемая пищевыми средствами, их в свою очередь переваривающая в желудке и служащая источником всякого жизненного движения. Здесь уже посеяны семена того вопроса, который впоследствии повел к открытию врачами эквивалентных отношений между механической работой и теплотой, а равно к научной формулировке закона о сохранении силы. Но зато πυευμα — полудух, полувоздух — которая из легких направлялась в артерии и их наполняла — вызвала много грубых заблуждений. То обстоятельство, что в артериях мертвых тел обыкновенно находят воздух, проникающий ведь в них лишь в то мгновение, когда их взрезают, привело древних к ложному выводу, что этот воздух содержится в артериях и при жизни. В таком случае для крови оставались только вены, в которых она не могла циркулировать. Полагали, что кровь образуется в печени, от нее направляется к сердцу и через вены притекает к органам. Всякое внимательное наблюдение любого кровопускания должно было бы указать, что по венам она течет с периферии и идет к сердцу. Но фальшивая эта теория так сроднилась с объяснением лихорадок и воспалений, что она получила значение догмата, нападать на который было сопряжено с опасностью.

<...> Старинные философы и врачи полагали, что они вправе дедуцировать прежде, чем общие положения будут утверждены индукцией.

---

[2]Икар содержался в плену в лабиринте острова Крита. Вместе со своим отцом он намеревался долететь до Афин на крыльях из воска, но упал в море, так как летел чересчур близко к солнцу, которое растопило воск его крыльев.

[3]Здесь и далее сохранена авторская редакция написания древнегреческих слов.

Они забывали, что всякая дедукция заключает лишь столько достоверности, сколько заключается в положении, из которого делается дедукция, и что всякая новая дедукция есть прежде всего только новое испытующее средство для собственных основ пред лицом наблюдения. Вследствие того что какое-либо заключение выводится самым тщательным логическим способом из неверного предварительного положения, оно ни на волос не становится более прочным и ничего не приобретает в значении.

Но еще более характерно для школ, которые воздвигали свои системы на гипотезах, считавшихся догматами, это та нетерпимость, о проявлениях которой я только что упомянул. Кто работает на прочном фундаменте, тот может, конечно, попадать и в ошибку, но от него нельзя более отнять, как именно то, в чем он ошибался. Но когда исходной точкой служит гипотеза, которая кажется обоснованной только потому, что она сочинена авторитетом, или же излюблена только потому, что она отвечает нашему *желанию* считать ее верной, тогда всякая трещина может беспощадно сокрушить все здание убеждений. Убежденные приверженцы должны поэтому признавать за каждой отдельной частью такого здания одинаковую степень непогрешимости — для анатомии *Гиппократа* ровно столько же, как и для лихорадочных кризисов. Всякий противник может казаться им только глупым или злым, и полемика, согласно старому правилу, будет тем более страстной и личной, чем менее прочна территория, которую отстаивают. <...>

Галлер наблюдал процессы возбуждения на нервах и мышцах отрезанных членов. Всего более поразило его при этом то, что самые разнородные внешние воздействия — механические, химические, термические, к которым впоследствии присоединились и электрические, — вызывают всегда один и тот же эффект, именно — мышечное сокращение; таким образом, по своему влиянию на организм они являлись только количественно различными; он назвал их поэтому общим именем *раздражителей,* измененное состояние в нервах обозначил словом «раздражение», а способность их отвечать на раздражение, утрачиваемую ими с наступлением смерти, — *раздражительностью.* Все это отношение, которое, в смысле физикальном, собственно выражает лишь то, что нервы в процессе тех внутренних движений, которые возникают после их возбуждения, находятся в весьма легко нарушимом состоянии равновесия, было признано за основное свойство животной жизни и без околичностей перенесено на остальные органы и ткани тела, относительно которых не имелось никаких подобных фактов. <...>

Жизненная сила хозяйничала когда-то в артериях в качестве воздухообразного духа, как *pneuma* — у Парацельса, она приняла вид архея, как бы благодетельного кобольда или «внутреннего алхимиста», и достигла наиболее яркого научного выражения как жизненная душа, *Anmia inscia*, у Георга Эрнста Шталя, состоявшего профессором химии и патологии в первую половину 18-го столетия в Галле. Шталь был тонкая и ясная голова, которая даже там, где она грешит против наших теперешних воззрений, поучает и побуждает способом постановки надлежащих вопросов. Это тот самый ученый, который основал первую обширную систему химии — физиологическую. Если его флогистон перевести на скрытую теплоту, то теоретические основные черты его системы попадут в систему Лавуазье; но только Шталь не знал еще кислорода, чем вызваны были некоторые ложные гипотезы, например отрицательная тяжесть флогистона. Жизненная душа Шталя построена в целом по тому образцу, по какому себе воображали пиетеситические общины того времени грешную душу человека: она подвержена и ошибкам, и страстям, лености, страху, нетерпению, печали, неразумию, отчаянию. Врачу приходилось то успокаивать ее, то подталкивать ее или наказывать и понуждать к раскаянию. Весьма недурно придумано было, как он при этом обосновывает необходимость физических и химических воздействий; жизненная душа, видите ли, управляет телом и действует только посредством физически-химических сил принятых внутрь веществ. Но она может связывать могущество этих сил и разрешать их, давать им ход или задерживать их. После смерти задержанные силы освобождаются и вызывают гниение тела. Для опровержения этой теории о привилегии души Шталя вязать и разрешать должен был явиться на свет в ясном представлении закон о сохранении силы.

Вторая половина 18-го столетия была уже слишком заражена новыми учениями для того, чтобы жизненная душа Шталя могла пользоваться признанием. Ее прикрыли более естественнонаучным термином жизненной силы,

vis vitalis, между тем как, по существу, она удерживала свои функции и стала играть выдающуюся роль под названием природной лечебной силы в болезнях, *vis medicatris naturae*.

Учение о жизненной силе заняло место в патологической системе об измененной возбудимости. Старались отделить непосредственные воздействия болезнетворных вредных влияний, поскольку они зависят от игры слепых природных сил, *symptomata morbi*, от разряда тех, которые служат выражением реакции жизненной силы, *symptomata reactionis*. Последние полагали главным образом в воспалении и в лихорадке. На долю врача выпадала почти исключительно роль зорко следить за силой этой реакции и, глядя по обстоятельствам, подталкивать ее или задерживать.

Лечение лихорадки казалось в то время главным делом, собственно, научно обоснованной частью медицины, рядом с которой местное лечение признавалось делом второстепенным. От этого терапия лихорадочных болезней приняла очень однообразный вид, хотя те средства, которые диктовались теорией, особенно совершенно почти оставленные с того времени кровопускания, пользовались еще сильным применением. Еще более оскудела терапия, когда новое, более критически настроенное поколение подвергло испытанию те предположения, которые считались научными. Между молодыми врачами оказалось множество таких, которыми овладело отчаяние по поводу их научного бессилия и которые бросили почти всякую терапию или кинулись в объятия эмпирии, как ее учил тогда Радемахер и которая принципиально считала нелепостью всякую надежду на научное понимание. <...>

Для виталистического врача существенная часть жизненных процессов не находилась в зависимости от сил природы, которые работают со слепою необходимостью и по твердому закону их действия и этим определяют самый успех. То, что делают эти силы природы, казалось делом побочным, и подробное изучение этого не стоило де труда. Врачи воображали, что имеют дело с душеподобным существом, пред лицом которого бессильны и мыслитель, и философ, и выдающийся талант. Нужно ли мне иллюстрировать вам это отдельными примерами?

Было время, когда выслушивание и постукивание грудных органов уже правильно применялись в клиниках. Но мне много раз приходилось слышать, что это — грубые механические способы исследования, в которых врач со светлым духовным взором не нуждается. Кроме того, это роняет достоинство больного, который ведь тоже человек, и оскорбляет его низведением на степень машины. Самым прямолинейным способом казалось ощупывание пульса, которое давало возможность определить способ реакции жизненной силы, вследствие чего оно до тонкости изучалось как самое важное орудие исследования. Считать пульс по секундным часам было уже делом обыкновенным, хотя старые господа видели и в этом прием не совсем хорошего тона. Об измерении температуры у больных тогда не было и речи. В отношении глазного зеркала один очень знаменитый хирург заявил мне, что он никогда не будет пользоваться этим инструментом, так как очень опасно пускать лучи яркого света в больной глаз, другой пояснил мне, что зеркало может быть пригодно для врачей с плохими глазами, а так как у него самого очень хорошие глаза, то он в таком зеркале не нуждается. Один очень прославленный профессор физиологии того времени, слывший великим оратором и высокоодаренным ученым, вступил в спор с профессором физики по поводу изображений в глазу. Физик приглашал к себе ученого коллегу присутствовать при опытах. Физиолог с негодованием отверг это приглашение: «Физиологу нет никакого дела до опытов; они годятся лишь для физика». <...>

<...> Медицинское образование того времени покоилось еще существенно на книжных познаниях. Чтение лекций сводилось еще к диктованию студентам в тетрадки.

Опыты и демонстрации в аудиториях были обставлены еще далеко не удовлетворительно. Физиологических и физических лабораторий, в которых ученики сами могли бы производить опыты, вообще еще не существовало. Для химии была основана Гиссенская лаборатория, великое дело *Либига,* нигде не встретившее подражания. Но зато в анатомических упражнениях медицина имела уже тогда громадное воспитательное средство для самостоятельных наблюдений, которого недоставало другим факультетам и влияние которого я склонен признать весьма важным. Микроскопические демонстрации практиковались очень редко и были еще большей редкостью во время лекций. Инструменты были еще дороги и попадались

лишь отдельными экземплярами. Сам я сделался обладателем микроскопа лишь благодаря тому, что пролежал в тифе во время осенних каникул 1841 года и, пользуясь безвозмездно, как питомец института, сделал небольшие сбережения. Некрасив был этот мой инструмент, но все же я мог при его помощи разглядеть описанные в моей диссертации нервные отростки узловых клеточек у беспозвоночных животных и проследить развитие эмбрионов в моей работе о гниении и брожении.

<...> Истинный испытатель природы при каждом вновь открытом явлении задается вопросом, должны ли наилучше обоснованные законы, действия давно известных сил подвергнуться изменению; разумеется, здесь речь может быть только о таких изменениях, которые не противоречат всему кладу накопленных прежде наблюдений. Конечно, этим никогда не достигается безусловная истина, но получается все же такая высокая степень вероятности, что в практическом отношении она равносильна достоверности. Пусть метафизики глумятся над этим, мы принимаем их глумление к сердцу, если они в состоянии достигнуть лучшего или получить хотя бы даже ровно такие же результаты, как те, которые были уже добыты индуктивным способом. Но все же старые слова *Сократа*, главы индуктивного образования понятий, на этот счет столь же юны, как 2000 лет назад: «Те полагали, что знали то, чего не знали, а он сам имеет, по крайней мере, то преимущество, что не воображает, что значит то, чего не знает», — и затем опять: он не удивляется только, что те не замечали, как человеку невозможно отыскать нечто подобное, так как даже те, которые в высшей степени уверены в справедливости своих теорий, между собою не согласны, но ведут себя между собою как бешеные. <...>

Когда я высказываюсь против пустого построения гипотез, то из этого не следует еще, что я хочу этим понизить значение истинно оригинальных мыслей. Первое нахождение какого-либо нового закона — это отыскание сходства, остававшегося прежде скрытным, в ходе естественных событий. Оно есть проявление душевной способности, которую наши предки еще серьезно называли остротой; оно одного свойства с величайшими произведениями художественного понимания в нахождении новых типов выразительных явлений. Оно есть нечто такое, что не может быть вызвано насильственным и приобретено тем или другим способом. Поэтому-то и рвутся к нему те, которые мнят себя излюбленными детищами гения. Да и кажется это им достижимым очень легко, без всякого труда, внезапным озарением духа, что и составляет их — детей гения — недосягаемое преимущество над остальными смертными. Настоящий художник, равно как настоящий исследователь, знают, конечно, очень хорошо, что великие дела достигаются только великим трудом. Доказательство того, что найденные идеи не только соединяют в одно целое поверхностные сходства, но вызваны глубоким прониканием в связь целого, может быть представлено ведь только полным их проведением — для вновь открытого закона природы, стало быть, только по силе его согласия с фактами. И это не будет оцениванием по внешнему успеху, но успех находится здесь существенно в связи с глубиной и полнотой предшествовавшего воззрения.

<...>

Вообще, как ни ясен сам по себе принцип и как он ни важен, но он часто совершенно забывается, тот именно принцип, в силу которого естествоиспытатель должен отыскивать законы фактов. Признав в найденном законе могущество, господствующее над совершающимися в природе процессами, мы объективируем его как силу и называем такое сведение отдельных случаев на силу, вызывающую при определенных условиях определенный эффект, причинным объяснением явлений. При этом мы не всегда в состоянии доходить до силы атомов: мы говорим также о силе преломления света, об электродвигательной и электродинамической силе. Но не нужно забывать *определенных условий и определенных результатов;* когда мы не можем указать на те и другие, то наше объяснение есть только стыдливое признание нашего невежества и тогда положительно лучше прямо сознаться в этом. <...>

Гельмгольц Г. Мышление в медицине. Речь, произнесенная в юбилейный день основания военно-медицинских образовательных учреждений, 2 августа 1877 г. / пер. Ю. Гольдендаха. М.: Т-во скоропеч. А. А. Левенсон, 1907. С. 10—16, 19—31, 36—38, 42—43.

Ю. К. АБАЕВ

ТРИУМФ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ И ВРАЧЕБНОЕ МЫШЛЕНИЕ

Охарактеризована современная стадия развития медицины с присущим ей широким использованием новых медицинских технологий. Рассмотрены причины роста частоты применения современной медицинской техники, положительные и отрицательные стороны этого явления. Дана оценка негативной тенденции дегуманизации медицины, обусловленной техницизмом врачебного мышления. Подчеркнута роль философии и общей патологии в формировании естественно-научного кругозора и развитии клинического мышления врача.

Ключевые слова: *медицинские технологии, техницизм, врач, мышление, философия, общая патология.*

The current stage of medicine development characterized by novel medical technologies application is described. The causes of the up-to-date medical devices appliance becoming more frequent as well as the positive and negative sides of the phenomenon are shown. The negative trend for the medicine dehumanization caused by the doctor's mentality technicism is being assessed. The philosophy and general pathology role in the nature and science based horizons formation and the doctor's clinical way of thinking improvement is stressed.

Key words: *medical technologies, technicism, doctor, mentality, philosophy, general pathology.*

HEALTHCARE. 2018; 8: 53—61.

TRIUMPH OF MEDICAL TECHNOLOGIES AND MEDICAL WAY OF THINKING

Yu. K. Abayev

Успехи диагностики определяются во многом научно-техническим прогрессом, но в большей степени — совершенствованием врачебного мышления.

Е. И. Чазов

Прошло более 100 лет с тех пор, как В. К. Рентген открыл физическое явление, качественно изменившее диагностические возможности врача. Рентгенологический метод, наряду с электрокардиографией, измерением артериального давления, определением уровня сахара в крови, ознаменовал наступление эры инструментальных и лабораторных методов исследования. Произошла революция в диагностике болезней и, следовательно, во врачебном мышлении. Врач, опиравшийся ранее только на тщательно собранный анамнез и скрупулезный анализ клинических данных, получил возможность, изучив ЭКГ, ставить диагноз инфаркта миокарда с точной оценкой его локализации и размеров, стали реальностью диагнозы артериальной гипертензии и сахарного диабета. И, наконец, сколько скрытых «диагностических тайн» позволил выявить рентгенологический метод. Сегодня даже трудно представить, что когда-то можно было обходиться без этих исследований [1—5].

