

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

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)



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

Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Науменко Л. В.** Результаты лечения меланомы радужки и цилиарного тела глаза 3
- Амвросьева Т. В., Колтунова Ю. Б., Кишкурно Е. П., Долголикowa А. А., Рубаник Л. В.** Частота выявления маркеров вируса гепатита Е у пациентов повышенного риска, в продуктах питания и внешней среде 10
- Гаврусев А. А., Рубаник Л. В., Строцкий А. В., Полещук Н. Н.** Частота выявления вируса папилломы человека в секрете предстательной железы 14

Лекции и обзоры

- Вашкевич Г. В.** Сравнительная эффективность ингибиторов карбоангидразы для местного применения в офтальмологии 18
- Абаев Ю. К.** Хороший доктор. Часть 5. Лекарство под названием «врач» 26

Фундаментальная наука — клинической медицине

- Кубарко А. И.** Микроциркуляция и оксигенация крови в легких 34

Обмен опытом

- Богдан В. Г., Янушко В. Я., Панченко М. А., Потанев М. П., Кривенко С. И.** Лечение пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов 47

В помощь практическому врачу

- Кубраков К. М., Семенов В. М., Маршалко О. В., Литвяков М. А., Евдокимов Д. В.** Ранняя диагностика хирургической инфекции с использованием теста определения концентрации D-лактата в биологических жидкостях 55

Деловая информация

- Дайджест медицинской литературы 63

Круглый стол

- Рациональная комбинированная лекарственная терапия при гастропатиях 64

Некролог

- Памяти Юрия Васильевича Крылова 73

История медицины

- Каплиеў А. А., Каплиева М. П.** Першы медыцынскі часопіс Савецкай Беларусі «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения» (да стагоддзя выдання) 74

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Naumenko L. V.** Results of treatment for iris and ciliary body melanoma
- Amvrosieva T. V., Kaltunova Yu. B., Kishkurno E. P., Dolgolikova A. A., Rubanik L. V.** Prevalence of hepatitis E virus markers in persons at high risk, food products, and environment
- Gavrusev A. A., Rubanik L. V., Strotsky A. V., Poleshchuk N. N.** Prevalence of identifying human papillomavirus in prostate secretion

Lectures and Reviews

- Vashkevich G. V.** Comparative description of carboanhydrase inhibitors for local application in ophthalmology
- Abayev Yu. K.** Good doctor. Part 5. Pharmaceutical agent called doctor

Fundamental Science to Clinical Medicine

- Kubarko A. I.** Lung microcirculation and blood oxygenation

Sharing Experience

- Bogdan V. G., Yanushko V. Ya., Panchenko M. A., Potapnev M. P., Krivenko S. I.** Treatment of patients with atherosclerosis of lower limb arteries using plasma enriched by soluble platelet factors

Help to Practitioner

- Kubakov K. M., Semenov V. M., Marshalko O. V., Litvyakov M. A., Yeudakimau D. V.** Early diagnosis of surgical infection using test for determining D-lactate concentration in biological liquids

Business Information

- Digest of medical publications

Talking at Round Table

- Rational combined drug therapy for gastropathy

Obituary

- In commemoration of Yury V. Krylov

History of Medicine

- Kapliyev A. A., Kapliyeva M. P.** Izvestiya Gomelskogo gubernskogo otdela zdravookhraneniya, Soviet Belarus first medical journal (to the centenary of the publication)



Л. В. НАУМЕНКО

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ РАДУЖКИ И ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА ГЛАЗА

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить статистические показатели и результаты лечения пациентов с меланомой радужки и цилиарного тела в Республике Беларусь и сравнить их с данными мировых источников.

Материал и методы. В исследование включены данные из Белорусского канцер-регистра и историй болезни 79 пациентов с клинически и морфологически подтвержденным диагнозом меланомы радужки и цилиарного тела (С69.4 по МКБ-10), проходивших лечение в 2003—2017 гг. При этом у 13 (16,5%) человек отмечалась меланома радужки (1-я группа); у 50 (63,3%) — меланома цилиарного тела (2-я группа); у 16 (20,2%) — меланома радужки и цилиарного тела (3-я группа). Оценку заболеваемости и летальности проводили на основе анализа абсолютных чисел заболевших, грубых интенсивных показателей, рассчитанных на 1 000 000 населения. Для расчета выживаемости использовали показатель скорректированной 5-летней выживаемости.