Вторая половина XX — начало XXI века характеризовались внедрением в клиническую практику сложных медицинских технологий и значительным ростом числа лабораторных и инструментальных методов исследований. Современная диагностическая аппаратура позволяет распознать многие болезни с такой точностью и надежностью, о которых раньше приходилось только мечтать. Например, прежде диагностика клапанных пороков сердца основывалась на аускультации шумов, диагноз зависел от того, насколько хорошо врач умел выслушивать сердце и истолковывать услышанное. Его единственной проверкой являлось патологоанатомическое вскрытие. Теперь же достаточно приложить к грудной клетке датчик ультразвукового аппарата и на экране можно разглядеть детали каждого клапана.

Подобных благодетельных перемен с каждым годом становится все больше. В связи с этим появилась уверенность в том, что медицина становится другой, скоро она полностью превратится в науку, и результаты лечения уже не будут зависеть от искусства врачевания. Достаточно будет задать пациенту несколько вопросов, присоединить к нему датчики, взять для исследования кровь, ввести полученные данные в компьютер, он выдаст точный диагноз,

а принтер распечатает подробные лечебные рекомендации [4, 6].

Однако эта заманчивая идея могла бы осуществиться, если бы каждая болезнь была лишь определенным нарушением в организме человека, а роль врача заключалась в том, чтобы найти это нарушение и исправить. Заболевания такого рода, несомненно, существуют, например перелом кости или абсцесс мягких тканей, но в большинстве случаев суть болезни гораздо сложнее. Заболевание нельзя рассматривать в отрыве от его носителя, оно непременно несет отпечаток личности, имеет, так сказать, человеческие черты. Вот почему в своей работе врач должен всегда учитывать психологические особенности каждого пациента. Выдающийся канадский терапевт У. Ослер так выразил данную мысль: «Нередко гораздо важнее знать не то, что у больного на рентгенограмме, а то, что у него в голове» [цит. по 4].

Значительный рост частоты применения медицинской техники обусловлен рядом факторов: 1) стремлением врачей к объективизации диагноза; 2) преувеличенной верой в возможности технических средств диагностики; 3) доступностью, в связи с улучшающейся технической оснащенностью учреждений здравоохранения; 4) требованием пациентов, как правило, с большим доверием относящихся к инструментальным методам исследования; 5) превращением медицины из патерналистской в «оборонительную» [4, 7].

В рамках патерналистской медицины отношения между врачом и пациентом напоминали отношения отца и ребенка. Лишь отец решал, как поступить наилучшим образом при болезни ребенка. Для современной цивилизации важнейшей ценностью становится свободная личность и ее неотъемлемые права. Болезнь оказывается как бы собственностью этой личности, и, стало быть, она может распоряжаться этой собственностью как ей заблагорассудится. При таком взгляде только пациент вправе решать — лечиться ему или нет, а если лечиться, то у кого и как. Логическое развитие этого постулата приводит к тому, что болезнь перестает быть безусловным злом, с которым врач обязан немедленно вступить в борьбу, не ожидая разрешения больного. В итоге пациент превратился из послушного и пассивного объекта врачебного воздействия в полноправного соучастника лечебного процесса [4, 8].

Однако эволюция отношений между врачом и больным на этом не остановилась. Формирование рыночных отношений в медицине и переход от патернализма к клиентским взаимоотношениям превращает врача в наемного работника, которого надо контролировать, чтобы он не злоупотребил доверием пациента. Выражением этой перемены в отношении общества к врачу стало увеличение числа судебных преследований, обрушившихся на медиков в последние годы. Отношение врача к больному становится двойственным. Если у отца лишь одна забота — как помочь заболевшему ребенку, то теперь врач посматривает на своего подопечного с некоторой опаской: а не вздумает ли он вместо благодарности обратиться в суд и потребовать компенсацию за неудовлетворительное с его точки зрения лечение? Врач становится гораздо более осторожным в своих действиях. К заботе о благе пациента невольно примешивается тревога за собственное благополучие. Поведение врача становится оборонительным. Стремясь обезопасить себя, он старается применить все доступные методы обследования, за лишнее никто не упрекнет, но неприятно услышать на суде вопрос: «Доктор, а почему вы не произвели это исследование?» [4].

Бесспорно, применение современных инструментальных методов улучшает диагностику, а значит, и результаты лечения многих болезней. Однако, эпоха научно-технической революции, ознаменовавшаяся выдающимися достижениями в медицине, все чаще оборачивается «благодеянием, которое не остается безнаказанным» (М. Твен). Безоглядное, не всегда оправданное использование новых медицинских технологий таит в себе немало опасностей. Прежде всего, это атрофия врачебного мышления с «наркотической» зависимостью от высокотехнологичных исследований, отдаление врача от пациента с вероятностью со временем стать винтиком в механизме гигантской машины, какой является современная медицина.

Анализ свидетельствует — в процессе обследования наблюдается избыточность диагностических исследований, порой несоответствие между уровнем технической оснащенности учреждений здравоохранения и качеством работы медиков. Клиническое наблюдение, вдумчивая, творческая работа у постели больного подменяются залпами шаблонных лабораторно-инструментальных исследований. Логика

молодых врачей прямо-таки «убийственна»: зачем необходима тщательная аускультация сердца или методически правильная пальпация брюшной полости, если УЗИ, КТ и МРТ более информативны? Но, во-первых, не всегда можно воспользоваться современными методами исследования, во-вторых, каждый технический метод диагностики имеет свои пределы возможностей и ограничения, тогда как клинические методы доступны всегда и во многих случаях определяют успех диагностики. Кроме того, нельзя забывать, что тщательно проведенное клиническое обследование значительно повышает доверие пациента к врачу [9, 10].

Чрезмерная вера в технические средства диагностики приводит к замене углубленного клинического обследования «пасьянсом из анализов», когда врач начинает знакомство с больным с анализа заключений и лишь затем приступает к его осмотру. Таким образом, результаты дополнительных исследований изучаются гораздо лучше, чем пациент. Переход клиники на более глубокий уровень изучения механизмов развития болезней (молекулярный, субмолекулярный) только усиливает эту тенденцию. При этом растущий поток информации имеет преимущественно количественный характер. Уже сейчас больным в клиниках проводится до 50 и более различных исследований. Существующее мнение о том, что улучшение диагностики связано с ростом количества информации, вряд ли справедливо. Практика свидетельствует о том, что во многих случаях для постановки диагноза достаточно лишь нескольких решающих показателей [7, 10].

Порой приходится удивляться объему исследований, который буквально обрушивается на больного. Зачем делать их в таком количестве? Причина одна — доктора хорошо не знают возможности этих исследований и включают в процесс диагностики новые, более информативные, не исключая старых. Врач назначает то или иное исследование на всякий случай, не понимая, что таким образом создает дополнительные возможности для диагностических ошибок. Один из основоположников электрокардиографии американский кардиолог П. Уайт очень точно сказал: «Любому самому совершенному диагностическому прибору всегда необходима небольшая деталь — умный и знающий врач».

Все, что говорилось о значимости инструментальных методов для диагностики заболеваний, необходимости их трезвой оценки и клинического сопоставления, в полной мере относится к лабораторным методам. Нужно помнить о неспецифичности большинства лабораторных показателей. Мало того что их изменения могут возникать при заболеваниях различных органов и систем, многие из них являются реакцией на психическое перенапряжение или воздействие внешних факторов, не сопровождающихся патологическим процессом. Увеличение содержания сахара в крови, лейкоцитоз, умеренное повышение уровня билирубина в крови и ряд других биохимических и гормональных сдвигов далеко не обязательно являются признаками патологии [4, 11].

Многочисленные исследования обусловливают неоправданную перегрузку лабораторий, кабинетов функциональной и лучевой диагностики. Об относительности получаемых данных свидетельствуют работы, согласно которым до 25% больных назначаются ненужные исследования. Возрастающий объем информации создает дополнительные трудности, ибо далеко не каждый врач в условиях нехватки времени может выделить наиболее существенную информацию и справиться с обработкой всех поступающих данных. Избыточное обследование в сочетании с недостаточно критичной оценкой не только не улучшает диагностику, но и повышает частоту диагностических ошибок. Если раньше ошибки возникали от недостатка информации, теперь все чаще они встречаются от ее избытка. В свою очередь, увеличение числа диагностических манипуляций сопровождается возрастанием частоты ятрогенных осложнений [10, 12, 13].

Прогресс медицинской науки привел к колоссальному росту числа показателей, характеризующих состояние органов и систем организма человека. Если учесть, что наибольшее значение имеет динамика этих параметров, то врач оказывается в потоке множества данных, полученных посредством различных лабораторных и инструментальных методов. Причем оценка этих показателей во многом зависит от специалистов, работающих с диагностической аппаратурой, что потенциально увеличивает риск их ошибочной трактовки. Вместе с тем на традиционные методы исследования — сбор анамнеза, непосредственное (физикальное) обследование, повседневное клиническое наблюдение, предполагающее более чем

5—10-минутное общение с пациентом на утреннем обходе, — остается не так уж много времени, особенно у врачей, тяготеющих к техницизму. Здесь усматривается противоречие, касающееся клинического мышления врача. По сути, происходит столкновение количественного и качественного подходов в обследовании пациента. Очевидно, что качественный подход, опирающийся не только на знания и разум, но и на врачебное искусство, отточенное восприятие и тонкую наблюдательность, всегда будет важнейшим в познании болезни и пациента [7, 14].

Количество инструментальных и лабораторных показателей растет как по ширине охвата все новых органов и систем, так и по глубине проникновения в структурно-функциональные связи организма, и предела этому процессу нет. Создается впечатление, что между врачом и пациентом все более плотной стеной встает медицинская техника, и в этом усматривается ослабление столь важных в клинической медицине личностных контактов, процесс ее дегуманизации. Опасность чрезмерного увлечения медицинской техникой была подмечена еще в первой половине XX века. Один из основоположников грудной хирургии Ф. Зауэрбрух писал: «Клинические работы в журналах обычно слишком много останавливаются на частностях и переоценивают, прежде всего, модные методы исследования и их результаты. Трудные и часто вовсе недостоверные исследования крови и соков, химические реакции, преувеличенная рентгеновская диагностика создали удивительное врачевание. Оно уже начинает переставать считаться с тем, что было самым важным в нашем искусстве, — с непосредственным наблюдением больного человека при помощи нашего мышления» [цит. по 15]. Одностороннее, всепоглощающее увлечение медицинскими технологиями, попытки уйти от субъективизма посредством абсолютизации технических средств диагностики неминуемо приводят к догматизму в оценке роли и возможностей последних.

Увлечение медицинской техникой заслоняет личность пациента, его эмоциональную жизнь, симптоматику болезни, практически освобождая врача от необходимости наблюдать и анализировать клиническую картину недуга. Чрезмерное использование инструментальных методов ограничивает роль врачебного мышления и уменьшает чувство ответственности. Привычка видеть жесткие, односторонние, линейные зависимости постепенно укореняется в сознании врачей, техницизм мышления становится все более распространенным явлением. Неоправданно широкое использование медицинских технологий оказывается своеобразной страховкой от сложностей и противоречий клинической жизни. Маяком для себя врач, тяготеющий к техницизму, избирает однозначность, во имя примитивной простоты и удобства он отказывается от постижения духовного мира пациента. В результате «серийность» мышления и действий у постели больного приводит к однобокости, медицинскому догматизму и, как следствие, к диагностическим и терапевтическим ошибкам [6, 14].

Существует опасность, что при чрезмерной увлеченности техническими новшествами можно потерять нечто важное из многовекового опыта клинической медицины. В связи с этим уместно привести суждение известного клинициста В. Л. Боголюбова: «Современное же научно-техническое направление в медицине содействует распространению взгляда, особенно среди молодых врачей, что для врачебной деятельности требуется только обладать известной суммой медицинских сведений, знать сотню реакций, иметь в своем распоряжении рентгеновский аппарат и владеть специальной техникой. Личность врача, его личное медицинское мышление, индивидуальное понимание больного отходят на задний план, а вместе с тем отходят на задний план и интересы больного, заменяясь шаблонным, рутинным применением технических приемов, в которых видят нередко начало и конец всей врачебной премудрости» [цит. по 7].

Уход в техницизм, нежелание развивать творческий подход к больному приводят к деформации врачебного мышления. Культ техники вытесняет способность врача к клиническому восприятию больного. Выигрывая в глубине исследования, врач проигрывает в широте восприятия больного. Пациент с его сложной картиной болезни не «доходит» до врача, так как последний способен говорить с больным только на языке лабораторных и инструментальных показателей. В результате авторитет врача резко падает — перед больным оказывается техник, учитывающий результаты различных аппаратных исследований.

Ценой, которую платит современная медицина за более совершенную техническую

оснащенность, оказывается инфляция авторитета врача, на место которого встает компьютер, в результате за сугубо механической работой упускается подлинное искусство врачевания. Характеризуя эту тенденцию, академик И. А. Кассирский писал: «В настоящее время все чаще приходится сталкиваться с врачом-инструменталистом, привыкшим смотреть на пациента сквозь узкие щели диагностических приборов» [14]. Такой врач, прикованный цепью узкой специализации к освоенной им методике, видит не больного, а лишь проекцию отдельных органов на экране монитора. При этом субъективные ощущения пациента становятся лишь мутным и, главное, ненужным довеском к показателям, объективно регистрируемым лабораторными и инструментальными исследованиями. В итоге «диктатура» медицинской техники приводит к крушению клинического наблюдения и утрате врачебного мышления.

Порождением техницизма является врач-диспетчер. Такой врач направляет пациентов на всевозможные обследования и консультации, все тщательно регистрируя в истории болезни, и успокаивается, лишь получив результаты диагностических исследований и заключения узких специалистов. Его нельзя обвинить в невнимании, однако он все воспринимает в «готовом» виде, не утомляя себя размышлениями о диагнозе [14].

Увлечение техническими средствами диагностики, как правило, имеет под собой основу — забвение или недостаточно развитое клиническое мышление, когда врач больше полагается не на свою мыслительную способность, а на результаты дополнительных исследований, подменяя диагноз заключениями узких специалистов. Такой врач в лучшем случае «видит болезнь, не видя больного».

Эффективно лечить только лишь по «указке» технических средств диагностики и на основе заключения узких специалистов невозможно. Врач не должен быть настолько поглощен заболеванием, чтобы забыть о самом больном. От него требуется культура «контакта» с пациентом, где интеллект и знания интегрируются для понимания личности и страданий пациента. Подлинный клиницист способен «увидеть больного в целом», услышать его жалобы, понять состояние, правильно оценить нюансы в течении болезни. «Врач может обладать громадным познавательным талантом, уметь улавливать самые тонкие детали своих назначений, и все это остается бесплодным, если у него нет способности покорять и подчинять себе душу больного» (В. В. Вересаев).

Разрешение противоречий между ростом технической информации о больном и традиционными клиническими методами исследования надо искать не в «возврате к Гиппократу», а в совершенствовании индивидуального общения с больным, развитии врачебного мышления. Нельзя надеяться на то, что после лучевого или эндоскопического исследования «все прояснится». Успешное разрешение противоречия возможно лишь при наличии высоких профессиональных и личностных качеств врача и творческом подходе к лечению пациента [6].

Какова же роль лабораторных и инструментальных методов в диагностическом процессе? Современные методы исследования позволяют объективно оценить такие изменения в организме человека, о которых раньше можно было судить только на основании косвенных данных. Естественно, возникает вопрос: что же диагностика с внедрением этих методов стала проще, доступнее для врача? Вряд ли, диагноз стал более достоверным, но дается с большим трудом, требует от врача больших знаний и аналитических способностей.

Что можно ожидать от некритичного и чрезмерного использования медицинской техники? Порочность техницизма в его односторонности. Техницизм — это скатывание на позицию шаблона, неумение индивидуально подойти к диагностике недуга и лечению больного и подчас — отсутствие ответственности за судьбу пациента. Техницизм порождает многочисленные ненужные исследования, при этом переживания больного, его внутренний мир остаются без внимания. Врач забывает, что больные — это люди, а не машины, их страдания очень сложны, особенно если учесть, что почти у 30% пациентов, обращающихся к терапевту поликлиники заболевания имеют психосоматическую основу. От магии техницизма до девальвации интеллекта врача — один шаг. Вооруженность врача новой техникой — «добродетель», которая может превратиться в свою противоположность, если врач, уповающий только на медицинские технологии, перестанет мыслить и совершенствовать свои знания [7, 14].

Методология диагноза во многом отмечена печатью индивидуальности. Она зависит от

уровня мышления врача и осознания значимости того или иного метода для постановки диагноза. Характеризуя мышление врача, нужно отметить, что у одних преобладает скрупулезный анализ субъективных данных, анамнеза, другие тщательно оценивают объективные клинические симптомы, третьи опираются на результаты лабораторных и инструментальных методов. Оптимально, если врач может оценить и проанализировать все имеющиеся сведения о пациенте. Именно такими являются врачи, которым присваивают почетный титул «блестящий диагност» [4].

Благодаря научному прогрессу возможности заглянуть внутрь человеческого организма сказочно увеличились. Однако совершенствование специальной техники и появление новых методов исследования не упрощают, а усложняют мышление врача, так как он вынужден осмыслить и связать гораздо большее число симптомов заболевания и показателей различных методов исследования. Академик Е. И. Чазов писал: «Практика свидетельствует, что с годами в комплексе причин диагностических ошибок уменьшается их возможная связь с недостаточностью достоверных научных данных в медицине, недостаточностью специальных методов исследования, ошибок этих методов и возрастает значение квалификации, знаний и ответственности врача как причины таких ошибок» [7].

Клинической медицине угрожают две опасности: 1) культ медицинской техники и 2) пренебрежение врачебным мышлением. Современные медицинские технологии с их небывало возросшими возможностями все больше нуждаются во враче-мыслителе с широким медицинским и философским кругозором. Вопрос о повышении культуры мышления ставит сама жизнь, предъявляя все более высокие требования к интеллекту и профессиональной подготовке врача.

К сожалению, одна из особенностей нашего времени — регресс качества и глубины врачебного мышления на фоне широкого внедрения медицинских технологий в здравоохранение. Не секрет, что многие из выпускников медицинских вузов не знают, какие требования к мышлению предъявляет избранная специальность и как его развивать. А ведь именно мышление является важнейшим инструментом врачебной деятельности, от которого зависит здоровье и жизнь пациента. Выдающиеся представители медицины хорошо понимали это. Один из основоположников ряда областей российской хирургии профессор С. П. Федоров подчеркивал: «Гораздо больше ценен врач мыслящий, чем доверяющий или отрицающий; врачу нужно воспитывать в себе логическое мышление, ибо такой врач принесет гораздо больше пользы больным, чем другой, знающий, может быть, сотни реакций и все процентные отношения составных частей крови и мочи. Мыслящий врач не так скоро попадет на ложный путь и, даже попавши, скорее сойдет с него» [15].

Среди фундаментальных наук философия содействует развитию способности к анализу и синтезу фактов, моделированию конкретной ситуации и системному мышлению. К сожалению, до сих пор философия в медицинском вузе остается дисциплиной в сущности побочной по отношению к медицинским предметам, что придает ее изучению формальный характер и дает мало пользы. Знания, получаемые студентом в клинике и на кафедре философии, часто существуют порознь без взаимного обогащения, а ведь именно в этом состоит значение философского образования. Оно должно расширять кругозор будущих врачей, развивать способность связывать воедино голые, разобщенные факты, направляя на поиски закономерностей, лежащих в их основе [16].

На кафедре философии будущие врачи изучают биомедицинскую этику и коммуникации в здравоохранении, историю Беларуси, политологию, социологию, права человека, логику и др. При этом философскому объяснению принципиальных вопросов теоретической медицины отводится весьма скромное место. Получается, особенности работы того или иного прибора, имеющего вспомогательное значение в диагностике, будущие врачи изучают более обстоятельно, чем принцип деятельности основного «инструмента» диагностики — мышления. Главным содержанием преподавания философии должно стать рассмотрение актуальных проблем биологии и медицины. В противном случае философия будет стоять далеко в стороне от медицины только лишь в качестве одного из общеобразовательных предметов, а этого слишком мало. Нигилизм в отношении к философии, исповедуемый многими студентами, склонными к утилитарному подходу к своей будущей профессии, не поможет избежать ее

влияния, так как без абстрактно-логического мышления медицина существовать и развиваться не может. Академик Д. С. Саркисов, активно выступавший в защиту философского образования в медицинском вузе, говорил: «Должно происходить органическое слияние общемедицинского и философского образования будущих врачей, потому что плодотворное обсуждение таких центральных проблем теоретической медицины, как проблемы этиологии, патогенеза, компенсации нарушенных функций, части и целого, основ регуляции нарушенных функций, нервизма и других, в настоящее время невозможно без рассмотрения фактических материалов медицинской науки через призму основных законов материалистической диалектики, ее категорий, принципов, диалектико-материалистической теории познания и т. д.» [16].

К сожалению, техницизм преуспевает не только в медицине, но и в педагогическом процессе. Все более широкое использование программированного обучения, «успешно» загружающего мозг будущего врача огромным количеством частных фактов, дает проигрыш в главном — умении думать, размышлять над этими фактами, понимать объединяющие их закономерности, то есть тому, чему может научить лишь пример и живое слово талантливого преподавателя. Врач не имеет права быть чистым эмпириком. Именно поэтому так остро стоит вопрос о необходимости развития философской культуры врачебного мышления. «Медицина быстро и все в большей степени дробится на мелкие специальности, из-за чего врач не может не оставаться в плену ограниченной группы фактов той конкретной области, в которой он работает. Это обрекает его на постоянную утрату понимания того, что область его профессионального интереса не стоит особняком, а органично вплетена в работу всего организма и находится в тесной зависимости от нее. В результате мы получаем неплохо практически подготовленных, но слабо теоретически вооруженных врачей и научных сотрудников, что подчас весьма неблагоприятно сказывается на судьбе больного человека», — подчеркивал Д. С. Саркисов [16].

Влияние философской подготовки на практическую деятельность врача тем больше, чем шире и глубже его знания. Врачи, много думающие о судьбах своей специальности, ищущие новые пути ее прогресса, всегда ощущают потребность в философских знаниях. Об этом свидетельствуют многочисленные суждения выдающихся клиницистов. И наоборот, специалисты, склонные к сугубо утилитарному подходу к своей профессии, безразличные к ее развитию, считают философию «излишней роскошью», тем более если она когда-то была «пройдена» как обязательная учебная дисциплина [16, 17].

Наряду с философией, основой формирования врачебного мышления является общая патология. Уходя своими корнями в частные проявления различных болезней, общая патология синтезирует их, сводит к минимальному числу, дает представление о типовых процессах, присущих всем болезням, и в итоге формирует абстрактное представление о заболевании как совокупности важнейших явлений, присутствующих при любой форме недуга и составляющих его сущность [18—20]. «Общая патология — это алгебра медицины, ее основной закон, конституция, формирующаяся на основе клинического и экспериментального изучения процессов жизнедеятельности организма. Здесь происходит органическое слияние общемедицинского и философского образования будущих врачей», — писал Д. С. Саркисов [21]. Общая патология — универсальный ключ к решению частных вопросов в любой врачебной специальности. Терапевт, не использующий ее положения, увидит лишь внешние проявления болезни; хирург не достигнет успеха в разработке эффективных методов лечения; врач поликлиники не сможет правильно интерпретировать ранние симптомы заболевания. Студент, опираясь не на зазубривание отдельных фактов, а на законы, их связывающие, легче усвоит принципы, лежащие в основе жизнедеятельности организма [19].

В процессе обучения студентов общей патологии, по существу теоретической основе медицины, не уделяется должного внимания. Одной из причин ослабления внимания к этой дисциплине являются некоторые особенности современного медицинского образования. Главная из них состоит в преобладании изучения частностей над общими закономерностями. Со второй половины XX века наблюдается постоянное расширение содержательной части высшего медицинского образования, что привело к появлению большого количества новых учебных дисциплин. В начале прошлого века

врачебное образование включало 30 учебных дисциплин, в 40-е гг. — 45, в 90-е их число достигло 70, в настоящее время перевалило за 80. При этом тенденция появления новых, как обязательных, так и факультативных, предметов сохранится в дальнейшем. Изучаемых дисциплин столь много, что в процессе знакомства с таким обилием информации студент не в состоянии уловить общую перспективу, которая, складываясь из множества отдельных фактов, позволяет видеть общие закономерности, лежащие в основе того или иного изучаемого явления или процесса. Будущие врачи из года в год «начиняются» все бульшим количеством фактических данных, хотя, до того как они определились в той или иной специальности, им необходимо знание прежде всего законов функционирования здорового и больного организма, то есть не столько отдельных фактов, сколько принципов [18, 21, 22]. «Знание некоторых принципов легко возмещает незнание некоторых фактов» (К. Гельвеций).

Академик И. В. Давыдовский по этому поводу заметил: «Но должны ли частные закономерности подменять собой общие, должны ли частные темы подменять ведущие проблемы медицины и патологии? <...> Соответствующие руководства, нанизывая частные факты один за другим, почти не считают нужным прибегать к необходимым обобщениям. Наш студент завален огромным количеством дисциплин: в каждой дисциплине приводится огромное количество тех или иных фактов различного значения, все дисциплины не только растут в листаже и в количестве учебных часов, они почкуются, создавая новые дисциплины с новыми курсами, пусть факультативными. Но за всем этим мы забыли о предмете, который бы развивал в студенте общепатологическое мышление, который, оперируя всевозможным материалом (морфологическим, физиологическим, химическим, иммунологическим, экспериментальным, клиническим и т. д.), помог бы студенту освоить общие закономерности, давал бы принципиальные установки, то, что вооружало бы его для правильного понимания частностей… Необходимо решительным образом поставить вопрос об общей патологии как об особом предмете, имеющем огромное методологическое значение в системе медобразования… Не будем скрывать того, что оканчивающий медвуз студент, а также и врачебная масса в основном слабо владеют медицинской теорией или последняя стоит как-то особняком, не вытекая из повседневной практики врача и не питая этой практики в нужной степени. Теоретический фронт выглядит слабым и на страницах наших научных журналов, предпочитающих описание фактов их интерпретации, часто не делающих даже попыток поставить вопрос на надлежащую теоретическую принципиальную высоту» [18]. Призыв крупнейшего ученого не услышан до сих пор.

Достижения научно-технического прогресса существенно изменили представление о возможностях объективизации патологических процессов в организме человека. В этом большое завоевание и, как ни парадоксально, одна из проблем медицины. Обусловлено это отставанием уровня общего развития и мышления врача от достижений науки, «поклонением» медицинской технике, вере в ее непогрешимость и безграничные возможности. Технические методы исследования более точны, чем традиционные клинические, но значит ли это, что они более совершенны? Нет, далеко не всегда, ибо точность и совершенство не всегда одно и то же. Вспомним переводы стихов с иностранного языка — точность перевода часто губит поэзию. Необходима не точность перевода, а удачный подбор слов для выражения того, что хотел сказать поэт.

Врач должен быть подготовлен к восприятию новых медицинских технологий. В медицине старое чаще всего дополняется новым, а не вытесняется им. Техника и человек должны гармонично дополнять друг друга. Машина способна работать быстро и точно, но она никогда не будет мудрой. Мудрость — удел человека. Никакие самые хитроумные приборы не могут заглянуть в душу пациента. В этой сфере врачебной деятельности единственными помощниками всегда были и останутся такие старомодные и, казалось бы, неуместные в бесстрастной науке человеческие свойства, как доброта, сострадание, наблюдательность и деликатность. Никакая самая совершенная техника не заменит мозг человека, творением которого является машина.

Справедливо мнение академика Е. И. Чазова о том, что самый быстрый, общедоступный, организационно и экономически выигрышный путь повышения эффективности врачебной деятельности лежит не столько через новые технические методы исследования, сколько

через совершенствование врачебного мышления. Медицинская техника приказывает врачу, у которого нет своего мнения, тогда как думающего врача она обеспечивает лишь дополнительной информацией, делая его заключение более убедительным.

Контактная информация:
Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор,
гл. редактор журнала «Здравоохранение. Healchcare».
Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 222-16-82.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Bodrova T. A., Kostushev D. S., Antonova E. N., i dr. Introduction to predictive-preventive medicine: experience of the past and the fact of the day of tomorrow's. Vestnik RAMN. 2013; 1: 58—64. (in Russian)

2. Gogin E. E. Sweeping versatile progress and unjustified losses in diagnostics. Terapevticheskiy arkhiv. 2008; 8: 27—30. (in Russian)

3. Dedov I. I., Tyulpakov A. N., Chekhonin V. P., i dr. Personalized medicine: state of the art and perspective. Vestnik RAMN. 2012; 12: 4—12. (in Russian)

4. Magazanik N. A. Diagnostics without analyses, treatment without medicines. M.: Kvorum, 2014. 354 s. (in Russian)

5. Ulashchik V. S. Of some modern lines of development of medicine. Novosti medico-biologicheskikh nauk. 2013; 7 (2): 182—95. (in Russian)

6. Chazov E. I. Doctoring in past and present. What we acquired and that we lose? Terapevticheskiy arkhiv. 2009; 5: 9—14. (in Russian)

7. Chazov E. I. Diagnostics sketches. — M.: Medicina, 1988. 112 s. (in Russian)

8. Likhterman L. B. Ethics and humanization of modern neurosurgery. Neyrokhirurgiya. 2015; 2: 7—12. (in Russian)

9. Loun B. The lost art of healing. — M.: Kron-press, 1998. 367 s. (in Russian)

10. Topolyanskiy V. D. The end of the age of doctoring. Nezavisimy psikhiatricheskiy zhurnal. 2011; 1: 13—7. (in Russian)

11. Prakhin E. Doctoring: art, science, trade. Vrach. 2015; 3: 85—7. (in Russian)

12. Syrnev V. M, Chikin S.Ya. Medical thinking and dialectics (sources of medical errors). M.: Meditsina, 1973. 128 s. (in Russian)

13. Tsaregorodtsev G. I., Krotkov E. A., Afanasev Yu. I. Of development of clinical thinking at future doctors. Terapevticheskiy arkhiv. 2005; 1: 77—9. (in Russian)

14. Kasirskiy I. A. Of doctoring. — M.: Meditsina, 1970. 312 s. (in Russian)

15. Fedorov S. P. Surgery is at the crossroads. Novy khirurgicheskiy arkhiv. 1926; 10 (1—2): 10—23. (in Russian)

16. Sarkisov D. S. Philosophy in the system of medical formation. Klinicheskaya chirurgia. 1999; 1: 17—21. (in Russian)

17. Sokolchik V. N. Medicine philosophy: sources and perspectives. Voennaya meditsina. 2006; 1: 19—21. (in Russian)

18. Davydovski I. V. Philosophical bases of pathology. Arkhiv patologii. 1969; 6: 3—9. (in Russian)

19. Davydovski I. V. Communicating pathology of the person. — M.: Meditsina, 1969. 611 s. (in Russian)

20. Petlenko V. P. Philosophy and doctor thinking culture. Vestnik chirurgii im. I.I. Grekova. 1991; 146 (2): 3—7. (in Russian)

21. Sarkisov D. S., Paltsev M. A., Khitrov N. K. Communicating pathology of the person. — M.: Meditsina, 1997. 608 s. (in Russian)

22. Abayev Yu. K. Formation of clinical thinking at the students of medical high school. Zdravookhranenie. 2008; 7: 11—6. (in Russian)

Поступила 15.06.18.