Результат. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 45—59 лет; во 2-й группе пик приходился на возраст 75—79 лет; в 3-й группе — на 65—69 лет. В 1-й группе в 76,9% случаев заболевание диагностируется на II стадии прогрессирования; во 2-й группе — в 40,0% на II стадии и 32,0% на III стадии; в 3-й группе меланома выявлялась на II и III стадиях прогрессирования. Во 2-й группе прогрессирование отмечено у 12 (24,0%) пациентов; в 3-й — у 4 (25,0%).

Заключение. Заболеваемость меланомой радужки и цилиарного тела глаза составляла от 0,2 до 0,4%. Кумулятивный скорректированный показатель 5-летней выживаемости пациентов 1-й группы составлял 100%; 2-й — 75,0%; 3-й — 83,3%. Представленные данные Белорусского канцер-регистра и данные мировых источников сопоставимы.

Ключевые слова: меланома, радужка, цилиарное тело, лечение, заболеваемость, смертность, онкологические результаты.

Objective. Assessing statistical rates and outcomes of ocular iris and ciliary body melanoma treatment in the Republic of Belarus and by global data.

Materials and methods. The data from Belarusian Cancer Registry and case histories with clinically and pathologically verified diagnoses of iris and ciliary body melanoma (C69.4, ICD—10) over the period of 2003—2017 were included in the study. The study enrolled 79 patients. Of them, thirteen (16.5%) persons had ocular iris melanoma (Group 1); 50 patients (63.3%) — ciliary body melanoma (Group 2); sixteen subjects (20.2%) — ocular iris and ciliary body melanoma (Group 3). The incidence and mortality assessment was based on the analysis of the absolute numbers of persons taken ill, crude values calculated per 1,000,000 population. The disease-specific 5-year survival rate was used for survival calculation.

Results. In Groups 1 and 2, the incidence among women was on the average 1.6-fold more common than among men. The mean age of patients with iris melanoma was 45—49 years; the growth in the number of ciliary body melanoma patients began at 40 years, its peak being at the age 75—79 years; the incidence peak in Group 3 is at 65—69 years. In Group 1, 76.9% of the disease cases was diagnosed at the disease stage II; in Group 2, 40.0% of the disease cases were identified at the disease stage II and in 32.0% of cases — at the disease stage III. In Group 3, melanoma was revealed at stages II and of III pf progressing. In Group 3, the number of women was 3 times larger than that of men, accounting for 75%. Of 50 patients with ciliary body melanoma, progression occurred in 12 (24.0%) subjects, in Group 3 — in four (25.0%) of patients. No recurrence or disease progression was noted with iris melanoma.

Conclusion. Ocular iris and ciliary body melanoma incidence rates were 0.2‰ to 0.4‰. The cumulative disease-specific 5-year survival rates were 100% for iris melanoma, 75% for ciliary body melanoma, and 83.3% for iris and ciliary body melanoma. Iris melanoma patients underwent iridectomy, those with the tumor site in the ciliary body — cyclectomy in the cases of the tumor base exceeding 1 cm. When the tumor base exceeded 1 cm and/or the tumor invaded the choroid, either enucleation or brachytherapy was performed. The presented data from Belarusian Cancer Registry and the data from global sources are comparable.

Key words: melanoma, iris, ciliary body, treatment, incidence, mortality, oncological outcomes.

HEALTHCARE. 2019; 12: 3—9.

RESULTS OF TREATMENT FOR IRIS AND CILIARY BODY MELANOMA

L. V. Naumenko

Уvealный тракт глаза эмбриогенетически соответствует мягкой мозговой оболочке и представляет собой сложное сплетение сосудов. В морфогенезе пигментной системы глаза выделяют две части: первая — пигментная система, связанная с первичным глазным зачатком; вторая развивается из нервного гребня. Сроки развития двух пигментных систем не совпадают, что объясняется различием цитологических и гистохимических характеристик переднего (радужка и цилиарное тело) и заднего (хориоидея — собственно сосудистая оболочка глаза) отделов сосудистой оболочки глаза и различиями в поведении опухолей, развивающихся из этих отделов [1].

По данным литературы, удельный вес частоты развития меланомы радужки и цилиарного тела составляет 10—12% от всех случаев заболевания меланомой увеального тракта глаза. Лечение злокачественной меланомы радужки и цилиарного тела зависит от локализации опухоли, ее близости к оптическим структурам и возможных осложнений. Например, по данным 7-го издания критериев постановки диагноза меланомы Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancers, AJCC), содержащего данные 3809 пациентов, у 3377 (88,7%) лечение считалось завершенным, меланома цилиарного тела и хориоидеи была зарегистрирована у 3217 и только у 160 пациентов диагностирована первичная меланома радужки [2].