[1]Л. В. ШАЛЬКЕВИЧ, [2]Д. В. ОСТРОУШКО, [3]О. В. АЛЕЙНИКОВА,
[5]А. Н. ТЫРСИН, [3]Я. И. ИСАЙКИНА, [4]А. Н. ЯКОВЛЕВ, [4]Ю. В. ТРИШИНА

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА МОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ И УМСТВЕННО-РЕЧЕВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь, [2]РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь, [3]РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь, [4]Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, Минск, Беларусь, [5]Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой симптомокомплекс двигательных расстройств, развившихся в результате повреждения ЦНС в пре- и перинатальном периодах, часто сочетающихся с умственной недостаточностью и нарушением речи. Традиционные реабилитационные методики, направленные на стимулирование психосоциальных возможностей и двигательных функций ребенка с ДЦП, носят симптоматический характер. Воздействовать на патогенез данного заболевания возможно с помощью современных клеточных технологий.

Цель исследования. *Оценка динамики моторного и умственно-речевого развития детей, прошедших двухэтапную аллотрансплантацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и полный реабилитационный курс.*

Материалы и методы. *Объектом исследования стали 24 ребенка с диагнозом ДЦП и спастическим характером нарушения походки, 8 из которых прошли лечение МСК и курсы реабилитации и 16 пациентов — только курсы реабилитации. Методами компьютерного видеоанализа походки и стабилометрии исследовали статокинетические и статические параметры пациентов. При осмотрах логопеда и психолога оценивали динамику умственно-речевого развития детей.*

Результаты. *Пациенты, прошедшие трансплантацию МСК, имеют в 2,3 раза более высокие результаты динамики моторных функций и в 1,9 раза лучшую динамику умственно-речевого развития по сравнению с пациентами без трансплантации МСК.*

Заключение. *Отмечена безопасность применения МСК в лечении пациентов с ДЦП.*

Ключевые слова: *детский церебральный паралич, мезенхимальные стволовые клетки, динамика умственно-речевого и моторного развития.*

Childish cerebral palsy (CP) is a symptomatic complex of motor disorders that result from central nervous system damage in the pre- and perinatal periods often combined with mental deficiency and speech impairment.The traditional rehabilitation methods aimed at stimulating the CP child's psychosocial capabilities and motor functions are symptomatic. It is possible to influence the pathogenesis of this disease with modern stem cell techniques.

Objective. *The aim of this study was to assess the dynamics of the motor and mental development of children who underwent the mesenchymal stem cells (MSC) two-stage allotransplantation and full rehabilitation course.*

Materials and methods. *Twenty four children diagnosed CP and demonstrating the gait disturbance spastic nature including eight children exposed to the MSC treatment and undergone rehabilitation courses and sixteen patients undergone rehabilitation courses only.Methods of computed video analysis of gait and stabilometry were used to study the patients' statokinetic and static parameters. While being examined, a speech therapist and a psychologist evaluated the dynamics of the mental and speech development of children.*

Results. *The analysis of the obtained results showed that the patients who had been exposed to the MSC transplantation had 2.3 times higher results of the motor function dynamics and 1.9 times better dynamics of the mental and speech development in comparison with the patients who had not undergone the MSC transplantation.*

Conclusion. *The MSC transplantation had be noted to be safe for treating patients with CP.*

Key words:*cerebral palsy, mesenchymal stem cells, dynamics of mental-speech and motor development.*

HEALTHCARE. 2018; 8: 62—67.

EFFECTS OF MESENCHYMAL STEM CELLS ON MOTOR FUNCTIONS AND MENTAL-SPEECH DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY

L. V. Shalkevich, D. V. Ostroushko, O. V. Aleynikova, A. N. Tyrsin, Ya. I. Isaykina, A. N. Yakovlev, Yu. V. Trishina

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой симптомокомплекс двигательных нарушений с большим клиническим полиморфизмом как двигательных, так и умственно-речевых расстройств. В Республике Беларусь в конце 2016 г. общая заболеваемость ДЦП составила 2,56 случая на 1000 детей в возрасте от 0 до 17 лет. Поиск новых методик, оказывающих положительное влияние на психомоторное развитие и качество жизни пациентов с ДЦП, является актуальной и современной задачей детской неврологии. Спектр возможных лечебных и реабилитационных методов для борьбы с данным инвалидизирующим заболеванием разнообразен. По определению Всемирной организации здравоохранения, реабилитация представляет собой комплексное и скоординированное использование медицинских, социальных, обучающих и профессиональных подходов к подготовке или переподготовке социально дезадаптированной личности с целью достижения высшей степени реализации функциональных особенностей [1]. Тем самым реабилитация представляет собой симбиоз медицины, педагогики и психологии, целью которых является максимальная социальная адаптация ребенка. Для лечения пациентов с ДЦП используются функциональные методы терапии, медикаментозное лечение, консервативное ортопедическое лечение, методы функциональной нейрохирургии и ортопедо-хирургическое лечение, разнообразные психотерапевтические, игровые методики и иппотерапия [2—7]. При всей трудоемкости проведения такой терапии отмечается низкая эффективность разработанных методик и нестойкость достигнутых результатов, вследствие отсутствия прямого влияния на причину заболевания — дефекты нейронов и олигодендроцитов.

В настоящее время в неврологическую клиническую практику внедряются новые методы лечения, связанные с применением клеточной терапии, показавшие положительные результаты при лечении многих неврологических заболеваний как у взрослых, так и у детей [8—10]. Кроме этого, эффективность применения стволовых клеток была доказана в преклинических испытаниях на животных с двигательными нарушениями, что обусловило возможность применения стволовых клеток для лечения ДЦП [11, 12]. В терапии данного заболевания используются различные клеточные линии, каждая из которых демонстрирует специфические регенеративные способности [13—16]. Наибольший интерес для лечения ДЦП представляют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые в центральной нервной системе способствуют усилению роста ткани и уменьшению области повреждения и воспаления, активации ангиогенеза и стимуляции роста аксонов, оказывают иммунокорригирующее действие [17, 18].

Для оценки коммуникативных, умственных и речевых способностей, навыков самообслуживания у пациентов с ДЦП разработаны многочисленные шкалы [19, 20]. Несмотря на их большое количество, в настоящее время не существует единого стандартизированного подхода в работе с ними. Выбор той или иной шкалы в большинстве случаев определяется личными предпочтениями исследователя.

В диагностике двигательных нарушений и контроля эффективности проводимой стволовой терапии у пациентов с ДЦП традиционно используются методы балльной оценки степени выраженности парезов и моторных навыков, которые отличаются сложностью проведения и малой объективностью получаемых данных [21—23]. Кроме того, имеющиеся методы исследования не позволяют комплексно оценить объем и выраженность всех видов двигательных нарушений у пациента. Поэтому в последние годы все больше внимания уделяется методикам, объективизирующим информацию о нарушениях локомоции и постурального баланса. Среди современных технологий, получивших развитие в последние десятилетия, выделяется метод компьютерного видеоанализа походки (КВП), позволяющий объективно комплексно оценить двигательные отклонения и осуществлять динамический контроль за течением патологического процесса [24, 25]. Для изучения состояния функции равновесия организма используется метод компьютерной стабилометрии [26, 27], который позволяет проводить диагностику, оценивать состояние двигательно-координационной сферы, а также контролировать результаты реабилитации пациентов с ДЦП.

Цель настоящего исследования — анализ эффективности использования МСК у детей с ДЦП, прошедших двухэтапную трансплантацию МСК, по динамике моторных функций и умственно-речевого развития.

Материал и методы

В рамках выполнения научно-исследовательской работы «Разработать метод применения МСК для комплексного лечения детей с ДЦП» государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», № госрегистрации 20150894 от 18.06.2015 сотрудниками ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии и Минского городского центра медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями совместно разработана методика комплексного лечения пациентов с ДЦП, включающая внутривенное и спустя 2 нед интратекальное введение аллогенных МСК с проведением в последующие 6 мес трех реабилитационных курсов: через 2 нед, 2 и 6 мес после интратекального введения МСК. Разработанная методика предполагала аллотрансплантацию МСК в количестве не менее $1{,}0 \cdot 10^6$/кг МСК при внутривенном введении и от 2 до $6 \cdot 10^6$/кг МСК в 3 мл 0,9% раствора NaCl при интратекальном введении с последующей оценкой возможных нежелательных явлений.

Объектом исследования явились 8 пациентов (основная группа) с установленным диагнозом ДЦП в возрасте от 6 до 12 лет на момент отбора в исследование, спастическим характером двигательных нарушений, соответствующих 2—3 уровню по Системе классификации больших моторных функций (GMFCS). Группу сравнения составили 16 детей аналогичного возраста с равнозначными неврологическими нарушениями, прошедшие только курсы реабилитации без аллотрансплантации МСК. Перед началом исследования и после каждого реабилитационного курса у всех пациентов оценивали соматический и неврологический статус, а также применяли параклинический метод диагностики — стабилометрию на компьютерном стабилоанализаторе «Стабилан-01» («ОКБ Ритм», Россия) и КВП на аппаратно-программном комплексе «Нейро-КМ» с программным обеспечением Startrace («Нейрософт», Россия). Для анализа динамики статикинетических характеристик пациентов по данным КВП определяли среднюю продолжительность одноопорного периода (с), среднюю продолжительность периода переноса (с) и среднюю продолжительность периода опоры (с). Статическую устойчивость устанавливали по двум показателям стабилометрии: скорость перемещения центра давления с закрытыми глазами (мм/с) и скорость перемещения центра давления с открытыми глазами (мм/с). Осмотры у психолога и логопеда позволяли изучать динамику умственного развития и речевых функций пациентов в обеих группах. Критерии наблюдения проводимого психологопедического осмотра представлены в табл. 1 и 2.

Статистическая обработка полученных результатов включала проведение многомерного сравнительного анализа с применением программы STATISTICA 6.1.

Результаты и обсуждение

На основании полученных результатов статикинетических и статических характеристик пациентов по данным КВП и стабилометрии выведен единый интегративный показатель, являющийся средним квадратичным значением относительных отклонений показателей от эталонных значений [28]. Он рассчитывался на основании средних значений трех показателей КВП и двух показателей стабилометрии, приведенных выше. Снижение интегративного

Таблица 1

Критерии психологического осмотра детей с ДЦП

Критерий	Оценка, балл
Общительность	Сопротивляется всем предложениям и просьбам — 3; не сопротивляется, но пассивен во взаимодействии — 2; общается, вступает во взаимодействие — 1; инициативен во взаимодействии — 0
Общий эмоциональный фон	Неустойчив (эмоциональная лабильность) — 3; снижен — 2; повышен — 1; стабилен, эмоции адекватные — 0
Внимание	Устойчивое, продуктивное — 0; неустойчивое, рассеянное — 1; низкая произвольность внимания — 2
Объем кратковременной оперативной памяти	Норма — 0; снижен — 1; ниже нормы — 2
Темп психической активности	Норма — 0; нестабилен — 1; низкий — 2

Таблица 2

Критерии логопедического осмотра детей с ДЦП

Критерий	Оценка; балл
Степень разборчивости речи	Соответствует возрасту — 0; не соответствует, но понятна посторонним — 1; понятна только близким — 2; непонятна — 3
Корень языка	Напряжен, язык комом оттянут назад: нет — 0; в незначительной степени — 1; в значительной степени — 2
Возможность производить подъем языка	Нет — 0; амплитуда движений несколько снижена — 1; в полном объеме — 2
Гиперсаливация	Нет — 0; при определенных условиях — 1; всегда значительная — 2
Понимание обращенной речи	Соответствует возрасту — 0; снижено понимание — 1; на бытовом уровне — 2; образную речь не понимает — 3
Активная речь	Соответствует возрасту — 0; фраза развернутая, предложная, встречаются аграмматизмы, связанные со словообразованием и словоизменением по косвенным падежам — 1; фраза развернутая, беспредложная, аграмматичная — 2; речь фразовая, аграмматичная, предложная — 3; произносит отдельные слова — 4; гуление, лепет, звукоподражание — 5; спонтанная голосовая активность — 6
Звукопроизношение	Соответствует возрасту — 0; нарушено в одной группе звуков — 1; нарушено в нескольких группах звуков — 2; нарушено полиморфно — 3
Слоговая структура слов	Не нарушена — 0; нарушена в сложных словах — 1; во многих словах нарушена — 2; в большинстве слов нарушена — 3

показателя свидетельствовало об улучшении локомоции пациента и его способности удерживать вертикальную позу.

Оценка результативности двухэтапной аллотрансплантации МСК выявила снижение интегративного показателя статических и статокинетических параметров у пациентов основной группы после 1-го курса реабилитации на 32,4% по сравнению с исходным уровнем. После 2-го курса данный показатель снизился на 50,8% по сравнению с первоначальными данными. После 3-го курса отмечались стабилизация достигнутого результата лечения и снижение интегративного показателя на 46,5% от исходных значений. В группе сравнения после 1-го курса аналогичный показатель снизился на 32,4% от исходных значений, после 2-го курса — на 18,1%, после 3-го курса — на 20,1% по сравнению с исходными данными. Таким образом, итоговая результативность комплексного метода лечения, включающего двухэтапную аллотрансплантацию МСК в 2,3 раза выше, чем аналогичный, состоящий только из стандартного реабилитационного курса.

Эффективность двухэтапной трансплантации МСК и ее влияние на умственно-речевое развитие рассчитывали по интегративному показателю, выведенному с учетом результатов логопедического осмотра и психологического обследования (рис. 1 и 2). Его снижение свидетельствует о положительной динамике в умственно-речевом развитии ребенка.

У пациентов основной группы отмечалось улучшение умственного развития и речевых функций по интегративному показателю по сравнению с пациентами из группы сравнения. Так, после 1-го курса он снижался на 8,1%, после 3-го —

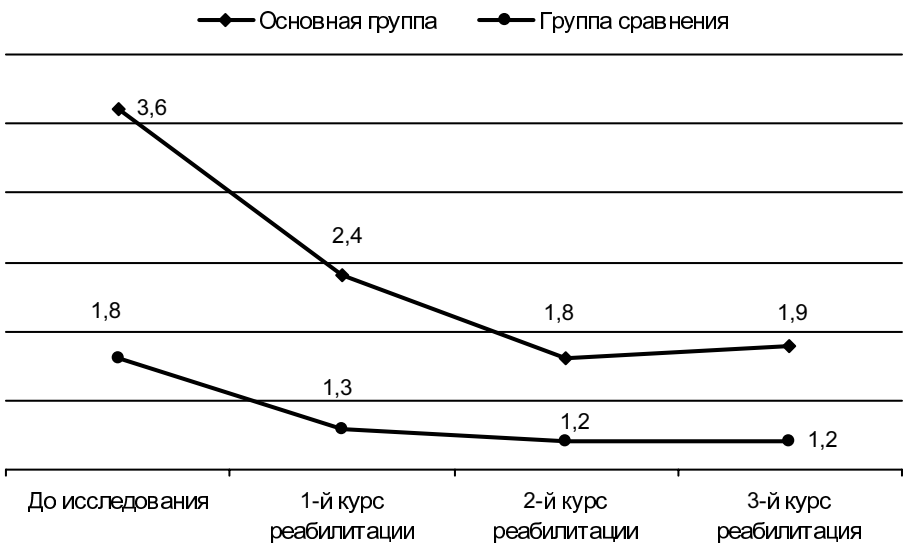


Рис. 1. Интегративный показатель статокинетических и статических параметров у пациентов с ДЦП со спастической формой нарушения походки

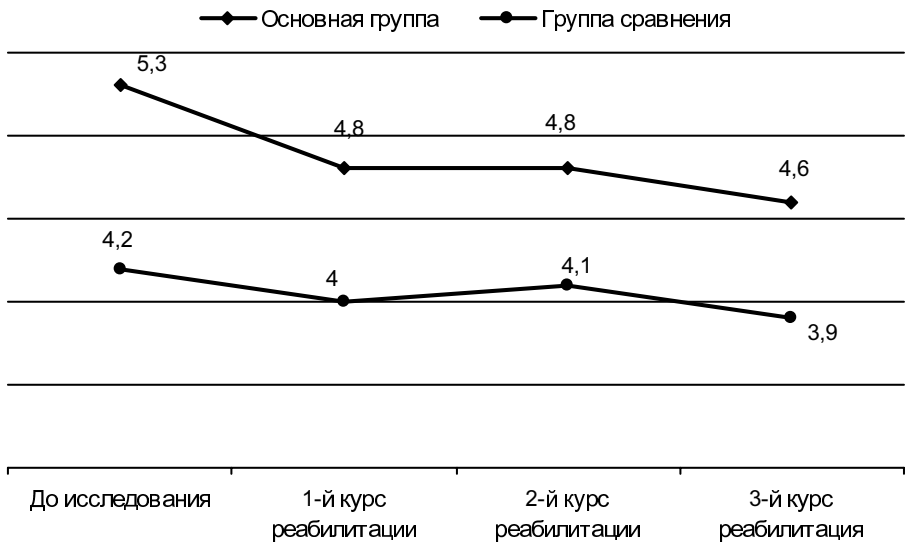


Рис. 2. Динамика интегративного показателя умственно-речевого развития у пациентов с ДЦП со спастической формой нарушения походки

на 12,4%. В группе сравнения динамика была не так выражена, отмечалось снижение интегративного показателя на 4,7% после 1-го и на 7,1% после 3-го реабилитационных курсов. Применение МСК оказывало положительное влияние на динамику умственно-речевого развития. Результативность данного метода была в 1,9 раза выше по сравнению со стандартным курсом реабилитации, что сопоставимо с эффективным влиянием МСК на моторные функции, однако не так выражена.

Наблюдение за пациентами основной группы показало отсутствие нежелательных явлений при внутривенном этапе введения МСК и развитие умеренно выраженной реакции на введение биомедицинского клеточного продукта, содержащего аллогенные МСК при интратекальном введении, проявлявшейся головной болью, тошнотой, рвотой, гипертермией, менингеальными знаками у 5 пациентов из 8. Осложнение возникало через 6—12 ч после введения стволовых клеток, купировалось назначением постельного режима, анальгетиков, мочегонных препаратов. Данную симптоматику расценивали как реакцию на увеличение объема циркулирующей в ликворопроводящих путях жидкости. Серьезные нежелательные явления не отмечены, что подтверждает безопасность метода двухэтапной аллотрансплантации МСК [27, 29].

Выводы. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение детей с ДЦП метода двухэтапной трансплантации МСК, заключающейся во внутривенном и интратекальном введении стволовых клеток, является эффективным и улучшает показатели моторных функций и умственно-речевого развития почти в 2 раза по сравнению с пациентами, прошедшими только стандартный реабилитационный курс. Длительность сохранения эффективности стволовой терапии после проведения трансплантации составляет более 6 мес.

МСК оказывают более выраженное положительное влияние на локомоторные и постуральные расстройства пациентов с ДЦП, чем на умственно-речевое развитие.

Разработанный метод двухэтапной трансплантации аллогенных МСК является безопасным и не сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений при его применении.

Контактная информация:
Шалькевич Леонид Валентинович — к. м. н., зав. кафедрой детской неврологии.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Ул. П. Бровки 3, кор. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 233-55-22.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Л. В. Ш., Д. В. О., О. В. А., Я. И. И., А. Н. Я., Ю. В. Т.
Сбор и обработка материала: А. Н. Т.
Написание текста: Д. В. О.
Редактирование: Л. В. Ш., Д. В. О.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.

2. Lynn A. K., Turner M., Chambers H.G. Surgical management to spasticity in persons with cerebral palsy. PM R. 2009; 1(9): 834—8.

3. Shalkevich L. V., Yakovlev A. N. Medicamentous rehabilitation of children with a syndrome of muscle weakness and hypotension. Meditsinskie novosti. 2007; 14: 72. (in Russian)

4. Barbeau H. Locomotor training in neurorehabilitation emerging rehabilitation concepts. Neurorehabil. Neural. Repair. 2003; 17: 3—11.

5. Bjarkam C. R., Glud A. N., Margolin L., et al. Safety and Function of a New Clinical Intracerebral Microinjection Instrument for Stem Cells and Therapeutics Examined in the Gцttingen Minipig. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2010; 88: 56—63.

6. Stets N. I., Lukashenko P. V., Shalkevich L. V. Results of application of hippotherapy for children with a cerebral palsy and other pathologies of cerebral genesis. Ippoterapiya. Invalidnyy konnyy sport. Opyt i perspektivy: materialy IV mezhregionalnoy konferentsii, 1—2 may 2011. Sankt-Peterburg; 2011: 69—79. (in Russian)

7. Shalkevich L. V., Malash A. V. Metabolic therapy of diseases of childish nervous system with medicines on the basis of carnitine. Meditsinskie novosti. 2016; 1: 28—32. (in Russian)

8. Sharma A., Sane H., Badhe P., et al. Autologous bone marrow stem cell therapy shows functional improvement in hemorrhagic stroke: a case study. Indian J. Clin. Pract. 2012; 23(2): 100—5.

9. Guzman R., Bliss T., De Los Angeles A., et al. Neural progenitor cells transplanted into the uninjured brain undergo targeted migration after stroke onset. J. Neurosci. Res. 2008; 86: 873—82.

10. Honmou O., Houkin K., Matsunaka T., et al. Intravenous transplantation of autologous mesenchymal stem cells derived from bone marrow into stroke patients. Stroke. 2008; 539—43.

11. Rosenkranz K., Kumbruch S., Tenbusch M., et al. Transplantation of human umbilical cord blood cells mediated beneficial effects on apoptosis, angiogenesis and neuronal survival after hypoxic-ischemic brain injury in rats. Cell Tissue Res. 2012; 348(3): 429—38.

12. Li Y., Tu L., Chen D., et al. Study on functional recovery of hypoxic-ischemic brain injury by Rg1-induced NSCs. China J. Chinese Materia Medica. 2012; 37(4): 509—14.

13. Hass R., Kasper C., Bohm S., et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. Cell Commun. Signal. 2011; 9: 12—5.

14. Erices A., Conget P., Minguell J. J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. Br. J. Haematol. 2000; 109: 235—42.

15. Ra J. C., Shin I. S., Kim S. H., et al. Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. Stem Cells Dev. 2011; 20: 1297—308.

16. Shroff G., Gupta A., Barthakur J. K. Therapeutic potential of human embryonic stem cell transplantation in patients with cerebral palsy. J. Transl. Med. 2014; 312: 318.

17. Crigler L., Robey R. C., Asawachaicharn A., et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuroregulatory molecules and promote neuronal cell survival and neurogenesis. Exp. Neurol. 2006; 198: 54—64.

18. Kranz A., Wagner D.C., Kamprad M., et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stromal cells upon experimental stroke in rats. Brain. 2010; 1315: 128—36.

19. Hidecker M. J. C., Paneth N., Rosenbaum P. L., et al. Developing and validating the Communication Function Classification System (CFCS) for Individuals with Cerebral Palsy. Dev. Med. Child. Neurol. 2011; 53: 704—10.

20. Mahoney F. I., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. Maryland State Med. J. 1965; 14: 56—61.

21. Eliasson A. C., Krumlinde Sundholm. L., Rosblad B., et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. Dev. Med. Child. Neurol. 2006; 48: 549—54.

22. Bohannon R. W., Smith M. B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Physical Ther. 1987; 67 (2): 206—7.

23. Russell D. J., Rosenbaum P. L., Avery L. M., Lane M. Gross Motor Function Measure (GMFM-66 & GMFM-88): user's manual. London: Mac Keith Press; 2002.

24. Howse R. B., Calcins S. D., Anastopoulos A. D., et al. Regulatory contributors to children's kindergarten achievement. Early Educ. Develop. 2003; 14: 101—19.

25. Mundermann I., Corazza S., Andriacchi T. The evolution of methods for the capture of human movement leading to marker less motion capture for biomechanical applications. J. Neuroeng. Rehabil. 2006; 3: 6.

26. Skvortsov D. V. Theoretical and practical aspects of modern post-urology. Materialy I Mezhdunarodnogo simpoziuma. Klinicheskaya posturologiya, poza I prikus. Sankt-Peterburg. 2004: 30—2. (in Russian)

27. Shalkevich L. V., Ostroushko D. V., Aleynikova O. V., et al. Dynamics of static and kinetic parameters of gait in child with spastic cerebral palsy after applying mesenchymal stem cells. Innovatsionnye tekhnologii v meditsine. 2018; 1: 59—65. (in Russian)

28. Keefe F. J., Hill R. W. An objective approach to quantifying pain behavior and gait patterns in low back pain patients. Pain. 1985; 21: 153—61.

29. Shalkevich L. V., Aleynikova O. V., Isaykina Ya. I., et al. Methods of treatment and medical rehabilitation of children with cerebral palsy. Instruction for application 103-1116, RB; 2016. (in Russian)

Поступила 15.06.18.

ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Как распознать QR-код? Инструкция.

1. Найдите приложение «QR code reader» и установите на телефон.

2. Наведите объектив камеры на картинку QR-кода (код распознается автоматически) либо нажмите соответствующую кнопку (snapshot) для активации сканера.

3. Информация, зашифрованная в QR-коде, появится на экране мобильного телефона.

1112. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. ***Антиретровирусная терапия ВИЧ инфицированных при беременности: практическое руководство.*** Ежегодно у 1,4 млн ВИЧ-инфицированных женщин наступает беременность. В практическом руководстве, в соответствии с рекомендациями рабочей группы, предложены схемы для выбора оптимального комбинированного антиретровирусного лечения, позволяющего снизить риск вертикальной передачи инфекции, учесть предпочтения пациентов, соблюсти баланс желаемых и нежелательных результатов.

1113. Impact of 2017 ACC/AHA guidelines on prevalence of hypertension and eligibility for antihypertensive treatment in United States and China: nationally representative cross sectional study. ***Влияние принятия новых клинических протоколов на распространенность диагностики гипертензии и показания к антигипертензивному лечению в Соединенных Штатах Америки и Китае: национальное репрезентативное кросс-секционное исследование.*** Согласно данным исследования, проведенного Американским колледжем кардиологии и Американской кардиологической ассоциации, принятие новых клинических протоколов приведет к тому, что в США число пациентов с диагнозом гипертонии в возрастной группе 45—75 лет увеличится до 70,1 млн (63% населения в этой возрастной группе), а в Китае оно достигнет 266,9 млн (55%). Исходя из новых протоколов, дополнительно 8,1 млн американцев с гипертонией потребуется лечение, расходы на которое составят 15,6 млн долл. В Китае при переходе на новые протоколы дополнительно лечение потребуется 74,5 млн пациентов, расходы увеличатся до 129,8 млн долл. США. Принятие указанных клинических протоколов приведет к тому, что более чем у половины лиц в возрасте 45—75 лет в обеих странах будет диагностирована гипертония.

1114. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. ***Роль диеты и алиментарных факторов в профилактике и лечении диабета 2-го типа.*** По прогнозам, распространенность сахарного диабета 2-го типа возрастет с 425 млн человек в 2017 г. до 629 млн к 2045-му. Несмотря на то что существуют разработанные на основании научных исследований рекомендации по питанию, направленные на профилактику и лечение диабета, им до сих пор не уделяют должного внимания. В статье приводятся доказательства того, что при соблюдении соответствующих диетических ограничений можно добиться не только предупреждения, но и ремиссии диабета.

1115. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. ***Влияние сепсиса на риск возникновения послеоперационных артериальных и венозных тромбозов: проспективное когортное исследование.*** В исследовании проанализирована информация 2005—2012 годов, представленная 374 клиниками Соединенных Штатов Америки. Учитывались данные лечения 2 305 380 взрослых пациентов, которым были выполнены хирургические операции и в течение последующих 30 дней был диагностирован артериальный (инфаркт миокарда или инсульт) или венозный тромбоз (тромбоз глубоких вен или легочная эмболия). В результате исследования выявлено, что у пациентов с предоперационным сепсисом риск возникновения тромбоза возрастал в 2 раза, как при экстренных, так и плановых хирургических процедурах. Риск тромбоза увеличивался с выраженностью воспалительного ответа.

1117. The rapidly disappearing community pediatric inpatient unit. ***Проблема быстрого темпа уменьшения государственных педиатрических отделений.*** Количество государственных педиатрических отделений стремительно уменьшается. В США благодаря иммунизации, применению антибиотиков и повышению доступности амбулаторного лечения количество госпитализаций детей (0—17 лет) ежегодно снижается: с 6,6 млн в 2006 г. до 5,9 млн в 2012-м. Из них 4,8 млн (73%) — дети до 1 года, 4,1 млн (62%) — новорожденные. В 2012 г. основными причинами госпитализации были респираторные заболевания — пневмония, острый бронхит и астма, а наиболее частыми операциями — обрезание крайней плоти (1,063 млн детей (1440,8 на 100 000 населения)) и аппендэктомия (76 200 (103,3 на 100 000 населения)). Содержание нескольких небольших педиатрических отделений в регионе невыгодно, наиболее высокое качество оказания медицинской помощи может обеспечить крупный объединенный центр. В статье рассматриваются мнения врачей, организаторов здравоохранения, дискутируется целесообразность такого подхода с позиций макроэкономики, занятости высшего и среднего медперсонала.

1122. Age and sex of surgeons and mortality of older surgical patients: observational study. ***Влияние возраста и пола хирургов на уровень смертности их пациентов: обзорное исследование.*** Проведен анализ данных лечения 892 187 пациентов (в возрасте 65—99 лет) 45 826 хирургами в стационарах неотложной помощи в США в период с 2011 по 2014 год. Учитывалась смертность пациентов во время госпитализации или в течение 30 дней после операции, пол и возраст хирургов. Смертность среди пациентов, проходящих лечение у более возрастных хирургов, была ниже, чем среди пациентов, прооперированных молодыми хирургами. Скорректированная оперативная смертность составила 6,6, 6,5, 6,4 и 6,3% для хирургов соответственно в возрасте до 40, 40—49, 50—59 и 60 лет и более. Не найдены доказательства того, что пол хирурга влияет на уровень смертности пациентов (6,3% для женщин-хирургов против 6,5% для мужчин-хирургов). Самый низкий показатель оперативной смертности отмечен у женщин-хирургов в возрасте 50—59 лет.