По данным анализа отдаленных результатов брахитерапии (^{106}Ru), у 19 пациентов с меланомой радужки, проходивших лечение с 1998 по 2016 г. в клинике г. Глазго (Шотландия), проводилась установка на поверхность роговицы, лимба и склеры офтальмоаппликатора с изотопами ^{103}Pd и расчетной дозой на поверхностьности склеры 555 Гр [3]. Оценивали остроту зрения, локальный статус и осложнения, связанные с лучевой терапией, возможность сохранения глаза, развитие метастатической болезни и уровень смертности. Средний наибольший базальный диаметр опухоли составлял $3,50 \pm 1,42$ мм, а средняя максимальная высота — $1,47 \pm 0,65$ мм. По данным среднего динамического наблюдения в течение 62 мес, сохранение глазного яблока было достигнуто в 100% случаев. Результаты УЗИ-контроля показали уменьшение высоты опухоли у 62% пациентов. Зарегистрированы следующие ослож-

нения: катаракта (68%), сухой глаз (47%), увеит (37%), истончение склеры (5%). Сохранение остроты зрения достигнуто в 53% случаев. Ни у одного из пациентов не развилась метастатическая болезнь.

По данным анализа показателей 50 пациентов (средний возраст — $61,2 \pm 14,9$ года, средняя толщина опухоли — $1,4 \pm 0,6$ мм), приведенных в 8-м издании критериев постановки диагноза меланомы AJCC [4], у 21 (42%) пациента диагностирована опухоль с распространенностью T1a, у 5 (10%) — T1b, у 24 (48%) — T2a. В 37 (74%) случаях опухоль была пигментной, в 13 (26%) — беспигментной. В этой группе из 50 пациентов у 13 (26%) опухоль имела смешанную пигментацию. После проведения брахитерапии средняя толщина опухоли уменьшилась до $0,9 \pm 0,2$ мм; пигментация увеличилась в 32 (64%) опухолях, уменьшилась в 11 (22%) и не изменилась в 6 (12%). Оценка кровотока в опухоли ($n=19$) показала, что в 12 (63%) опухолях зарегистрировано снижение васкуляризации, в 7 (37%) — ее полное отсутствие. У 26 (52%) пациентов отмечена атрофия стромы опухоли, у 22 (44%) — прогрессирующая или начальная катаракта, у 1 (2%) — неоваскулярная глаукома. Случаев помутнения роговицы не зарегистрировано. Средний период наблюдения составил 5,2 года. Основными результатами лечения меланомы радужки после проведения брахитерапии (^{103}Pd) стали облитерация сосудистой сети опухоли, увеличение пигментации с уменьшением толщины опухоли. Необратимых осложнений не отмечено [4].

М. Роровіс и соавт. представили данные пациентов, прошедших лучевую терапию и хирургическое лечение меланомы радужки [5]. Оценивали наличие локального рецидива опухоли, развитие метастатической болезни и осложнений. В обзоре литературы (проанализирована 231 статья) интересными оказались 17 исследований, включающих анализ 761 глаза, пораженного опухолью. Средний возраст пациентов составил 52 года. В большинстве исследований внимание уделялось либо лучевой терапии протонным пучком (49,4%), либо брахитерапии (31,4%). После лечения развились следующие осложнения: катаракта (36—73%), глаукома (3—92%) и поражение роговицы (0—33%). После проведения лучевой терапии протонным пучком развилась недостаточность клеток зоны лимба (2—33%). При операциях иридэктомии или

блокэксцизии получены одинаковые показатели рецидивов (0—8%) и метастатической болезни (0% в одном исследовании), более низкие показатели послеоперационной катаракты (0—33%) и осложнения со стороны роговицы (2,3% в 1 исследовании), но более высокая частота аномалий рефракции (9—25%) [5]. В одном из исследований после проведения энуклеации был выявлен более высокий (14%) уровень метастазирования. В целом, несмотря на недостаточность исследований в этой области, эффективность лечения и результаты благоприятные. При определении тактики ведения пациента необходимо учитывать размер опухоли, ее локализацию, распространенность (угол передней камеры), отсутствие или наличие вторичной глаукомы, результаты визуального осмотра и решение самого пациента [5].

В пигментных опухолях с неопределенным злокачественным потенциалом N. M. van Rooijen и соавт. оценивали генетический статус радужной оболочки. Была выявлена по меньшей мере 1 мутация у 26 из 30 пациентов с меланомой радужной оболочки [6]. Множественные мутации обнаружены в 23 меланомах радужки и 5 невусах радужки, а также мутациях в генах *GNAQ* (Alpha Subunit (G6q)) и *GNA11* (Alpha Subunit 11 (G611)). Кроме того, в меланоме радужки идентифицированы 13 из 30 мутаций *BAP1* (BRCA1-associated protein 1), 5 из 30 мутаций *EIF1AX* (Eukaryotic Translation Initiation Factor 1A X-Linked) и 2 из 30 мутаций *SF3B1* (Splicing Factor 3b Subunit 1). Не обнаружено корреляции между статусом *BAP1* и безрецидивной выживаемостью. В невусе радужной оболочки выявлены мутации *EIF1AX* и 3 *BAP1*. В двух невусах мутации *BAP1* обнаружены гистологически с пограничной злокачественностью. Мутации в *NRAS* (Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), *BRAF* (B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase), *PTEN* (Phosphatase and TENsin homolog), *c-KIT* (KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase) и *TP53* (Tumor Protein p53) выявлены в 6 меланомах радужки и 4 невусах. Мутации, которые часто встречаются в увеальной и кожной меланоме, были идентифицированы у пациентов с меланомой радужки. Поэтому меланомы радужной оболочки имеют молекулярный профиль, сравнимый с профилем как хориоидальной, так и кожной меланомы. Эти результаты позволяют провести адъювантную терапию меланомы ра-

дужки. Прогностического значения экспрессии *BAP1*, наблюдаемого при хориоидальной меланоме, не выявлено. Следовательно, меланома радужки является отдельной молекулярной подгруппой увеальной меланомы. Гистологическая пограничная злокачественная опухоль радужной оболочки может содержать мутации *BAP1* и иметь неопределенный злокачественный потенциал.

M. Marinkovic и соавт. проанализировали результаты лечения 87 пациентов, которым проводилась брахитерапия (^{106}Ru) с 2006 по 2016 г. [7]. Оценивался местный статус: выживаемость, сохранность глаз, острота зрения и осложнения после лечения. Медиана наблюдения составила 36 мес. У 58 (65,9%) из 88 пациентов была диагностирована меланома радужки, у 30 (34,1%) — меланома цилиарного тела. Меланомы иридоцилиарной зоны были в среднем более крупными, чем меланома радужки. Трехлетний безрецидивный период составил 98,9% (SE 1,2%), 3-летняя выживаемость — 98,2% (SE 1,8%). Глазное яблоко удалось сохранить у 97,7%. Осложненная катаракта развивалась у 51,1%, синдром сухого глаза — у 29,5%, вторичная глаукома — у 20,5%. Брахитерапия изотопами ^{106}Ru не влияла на остроту зрения, только 2,3% пациентов имели низкую остроту зрения при последующем наблюдении. Использование офтальмоаппликаторов с ^{106}Ru при меланоме радужки и меланоме цилиарного тела позволяют получить положительный результат в 98,9% случаев и сохранить глазное яблоко в 97,7%.

В исследование, проведенное L. J. Neeyer и соавт., были включены пациенты, возраст которых не превышал 32 года [8]. В группу вошли 57 пациентов (67% мужчин, средний возраст 24,7 года). Увеальная меланома располагалась в хориоиде у 53% пациентов (70% юкстапапиллярных/циркумпапиллярных), тогда как 47% были цилиохориоидальными (54% при иридоцилиарной локализации). Средний размер опухоли составил $12,7 \pm 3,6$ мм со средней высотой $6,2 \pm 3,2$ мм. При проведении генетической оценки ($n=16$) диссомия 3 выявлена у 64% пациентов. Лучевую терапию с использованием офтальмоаппликаторов с изотопами ^{106}Ru получили 54% пациентов. В 46% случаев впоследствии требовалось проведение курсов консервативного лечения, в том числе у 70% пациентов из-за развития постлучевой ретинопатии.

У молодых пациентов не выявлено закономерности в локализации опухоли. В большинстве генетически оцениваемых опухолей обнаружена диссомия 3 без существенной корреляции с расположением опухоли [8].