Подготовил Ю. Г. Дегтярев

ВРАЧ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Планируется, что к 2020 г. в Беларуси участковых терапевтов полностью заменят врачи общей практики. Это сложная и комплексная реформа, которая касается не только первичного, но и вторичного звена медицины, а также системы образования. Какими компетенциями владеют врачи общей практики, каковы их основные функции, место и роль в системе здравоохранения, как их деятельность повлияет на работу узких специалистов, какова их роль в борьбе с неинфекционными заболеваниями — эти вопросы обсуждались в редакции журнала «Здравоохранение» совместно с сотрудниками Всемирной организации здравоохранения, которые оказывают техническую помощь национальным специалистам в проведении реформ.

Батыр Аманович Бердыклычев, *руководитель странового офиса ВОЗ в Беларуси:*

— Основа первичного здравоохранения — работа врача общей практики в команде с медицинской сестрой. Вопросы, связанные с эффективной работой врача общей практики, являются актуальными и приоритетными не только для Беларуси, но и для многих стран мира. В этом году юбилейная конференция ВОЗ в Алма-Ате, приуроченная к сорокалетию принятия Алма-Атинской декларации, будет посвящена поддержке и укреплению первичной медико-санитарной помощи. Первичное звено необходимо рассматривать во взаимодействии со всеми уровнями здравоохранения, включая вторичный и третичный. В отчете ВОЗ (2000) проведен обзор систем здравоохранения и определены их 4 основные функции: стратегическое руководство, обеспечение ресурсами, финансирование и организация предоставления медицинских услуг. Эффективность работы врача общей практики или семейного врача во многом будет зависеть от того, как построена вся система, начиная с взаимодействия врача, медсестры и помощника врача, системы до- и последипломной подготовки. Взаимосвязь врача общей практики с узкими специалистами, существующая система направлений на другие уровни, финансирование, мотивация для врача и механизмы оплаты со стороны пациента также влияют на окончательный результат. Чтобы продемонстрировать комплексность и взаимосвязь множества влияющих факторов, приведу лишь один пример: человеку с повышенным артериальным давлением семейный врач назначает необходимую гипотензивную терапию, но если механизмы оплаты не предполагают компенсацию, то выполнение этой рекомендации пациентом будет очень ограничено.

Валентин Зигмундович Русович, *координатор программ по общественному здравоохранению:*

— Мне посчастливилось изучить работу врача общей практики с разных сторон: я проработал врачом общей практики в течение 13 лет в сельской местности в Беларуси, была возможность посмотреть, как организовано первичное здравоохранение в Нидерландах во время зарубежной стажировки. Также был главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Республики Беларусь по общей врачебной практике и первым председателем общественного объединения Белорусского общества врачей общей практики, поэтому в деталях знаком с обсуждаемой темой. По определению ВОЗ, врач общей практики и семейный врач — абсолютные синонимы. В некоторых языках (голландском, немецком) буквальный перевод — домашний врач, врач общей медицины и так далее. Но самое важное не в названии, а в том, какая подготовка и функции закладываются в понятие врача общей практики. Врач общей практики — это подготовленный специалист в области первичной медицинской помощи первого контакта с пациентами любого возраста и пола. Требования к подготовке врачей общей практики в странах Европейского союза сейчас едины: три года последипломной резидентуры преимущественно в учебных амбулаториях (практиках), где работают семейные врачи-тренеры, плюс в эти три года входят короткие (до 1 мес) ознакомительные практические ротации на базе стационаров (приемный покой, педиатрия, неврология, ЛОР, психиатрия, геронтология, наркология, гинекология и так далее). Недавнее открытие интернатуры на базе всех медицинских университетов в Беларуси — важный шаг в правильном направлении укрепления общей врачебной практики.

Существует множество заблуждений насчет того, сколько пациентов постоянно наблюдает врач общей практики. На одного семейного врача приходится не 30—40 семей или человек, как многие представляют, а от 1000 и до 2700 пациентов, в среднем около 1800. К такому числу пришли в Великобритании, Нидерландах и других странах Европы. В европейском первичном здравоохранении пациенты сами выбирают врача общей практики, у которого хотят наблюдаться сами или всей семьей. Классический семейный врач в Европе впервые знакомится со специальностью общей врачебной практики в медицинском университете на додипломных клинических циклах, затем участвует в конкурсе и оканчивает последипломную 3-летнюю резидентуру (ординатуру) по общей врачебной практике, начинает и заканчивает свою карьеру в общей врачебной практике, не уходя через несколько лет в стационар или другие узкие специальности. Это несколько отличается от существующих в Беларуси представлений о том, что врач общей практики — это промежуточный этап, чтобы в будущем стать узким специалистом.

А. Г. Фоменко и А. Юргутис

Арнольдас Юргутис, *консультант Европейского центра ВОЗ по первичной медико-санитарной помощи, доктор медицинских наук, профессор:*

— На примере личного опыта я бы хотел объяснить, чем отличается участковый терапевт от врача общей практики. До того как в 2016 г. я перешел работать в Европейский центр ВОЗ по первичной медико-санитарной помощи в Алма-Ате, 29 лет отработал в сельской амбулатории, в 1987 г. начинал как участковый терапевт, а в 1996 г. переквалифицировался на семейного врача. Имел возможность учиться семейной медицине и организации первичной медицинской помощи не только в Литве, но и в странах с более глубокими традициями семейной медицины — Швеции, Норвегии, Нидерландах, Великобритании и др.

После окончания медицинского вуза как терапевт я был хорошо обучен распознавать симптомы болезней внутренних органов, назначать и интерпретировать результаты лабораторных и диагностических исследований, правильно устанавливать диагнозы, выбирать научно доказанное лечение. Работая терапевтом, старался быть хорошим клиницистом и специалистом. В поликлиническом звене практиковались активные медицинские интервенции, медсестры выполняли мои назначения, в основном состоящие из внутримышечных или внутривенных инъекций. Нашу деятельность контролировали узкие специалисты, они выступали в качестве экспертов по определенным заболеваниям и консультировали участковых терапевтов. Когда я начинал учиться семейной медицине, то думал, что разница будет только в том, что буду знать и лечить больше заболеваний. Однако я узнал, что семейная медицина — это более сложная специальность, чем только расширенные знания и навыки по установлению диагнозов. Наблюдая в 1992 г. в Швеции прием семейного врача, я удивился, как долго он выслушивал пациента, как вовлекал его в диалог во время приема, обсуждал в начале консультации симптомы и другие возможные проблемы, а в конце консультации согласовывал с пациентом назначения. Я недоумевал, зачем врач делал паузы, долго расспрашивал пациента о, как мне казалось, ненужных обстоятельствах, ждал пока пациент обдумает полученную информацию и выскажется. Мне казалось, что все и так понятно, можно просто поставить диагноз, выписать назначение и перейти к приему

следующего пациента. Но в процессе обучения я понял, как много факторов влияет на поведение пациента с определенным диагнозом, на его отношение к собственному здоровью и медицинской помощи, на приверженность к назначенному плану лечения. После обучения мои взаимоотношения с пациентами изменились. Я больше обращал внимание на то, как один и тот же диагноз проявляется и принимается разными пациентами, в зависимости от их образования, образа жизни, опыта других заболеваний, влияния членов семьи. Я понял, что как семейный врач я должен быть больше специалистом по общению с пациентами, а не только в постановке диагноза. Я знаю их поведение, психологические и социальные аспекты. Работа семейного врача направлена на человека. Это не просто эксперт, который дает рекомендации, он общается на равных с таким же экспертом-пациентом, который имеет свою точку зрения на свое заболевание, симптомы и иногда приходит со своими аргументированными убеждениями в том, какие нужны дальнейшие исследования и назначения. Чтобы избежать конфликта, необходим диалог. При современной доступности информации пациенты сами настаивают на определенном лечении, и задача врача — понять желания больного, а потом терпеливо и грамотно, основываясь на фактах, согласовать с ним оптимальный способ решения его проблемы со здоровьем. Сегодня, когда маркетинг технологий притягивает все больше пациентов, а количество пожилых людей с несколькими хроническими заболеваниями увеличивается, ВОЗ подчеркивает острую необходимость в правильно организованном первичном здравоохранении, которое больше ориентировано на потребности людей и больше вовлекает пациентов в процессы оказания помощи. Также все больше подчеркивается польза медицинских сестер и помощников врачей. В первичном здравоохранении должен работать квалифицированный семейный врач (его называют и врачом общей практики), который действительно контролирует ситуацию в обслуживаемом участке и видит население в целом. Семейный врач должен уметь вовремя идентифицировать и мотивировать пациентов из группы риска вовремя пройти профилактический осмотр. Подчеркну, что для семейного врача важны компетенции эффективной коммуникации, умение общаться с пациентом как равный с равным и учитывать его взгляды. Узкий специалист видит отдельные, серьезные заболевания, а врач общей практики — наиболее распространенные и владеет общей картиной заболеваемости, потому что чаще сталкивается с ними. Также врачу общей практики пригодятся знания менеджмента, чтобы уметь управлять командой для полноценного функционирования. Он должен владеть методами целостного подхода, видеть не только медицинские симптомы, но и психологические, и социальные аспекты. Важно во время приема успеть уделить внимание не только основной жалобе пациента, но и его повседневному поведению, которое может влиять на состояние здоровья. Например, пациент приходит с вирусной инфекцией, которая легко определяется, оговаривается план лечения, однако большее время потребуется для выяснения наличия у него хронических заболеваний и факторов их риска, а также мотивации относительно самостоятельного контроля этих состояний и приверженности к лечению. Для обучения пациентов с хроническими заболеваниями и использования так называемого мотивированного консультирования очень полезными помощниками (после определенного обучения) становится медицинская сестра и/или помощник врача, так как у врача общей практики при увеличивающихся потоках «хронических» пациентов на это может не хватать времени.

В. З. Русович:

— Мы переходим к обсуждению трудностей, которые возникли на пути укрепления первичной помощи в общеврачебной практике. В этой связи я хотел бы привести выражение, которое мне очень нравится: «Если ты попал в яму и хочешь из нее выбраться, то первым делом нужно перестать копать». Хотел бы привести данные опроса самих участковых врачей в Беларуси об основных причинах текучести кадров в ПСМП, которые до сих пор актуальны. Лидеры среди причин — большое количество бумажной работы (отчеты и документация) и недостаточный уровень оплаты труда (65% врачей согласны с этим утверждением). Третья причина — большая нагрузка на приеме (64%). С другой стороны, только 7% опрошенных врачей общей практики объясняют текучесть кадров неинтересной работой*. В итоге пациент приходит на прием, а врач занят заполнением форм медосмотров, больничных листов, справок для бассейна и так далее. ВОЗ рекомендует реформировать систему выдачи кратковременных листов нетрудоспособности для того, чтобы уменьшить поток административных посещений пациентов в связи с тривиальными заболеваниями с самопроизвольным излечением. Предлагается уменьшить количество традиционных медицинских осмотров с неоправданным привлечением узких специалистов. Полученное время лучше уделить семейной обстановке, профилактике факторов риска, помочь пациенту, например, бросить курить, изменить двигательную активность, заинтересовать в уменьшении потребления алкоголя. Причина жалобы пациента на боли в животе может заключаться в том, что он выкуривает две пачки сигарет и на выходных употребляет алкоголь в больших количествах. Для того чтобы он рассказал об этом, важно доверительное отношение, конфиденциальность консультации. Эксперты ВОЗ, оценивавшие систему ПМСП в Беларуси, указывают, что присутствие медицинской сестры в кабинете участкового врача / врача общей практики снижает конфиденциальность консультации. Врач общей практики оказы-

*Общая врачебная практика в Республике Беларусь / Г. Я. Хулуп, Е. А. Воронко, В. З. Русович // Медицина. 2008. № 3. С. 15—19.

вает помощь не только в области терапии, но и помогает в решении постоянно увеличивающихся психологических и психосоциальных проблем. В Западной Европе количество консультаций по психологическим проблемам у врача общей практики превышает количество аналогичных у психотерапевтов. К психотерапевтам попадает человек с проблемой, с которой не может справиться врач общей практики. В нашей традиционной системе к участковому терапевту не приходят на консультацию пациенты с депрессией, злоупотребляющие алкоголем, имеющие психоэмоциональные нарушения. Как следствие, врачи не обладают навыками беседы на темы, которые выходят за пределы терапии.

Андрей Георгиевич Фоменко, *координатор проекта «Белмед» странового офиса ВОЗ:*

— Я хотел бы остановиться на тех практических шагах, которые предпринимаются сейчас в Беларуси по усилению первичной медицинской помощи, и примерах сотрудничества национальных специалистов с ВОЗ и системой ООН в целом в этой области. Одной из причин повышенного внимания к первичной медицинской помощи и необходимости ее совершенствования является адаптация системы здравоохранения к современным демографическим и эпидемиологическим условиям, в частности, таким как старение населения и увеличение бремени неинфекционных заболеваний. Проблема неинфекционных заболеваний — актуальный вызов не только для системы здравоохранения, но и для всей страны. Этой проблеме уделено ключевое внимание в государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2016—2020 гг. Возможностей, которыми сейчас обладает наша система здравоохранения, недостаточно для эффективного полноценного ответа на этот вызов. Так происходит потому, что наша система унаследовала многие черты советской медицины и системы Н. Семашко. Длительное время она была ориентирована на госпитальное звено, при этом первичная помощь оставалась в тени. Такая стратегия была эффективна для борьбы с инфекционными заболеваниями, но не подходит по своей структуре для уменьшения количества неинфекционных заболеваний. Сложные, комплексные системы здравоохранения перестраиваются медленно и тяжело. Существуют научные доказательства и есть хорошие примеры из практики, подтверждающие, что система здравоохранения при укреплении первичного звена может играть одну из ключевых ролей в борьбе с неинфекционными заболеваниями. Основная причина неинфекционных заболеваний — поведенческие факторы риска, такие как курение, злоупотребление алкоголем, недостаточная физическая активность, несбалансированное питание. Факторы, которые, казалось бы, находятся в стороне от системы здравоохранения. Однако модель первичной медицинской помощи может воздействовать на эти факторы риска, но для этого нужен не только вклад врача и медицинской сестры, но и помощь самого пациента. В центре внимания системы здравоохранения и медицинских услуг — человек. Это ключевой принцип, на котором строятся стратегии борьбы с неинфекционными заболеваниями в первичном звене. Внедрение и адаптация таких инновационных механизмов является целью проекта «Белмед», который финансируется Европейским союзом и реализуется ВОЗ, Программой развития Организации Объединенных Наций (ПРООН), Детским фондом Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) и Фондом Организации Объединенных Наций в области народонаселения (ЮНФПА) в сотрудничестве с Министерством здравоохранения Республики Беларусь. ВОЗ ответственен за подкомпонент, связанный с пилотированием новых моделей первичной медицинской помощи. Учитывая нашу специфику и различия структуры системы медицинской помощи в городской и сельской местности, в качестве пилотных площадок реализации проекта выбраны городская поликлиника № 39 Минска и Горецкая центральная районная больница, которая включает поликлинику и сеть амбулаторий. На этом уровне мы продвигаем рекомендации, разработанные ВОЗ. На первичном звене мы отрабатываем механизмы, помогающие эффективно воздействовать на факторы риска и контролировать основные неинфекционные заболевания. Международные эксперты ВОЗ в сотрудничестве с национальными специалистами проводят обучение персонала пилотных учреждений, в которых задействованы актуальные разработки и методы, ориентированные на пациента. Серия обучающих семинаров уже дала ожидаемый эффект, у медицинского персонала появилась уверенность в своих силах. Не остаются без внимания и остальные функции системы здравоохранения, которые должны поддерживать изменения, происходящие в первичном звене. Введение финансовых стимулов сделает работу команды первичной медицинской помощи нацеленной на результат. Необходимо, чтобы оценка труда в материальном выражении зависела не только от количества проведенных консультаций, но и от происходящих изменений в структуре заболеваемости, поведении пациента, показателях работы системы здравоохранения, снижении уровня госпитализаций или уменьшении числа вызовов скорой помощи. Как уже отмечалось, традиционная модель приема, когда медицинская сестра находится в одном кабинете с врачом, нарушает конфиденциальность и часто мешает пациентам открыто обсуждать свои проблемы. Мы отмечаем это как серьезный барьер. Одно из наших предложений — внедрение таких структурных изменений, при которых врач общей практики, медсестра и помощник врача будут находиться в разных кабинетах и вести самостоятельный прием. Такая форма приема, достаточное количество времени и комфортная обстановка более располагали бы для откровенного разговора медицинского работника и пациента для решения определенных проблем. Врач и его команда должны обладать достаточной компетенцией, навыками коммуникации для того, чтобы работать с пациентами в профилактическом направлении.

Европейское бюро ВОЗ проводило оценку возможностей системы здравоохранения для борьбы с неинфекционными заболеваниями и пришло к выводу, что наши специалисты при наличии хорошей материально-технической базы и клинических навыков недостаточно компетентны в сфере общения с пациентами. До сих пор преобладает биомедицинский подход, то есть ориентация на диагноз, о чем говорил А. Юргутис, в то время как психосоциальный подход требует умения вести и поддерживать беседу, мотивировать пациента на принятие важных решений. Для врачей и медицинских сестер пилотных участков разработаны рекомендации и методические пособия, где изложены инструкции для улучшения навыков эффективного общения с пациентами. Проект «Белмед» будет длиться еще около года, за это время мы еще сможем отработать новые модели, обучить больше медицинских работников, вовлечь национальных специалистов. Значительный интерес к проекту наблюдается со стороны всего профессионального сообщества, а не только участников пилотных учреждений. К окончанию проекта мы предоставим руководству здравоохранения научные доказательства того, что предложенная ВОЗ модель борьбы с неинфекционными заболеваниями позволяет достичь высоких результатов. Повышение эффективности работы системы здравоохранения — это тот результат, на который мы ориентируемся в конечном итоге.

А. Юргутис:

— Реформы первичного здравоохранения наиболее четко были очерчены в Алма-Атинской декларации, принятой 12 сентября 1978 г. Однако, несмотря на стремление к укреплению первичного звена, престижным все же остается вторичное здравоохранение, отчасти из-за концентрации высоких технологий и инноваций в этом сегменте. Во многих странах, а не только в Беларуси, население стремится к узким специалистам, доверяя им больше. В Беларуси действительно хорошо доступна узкоспециализированная помощь на высшем уровне, но при этом зачастую не проводятся интервенции в первичной помощи по раннему выявлению заболеваний и факторов риска. Например, когда во время миссии ВОЗ мы разговаривали с мужчинами, лежащими в реанимации после перенесенного инфаркта миокарда, стало известно, что они в течение последнего года напрямую обращались к узким специалистам по разным проблемам (ЛОР, ортопед), но никто им не измерял давление в течение нескольких лет, не говорил о факторах риска. Пилотный проект в Горках подтверждает, что при правильном обучении специалистов первичного звена пациенты быстро проникаются доверием к обученной команде первичной помощи. Одна из медицинских сестер говорила, что люди сначала относились с подозрением к тому, что медсестра может оказать им квалифицированную помощь, а теперь ходят только к ним. Мы обеспечили медицинскому персоналу компетенции, необходимые в первичном здравоохранении, и уже получили результат. Население должно понять, что получит необходимую помощь в большем объеме и лучшего качества, изначально обращаясь к первичному здравоохранению. Семейный врач охватывает большую территорию, имеет опыт взаимодействия с пациентами всех возрастов, благодаря чему у него сильнее развит контекстуальный фактор. В Беларуси и во многих других странах, в которых я работал, увеличивается количество жалоб на врачей от пациентов. Есть исследования ВОЗ, которые доказывают, что удовлетворенность работой обученного семейного врача и в целом системой здравоохранения у пациентов выше, чем в тех странах, где отсутствует ориентация на семейную медицину. Именно сплоченная команда (врач общей практики — помощник врача — медицинская сестра) может решить проблему недовольства населения услугами здравоохранения.

Б. А. Бердыклычев:

— Введение в номенклатуру медицинского персонала должности врача общей практики, изменение системы их подготовки, организации работы и дополнительные финансовые стимулы повысят престиж этой специальности и обеспечат приток необходимых кадров в первичное звено. Таким образом, повысится удовлетворенность как самого врача своей работой, так и пациента. Врач общей практики, удовлетворенный своей работой, — это важный фактор стабильности трудовых ресурсов в первичном здравоохранении.

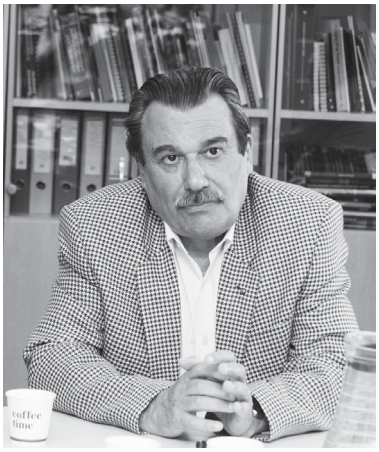
Кроме того, введение должности врача общей практики экономически целесообразно. При правильной организации работы первичного звена 80—90% проблем со здоровьем населения могут и должны решаться именно на этом уровне. Пациент получит возможность обращаться к квалифицированному врачу, который смотрит на него не только как на больного, но и как на человека, видит картину в целом. С таким врачом можно обсудить проблемы, которые выходят за рамки основной жалобы, но, вероятно, являются причиной заболевания. При этом узкие специалисты также будут избавлены от необоснованных

Б. А. Бердыклычев

обращений и будут заниматься действительно сложными случаями.

В. З. Русович:

— Я ознакомился с литературой по экономической целесообразности введения должности врача общей практики. Упразднение узких специалистов, в том числе и педиатров-консультантов, конечно же, не подразумевается, и на враче общей практики не заканчивается система здравоохранения. Уменьшится потребность в узких специалистах за счет упразднения уникальной советской практики комплексных медосмотров. Ни в одной стране мира, за исключением стран бывшего Советского Союза, нет сверхзатратной системы, при которой здорового человека/ребенка осматривают 5—6 узких специалистов только для того, чтобы доказать, что он здоров. Если же необходимо провести медицинский/профилактический осмотр ребенка или, например, дать заключение для вождения автомобиля в пожилом возрасте (во многих странах Европейского союза вообще не проводятся периодические медицинские осмотры для получения любительских прав), осмотр проводит врач общей практики и только при необходимости направляет пациентов на консультацию к узким специалистам. Этот поход характерен и для соседних стран, например практика получения медицинской справки для поступления в вуз с прошлого года отменена и в России, поскольку даже наличие инвалидности у человека не должно быть препятствием к получению образования. Грубый подсчет: если каждый год в Беларуси в высшие и средние учреждения образования примерно поступают 100 000 молодых людей, то для получения справки требуется полмиллиона консультаций узких специалистов. За счет отмены таких консультаций появится время и возможность качественнее оказывать помощь людям с хроническими заболеваниями. В 2009 г. за счет снижения потребностей в консультациях узких специалистов и вызовов скорой помощи, как показали расчеты, на 1000 пациентов (на тот момент вели практику 600 семейных врачей) экономический эффект составил 25 000 долларов США.


Ю. К. Абаев

Еще одна тема, которую хотелось бы затронуть, — это оказание помощи детям врачом общей практики. Сейчас в Беларуси реализуется подход, при котором постепенно врачи общей практики сначала начинают обслуживать взрослых в условиях городов, расширяя свои навыки по смежным специальностям. В условиях поэтапного перехода к общей практике это можно считать взвешенным промежуточным шагом. В перспективе врач общей практики должен вести и детей, и взрослых, как это происходит сейчас в сельской местности. В отличие от международной практики, в Беларуси сохраняется дробление додипломного медицинского образования и существуют педиатрический, санитарно-гигиенический, лечебный факультеты. Во всем мире существует только один общий медицинский факультет, а специализация (включая общую врачебную практику, педиатрию, хирургию, общественное здравоохранение и т. д.) осуществляется на этапе последипломной подготовки через резидентуру (ординатуру), которая длится от 3 лет (для врачей общей практики, педиатров, ЛОР-врачей) до 4—6 лет для хирургов и гинекологов. Педиатры в этой системе работают как специалисты консультирующего уровня в стационарах с более сложными случаями, куда их направляет врач общей практики. Семейный врач — это врач первого контакта, его задача выявить, заподозрить заболевание, чему поможет общение с членами семьи пациента. Уже сейчас есть данные, оправдывающие оказание медицинской помощи детям врачом общей практики. Сегодня в сельской местности около 600 врачей общей практики (70%) оказывают медицинскую помощь как детям, так и взрослым. В настоящее время отсутствуют данные, свидетельствующие об ухудшении оказания медицинской помощи детям, детская смертность не увеличилась. Приведу пример из моей практики об имеющихся факторах риска в наблюдаемой семье. Чаще всего родители бросают курить тогда, когда семейный врач помогает родителям осознать, что на 60% частота бронхитов или рецидивы среднего отита у их ребенка связаны с пассивным курением. Если бы такую семью отдельно наблюдал педиатр и терапевт, факт влияния курения родителей на здоровье ребенка остался бы незамеченным.

Ю. К. Абаев, *главный редактор журнала «Здравоохранение. Healthcare», доктор медицинских наук, профессор:*

— Здравоохранение возвращается к истокам, к старому принципу, высказанному Гиппократом: «Лечить не болезнь, а больного». Один из известных организаторов здравоохранения в России считает, что начинать реформы можно не раньше, чем будет подготовлена новая плеяда специалистов. У большинства специалистов уже сложились определенные стереотипы относительно лечебной деятельности, которые остаются и после переучивания. Чтобы лечить больного, а не болезнь, чрезвычайно важна гуманитарная составляющая, ведь именно она позволяет конструктивно вести диалог, понимать другого человека, быть к нему внимательным. В медицинских вузах акцент делается на специальных предметах, в качественном изучении же гуманитарных предметов не заинтересованы ни студенты, ни преподаватели. Количество часов, отведенных на изучение специальных предметов, увеличивается за счет сокращения количества гуманитарных предметов. Недавно я присутствовал при разговоре известного врача с пациентом. Последний был не удовлетворен ответами медика, ему хотелось больше

человечности, сочувствия. Тогда специалист ответил: «То, что касается заболевания, я вам сказал, а остальное — к батюшке». Поэтому весьма важна гуманитарная подготовка молодых специалистов, которая уже на ранних этапах обучения позволяет заложить умение видеть в пациенте человека, разговаривать с ним на равных. К сожалению, пока что таких программ нет.

В. З. Русович:

— Для того чтобы в ЕС получить специализацию семейного врача, необходимо три года проходить учебную практику. Третий год — это самостоятельная работа. На протяжении этих лет молодой специалист знакомится с темами, которые не преподаются в белорусских вузах. Например, как распознать насилие в семье, депрессию, как общаться с пациентом, у которого горе — умер близкий родственник. В Беларуси такие ситуации подпадают под диагноз «сосудистая дистония», врач измеряет давление и дает таблетку. Именно отсутствие специальных знаний не разрешает в Европейском союзе кардиологу работать семейным врачом, не пройдя 3 года подготовки. В Беларуси пока что такое возможно.

Юрий Григорьевич Дегтярев, *доктор медицинских наук, заместитель главного редактора журнала «Здравоохранение. Healthcare».*

Хотелось бы остановиться на вопросах оказания медицинской помощи детям. Мне кажется, при обсуждении проблемы, первое, что необходимо решить, — чьи интересы преследует создание института врача общей практики. Совпадают ли цели и интересы пациентов и системы здравоохранения? В современном мире вся система здравоохранения должна работать в интересах пациента. В Беларуси создана мощная, сверхдоступная, качественная педиатрическая служба, начиная от специальной подготовки специалиста на педиатрическом факультете. К кому охотнее родители поведут своего ребенка на первичный прием — к педиатру или врачу общей практики? Они однозначно выберут узкого специалиста при равных возможностях и доступности. Несомненно, необходимо учитывать административные, географические различия при оказании медицинской помощи. Согласно данным Национального статистического комитета (2016), численность практикующих врачей в Брагинском районе на территории 2000 км^2 при населении 12 128 человек составляла 28 докторов, в Краснопольском районе — 16 докторов на 9713 человек. В таких ситуациях для обеспечения доступности медицинской помощи просто необходим врач общей практики.

В Республике Беларусь организация работы врача общей практики регламентирована приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.02.2018 №177 «Об организации работы врача общей практики». В п. 3 приказа отмечается, что «медицинская помощь оказывается врачами общей практики в области терапии, неврологии, оториноларингологии, офтальмологии, акушерства и гинекологии, хирургии, эндокринологии и других областях в условиях городского населенного пункта, а также *в области педиатрии в условиях сельского населенного пункта*». Представляется очень правильным решение в сельской местности делать акцент на врача общей практики, а в городской — на врача-педиатра.

Говоря о доступности медицинской помощи, следует обратить внимание, что даже экономически развитые страны (США, Германия) не могут себе позволить обеспечение домашних визитов врачами-специалистами. Субфебрильная температура, кашель, простуда у ребенка не являются веской причиной для вызова скорой помощи или врача на дом, родители вынуждены обращаться либо в офис к семейному врачу, либо в стационар. В Беларуси родители иногда, к сожалению, злоупотребляют предоставляемой возможностью. Порой ненастная погода, выписка рецепта служит причиной для вызова врача на дом. На участковых педиатров приходится очень большая нагрузка, количество «вызовов» в зимне-весенний период достигает иногда 60 в день.

В. З. Русович, Ю. Г. Дегтярев

Также хотелось бы вернуться к вопросу престижа специальности врача общей практики. Невозможно будет убедить современных прагматичных студентов, что престиж специальности врача общей практики и врача-специалиста, например трансплантолога, кардиохирурга, равны. Для привлечения молодых специалистов в специальность врача общей практики придется задействовать административные и финансовые рычаги.

Развитие медицины всегда идет по спирали. Появление специальности «врач общей практики» не является абсолютно новой формой организации медицинской помощи. Началом развития общей врачебной практики в России можно считать конец XIX века, когда появилась земская медицина. Организационные формы, выработанные земской медициной, в значительной степени были восприняты и развиты советской медициной. В русской классической литературе работа земского врача превосходно описана в рассказах А. П. Чехова. В англоязычной литературе классикой является книга А. Кронина «Цитадель», в которой повествуется о приобретении жизненного и врачебного опыта, ошибках, становлении принципов врача общей практики в Англии.

Следует отметить, что успешное функционирование института врача общей практики в рамках его прописанных компетенций требует времени и взвешенного подхода с сохранением имеющегося опыта и материальной базы.

А. Юргутис:

— Современное образование стремительно изменяется. Я недавно участвовал в международной медицинской конференции в Баку, где в присутствии председателей медицинских ассоциаций, министров здравоохранения разных стран обсуждались новые требования по аккредитации и гармонизации учебных программ. Действительно, мы слишком нацелены на обучение оказания помощи в стационарах и слишком мало учимся первичному здравоохранению, холистическому, целостному подходу искать начало болезни в социальных аспектах. Необходимо больше практики в первичном здравоохранении, курсов по общеврачебной практике, семейной медицине, тогда повысится престиж специальности, увеличится вероятность ее выбора студентами. Но этот процесс требует времени, пока что студенты ориентируются на профессоров узких специальностей, они для них боги.