Ретроспективное исследование было проведено в Университетской больнице Круа-Русе в Лионе [9]. Тридцать шесть пациентов получили терапию с использованием протонного пучка, средний возраст — 54,4 года. Средний диаметр опухоли составил 3,8 мм. Распространение опухоли в угол передней камеры зарегистрировано в 17 (47%) случаях, в цилиарное тело — в 6 (17%), в склере — в 1 (3%) случае. Повышенное внутриглазное давление отмечалось до лечения у 4 (11,1%) пациентов. Биопсия опухоли проводилась в 7 (19%) случаях. До начала терапии 4 пациента получили нерадикальное хирургическое лечение опухоли. Медиана наблюдения составила 50 мес. Ни у одного пациента не зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса, локального рецидива или метастаза. Ни один из пациентов не нуждался во вторичной энуклеации. Катаракта развилась у 62% пациентов, глаукома — у 2 (6%), глаукома с обострением ранее существовавшей глаукомы — у 1 пациента. Ни у одного из пациентов не развилась вторичная неоваскулярная глаукома.

М. Т. Sandinha и соавт. опубликовали результаты лечения 150 пациентов с меланомой радужки с использованием лучевой терапии протонным пучком [10]. В качестве основных исходных показателей были приняты локальный статус опухоли и уровень смертности от прогрессирования опухолевого процесса. Среднее время наблюдения составило 66 мес. Толщина опухоли варьировала — 2,4 [1,1; 4,9] мм. Наибольший базальный диаметр — 6,7 [2,9; 8,4] мм с вовлечением более 2 квадрантов радужки и области угла передней камеры у 5 пациентов. Цилиарное тело было вовлечено у 3 пациентов. Местный рецидив опухоли при медиане наблюдения 24 [12; 84] мес отмечался у 8 (5,3%) пациентов. Повторное лечение проведено у 2 пациентов. Шесть глаз были энуклеированы, тогда как 1 глаз подвергся иридоциклэктомии и на 1 проведен курс брахитерапии. Таким образом, протонотерапия является методом, обеспечивающим лечение опухоли с сохранением глаза и зрительных функций. Большинство рецидивов возникает из-за

того, что стадия опухолевого процесса недооценивается и некоторые опухоли являются радиорезистентными.

Y. A. Yousef и P. T. Finger выполнили ретроспективный анализ у 30 пациентов (30 глаз) с меланомой радужки или цилиарного тела после проведения брахитерапии изотопами ^{103}Pd [11]. Использовали следующие данные: размер и распространение опухоли, острота зрения, доза лучевой нагрузки, локальный статус, оценка состояния сетчатки и сроки наблюдения. Наблюдение за пациентами велось в течение 36 [12; 90] мес. Меланома радужки наблюдалась у 16 (53%) пациентов, меланома радужки с распространением в цилиарное тело — у 14 (47%). Средняя доза на опухоль составила 85 [75; 100] Гр; доза, полученная хрусталиком, — 43,5 [17,8—60,0] Гр; доза на макулу — 1,8 [1,3; 5,0] Гр, на диск зрительного нерва — 1,7 [1,3; 4,7] Гр. Катаракта развилась у 20 (71,4%) из 28 глаз. Ни у одного пациента этой группы не зарегистрирована лучевая макулопатия или оптикопатия. Скорректированная острота зрения после проведенного лечения была $\geq 20/25$ у 28 (93%) пациентов. Отмечено временное снижение остроты зрения в связи с развитием постлучевой катаракты [11].

При проведении анализа данных литературы обращает на себя внимание небольшое количество пациентов в анализируемых группах [3, 6, 9, 11]. В выборе тактики ведения пациентов основными являются следующие параметры: размеры и распространенность опухоли, а также материально-техническое оснащение клиники и желание пациента. Все авторы отмечают благоприятный прогноз в лечении меланомы радужки и цилиарного тела и необходимости развития генетических исследований в этой области.

Материал и методы

В проведенном исследовании использовали данные Белорусского канцер-регистра и историй болезни пациентов с клинически и морфологически подтвержденным диагнозом меланомы радужки и цилиарного тела (С69.4) по МКБ-10 за период с 2003 по 2017 г. Ретроспективно сформирован список из 90 пациентов. Меланома радужки и цилиарного тела была единственной основной опухолью у 79 пациентов. Из 79 пациентов 13 (16,5%) человек имели меланому радужки (1-я группа), 50 (63,3%) — цилиарного

тела (2-я группа), 16 (20,2%) — радужки и цилиарного тела (3-я группа).

Для установления стадии заболевания при меланоме радужки