Б. А. Бердыклычев:

— Вопрос взаимоотношений врача с пациентом является и всегда был ключевым в здравоохранении. Это особенно актуально для работы семейного врача. Недостаточно быть хорошим специалистом. Важной характеристикой профессионализма медицинского работника (как врача, так и медицинской сестры) является способность воспринимать эмоциональное состояние пациента, сострадать и принимать необходимые меры. Нельзя недооценивать умение общаться с пациентом и его близкими. Развитие этих навыков должно входить в программу подготовки медицинского персонала. Это решающий фактор для формирования доверия к врачу и удовлетворенности пациента.

Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.

Учитывая актуальность и сложность проблемы, редакция приглашает заинтересованных лиц принять участие в дискуссии на сайте zdrav.by.

ВРАЧ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Айвазян Ш. Г. Общая врачебная практика как предмет исследования социологии медицины / Ш. Г. Айвазян, А. Д. Доника, Ю. Г. Элланский.— М.: Издат. дом акад. естествознания, 2017.— 115 с. Шифр 608757.

Артеменко Н. А. Удовлетворенность пациента медицинскими технологиями, применяемыми врачом общей практики и врачом-терапевтом участковым: подходы к оценке / Н. А. Артеменко // Воен. медицина.— 2016.— № 2.— С. 29—31.— Библиогр.: 10 назв.

Бажанова Л. Б. Интерпретация результатов лабораторных исследований врачом общей практики / Л. Б. Бажанова // Справочник врача общей практики.— 2017.— № 2.— С. 3—11.

Богуш Л. С. Двадцать лет подготовки врачей общей практики в Белорусской медицинской академии последипломного образования / Л. С. Богуш, Т. Ф. Мигаль // Семейный доктор.— 2018.— № 1.— С. 3—7.— Библиогр.: 7 назв.

Богуш Л. С. Общая врачебная практика в Республике Беларусь: история, развитие и перспективы / Л. С. Богуш // Здравоохранение.— 2016.— № 5.— С. 20—24.— Библиогр.: 13 назв.

Бородулина Е. А. Диагностика и профилактика туберкулеза врачом общей практики: учеб. пособие / Е. А. Бородулина, Б. Е. Бородулин; Самар. гос. мед. ун-т.— Самара: ОФОРТ, 2016.— 156 с. Шифр 603757.

Ведение пациентов с болью в спине. Для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации) / А. Л. Верткин [и др.] // Терапия.— 2018.— № 2.— С. 8—17.

Вялов С. С. «Печеночный экспресс»: диагностика и лечение болезней печени в общей практике / С. С. Вялов // Справочник поликлинического врача.— 2018.— № 1.— С. 44—50.— Библиогр.: 22 назв.

Вялов С. С. Общая врачебная практика: неотложная медицинская помощь: учеб. пособие / С. С. Вялов.— М.: МЕДпресс-информ, 2016.— 112 с. Шифр 605555.

Диагностика и лечение пациентов с ранами, пролежнями, ожогами, отморожениями и отеками нижних конечностей в работе врача общей практики: учеб.-метод. пособие / И. М. Ладутько [и др.]; Белорус. мед. акад. последиплом. образования.— Минск: БелМАПО, 2017.— 114 с. Шифр 609037.

Зарбаилова Н. К. Профессиональный стандарт врача общей практики/семейного врача в контексте возросшего бремени заболеваний / Н. К. Зарбаилова // Бюл. Нац. науч.-исслед. ин-та обществ. здоровья им. Н. А. Семашко.— 2017.— № 5.— С. 29—35.

Климов В. А. Высокотехнологичная медицинская помощь: роль врача общей практики / А. А. Климов // Справочник врача общей практики.— 2017.— № 1.— С. 3—9.

Климов В. А. Организация помощи пациентам с инфекционными заболеваниями врачом общей практики / В. А. Климов // Справочник врача общей практики.— 2018.— № 1.— С. 32—40.— Библиогр.: 15 назв.

Комердус И. В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы) / И. В. Комердус, Н. А. Будул, А. В. Чеканова // Рус. мед. журн.— 2017.— № 1.— С. 45—48.

Остапенко Е. Н. Антиагреганты и антикоагулянты в общей врачебной практике: учеб.-метод. пособие / Е. Н. Остапенко; Белорус. мед. акад. последиплом. образования.— Минск: БелМАПО, 2016.— 36 с. Шифр 605374.

Парфенов В. А. Ведение пациентов с болью в спине врачами общей практики / В. А. Парфенов, М. А. Иванова // Мед. совет.— 2018.— № 1.— С. 112—117.— Библиогр.: 15 назв.

Перспективные модели организации деятельности общих врачебных практик в условиях города / И. М. Сон [и др.]// Казан. мед. журн.— 2017.— Т. 98. № 6.— С. 1034—1039.

Предпосылки для становления врача-стоматолога общей практики в Республике Беларусь / П. А. Леус [и др.] // Стоматол. журн.— 2016.— Т. 17, № 1.— С. 54—59.— Библиогр.: 10 назв.

Протько Н. Н. Мотивационное консультирование в деятельности врача общей практики: учеб.-метод. пособие / Н. Н. Протько, В. З. Русович, Л. С. Богуш; Белорус. мед. акад. последиплом. образования.— Минск: БелМАПО, 2017.— 34 с. Шифр 609578.

Решетова Т. В. Депрессия в общей врачебной практике: медико-социальные особенности современного больного и когнитивно-сберегающая терапия / Т. В. Решетова, А. В. Герасимова, А. В. Решетов // Психиатрия и психофармакотерапия.— 2017.— Т. 19, № 4.— С. 22—29.— Библиогр.: 73 назв.

Садоха К. А. Головокружение в практике невролога и врача общей практики / К. А. Садоха, В. В. Евстигнеев, О. В. Кистень // Семейный доктор.— 2017.— № 2.— С. 16—23.— Библиогр.: 37 назв.

Саитгареев Р. Р. Зарубежный опыт повышения эффективности деятельности амбулаторной службы / Р. Р. Саитгареев // Общественное здоровье и здравоохранение.— 2017.— № 4.— С. 57—60.

Сахно Н. Н. Доказательная медицина — привлечение врачей / Н. Н. Сахно // Главврач.— 2018.— № 1.— С. 56—60.— Библиогр.: 5 назв.

Скотников А. С. Новые комбинации для комплексного лечения артериальной гипертензии в помощь врачу общей практики / А. С. Скотников, М. А. Хамурзова // Поликлиника.— 2017.— № 5.— С. 47—55.

Суковатых Б. С. Хирургические болезни и травмы в общей врачебной практике: учеб. пособие / Б. С. Суковатых, С. А. Сумин, Н. К. Горшунова.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.— 641 с. Шифр 604563.

Чуприна С. Е. Реабилитация постинсультного пациента: роль врача общей практики (врача-терапевта) / С. Е. Чуприна, О. В. Небогина // Рус. мед. журн.— 2017.— № 9.— С. 579—584.— Библиогр.: 14 назв.

Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,
ведущий библиограф справочно-информационного отдела РНМБ, т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsml.med.by.

ЛАРИСА ГРИГОРЬЕВНА КОЖАРСКАЯ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

7 апреля исполнилось 80 лет известному белорусскому педиатру, педагогу, ученому, доктору медицинских наук, профессору Ларисе Григорьевне Кожарской.

Лариса Григорьевна окончила Ленинградский педиатрический медицинский институт в 1960 г. С 1960 по 1963 г. работала районным педиатром Радуньского района Гродненской области, преподавателем детских болезней Гродненского медицинского училища, участковым педиатром в г. Гродно.

В 1963 г. поступила в аспирантуру на кафедру педиатрии № 1 Белорусского института усовершенствования врачей (БелГИУВ).

С 1966 г. работала в БелГИУВ на кафедре педиатрии № 1 ассистентом, с 1975 г. — доцентом, с 1977 г. — профессором. С 1980 по 1999 г. заведовала кафедрой педиатрии № 1, затем работала профессором кафедры педиатрии. С 1 сентября 2005 по июнь 2007 г. — профессор кафедры поликлинической педиатрии БелМАПО.

В 1966 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Содержание электролитов в плазме крови и эритроцитах и его влияние на изменения ЭКГ при различных формах нефритов у детей». В 1976 г. Л. Г. Кожарская защитила докторскую диссертацию на тему «Электрофизиологические исследования сердца при заболевании почек у детей».

Научные интересы профессора Л. Г. Кожарской охватывали широкий спектр проблем детских болезней с приоритетом в области детской кардиоревматологии. Она является автором около 300 научных публикаций, в том числе соавтором справочников: «Кардиология детского возраста» (1973), «Справочник семейного врача. Педиатрия»

(1998), «Лечение детских заболеваний» (1990).

Под научным руководством профессора Л. Г. Кожарской защищено 7 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Во время заведования кафедрой педиатрии № 1 Л. Г. Кожарская инициировала проведение регулярных курсов усовершенствования для профессорско-преподавательского состава медицинских вузов республики.

Профессор Л. Г. Кожарская оказывала большую организационно-методическую и консультативную помощь практическому здравоохранению Республики Беларусь. Она являлась научным руководителем лечебной и методической работы Минской областной детской клинической больницы и расположенного ранее на ее базе Республиканского детского кардиоревматологического центра.

Лариса Григорьевна выполняла большую общественную работу: на протяжении многих лет была председателем аттестационной комиссии по педиатрии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, председателем Минского областного научного общества педиатров, являлась членом 7 специализированных советов по защите докторских и кандидатских диссертаций. В настоящее время профессор Л. Г. Кожарская — член Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при БГМУ.

Лариса Григорьевна была строгим и требовательным руководителем и в то же время добрым другом для сотрудников кафедры, всегда приходила на помощь в трудные минуты. Благодаря чуткому отношению к проблемам коллег, на кафедре сложился очень дружный коллектив. В настоящее время кто-то из сотрудников кафедры, возглавляемой ранее Ларисой Григорьевной, ушел на пенсию, некоторые продолжают работать преподавателями в БГМУ и БелМАПО, но по-прежнему несколько раз в год коллеги собираются вместе с Ларисой Григорьевной и обсуждают разные медицинские, педагогические и личные проблемы.

За научные и практические достижения профессор Л. Г. Кожарская неоднократно награждалась почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь и ректора академии, награждена знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Лариса Григорьевна Кожарская — видный ученый, талантливый педагог, высококвалифицированный врач. Она и сегодня пользуется авторитетом и уважением среди коллег, врачей, медицинской и научной общественности нашей страны.

Сотрудники БелМАПО и БГМУ сердечно поздравляют Ларису Григорьевну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья и благополучия.

ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА БЕЛЯЕВА (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

В июне 2018 года исполнилось 70 лет со дня рождения известному белорусскому педиатру, педагогу, ученому, доктору медицинских наук, профессору Людмиле Михайловне Беляевой.

Людмила Михайловна окончила педиатрический факультет Минского государственного медицинского института в 1972 г. С 1973 по 1978 г. работала врачом-ординатором Минской областной детской клинической больницы.

С 1979 по 1988 г. работала ассистентом 1-й кафедры педиатрии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелГИУВ), с 1991 по 1992 г. — доцент этой же кафедры, а с 1992 — профессор 1-й кафедры педиатрии БелГИУВ.

С 1996 по 2017 г. заведовала кафедрой педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования. В настоящее время продолжает работать профессором этой кафедры.

В 1980 г. в Смоленском медицинском институте защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Сократительная способность миокарда и особенности гемодинамики у детей с пограничной артериальной гипертензией». В 1990 г. в Ленинграде защитила докторскую диссертацию по теме «Основы прогнозирования эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков». В 1992 г. Л. М. Беляевой присвоено ученое звание профессора.

За период трудовой деятельности Людмила Михайловна создала свою педиатрическую научную школу. Она положила начало новому направлению в педиатрии в СССР — изучению роли наследственности в развитии артериальной гипертензии и атеросклероза в детском возрасте.

Основные направления научной деятельности профессора Л. М. Беляевой посвящены изучению важных разделов педиатрии: разработке и внедрению диагностических исследований высокой степени сложности по проблемам детской кардиологии, ревматологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, клинической иммунологии и аллергологии, влиянию экологических факторов на здоровье детей, вопросам физиологии развития и воспитания здорового ребенка, детскому питанию, вакцинопрофилактике.

Людмила Михайловна и сегодня активно занимается научно-исследовательской работой и успешно ведет подготовку научно-педагогических кадров. Под ее научным руководством защищено 20 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Л. М. Беляевой опубликовано около 600 научных работ, в том числе более 120 — в зарубежных изданиях. Она является автором и соавтором 14 монографий и справочников, 65 учебно-методических пособий и 13 инструкций по применению для практического здравоохранения, ею получено 12 патентов.

Под руководством профессора Л. М. Беляевой разработаны и внедрены в практическое здравоохранение протоколы и стандарты по диагностике, лечению и реабилитации кардиологических, ревматических, острых и хронических аллергических заболеваний в детском возрасте.

Людмила Михайловна постоянно оказывает большую организационно-методическую и экстренную консультативную помощь практическому здравоохранению Республики Беларусь, ежегодно для врачей-педиатров организовывает и проводит научно-практические семинары и конференции (городские, областные, республиканские) по различным проблемам педиатрии.

Профессор Л. М. Беляева на протяжении многих лет являлась членом Государственного экспертного совета по медицинским наукам и технологиям, председателем редакционного совета журнала «ARS-medica», председателем проблемной комиссии по педиатрии БелМАПО, зампредседателя и председателем аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь по педиатрии. В настоящее время она является членом советов по защите диссертаций (БГМУ и БелМАПО), членом редакционного совета ряда медицинских журналов («Медицинские новости», «Медицинская панорама», «Кардиология», «Репродуктивное здоровье» и др.), членом координационного Совета по кардиологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Она принимает активное участие в развитии международного сотрудничества в области медицины (Россия, Украина, Латвия, Германия,

Турция, Австрия), является действительным членом, Европейской ассоциации пульмонологов (European Respiratory Society). Регулярно выступает с научными докладами на международных конгрессах и симпозиумах по клинической иммунологии, аллергологии, пульмонологии, кардиологии и ревматологии.

За научные и практические достижения награждена знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь, имеет государственную награду — медаль «За трудовые заслуги» (2008), Благодарность Председателя Президиума Национальной академии наук Беларуси (2011), неоднократно награждалась почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь (1999, 2004, 2008), Комитета по здравоохранению Мингорисполкома (2016), почетными грамотами Белорусской медицинской академии последипломного образования (2008, 2013, 2017).

Людмила Михайловна Беляева — видный ученый, прекрасный, мудрый врач, талантливый педагог, высокоинтеллигентный, отзывчивый и порядочный человек. Она пользуется заслуженным авторитетом и уважением среди коллег кафедры и академии, практических врачей и широкой медицинской и научной общественности нашей республики и стран СНГ.

Ректорат Белорусской медицинской академии последипломного образования и сотрудники кафедры педиатрии сердечно поздравляют Людмилу Михайловну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья, благополучия, творческих успехов на благо укрепления здоровья подрастающего поколения нашей страны.

Адрес редакции:
ул. Фабрициуса, 28, комн. 402
220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.
При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.
Подписные индексы:
для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка Н. Ф. Гелжец
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь, Ю. В. Граховская
Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 19.07.2018. Тираж 1662 экз. Заказ 1837.
Республиканское унитарное предприятие «Издательство «Белорусский Дом печати»
ЛП № 02330/106 от 30.04.2004.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск.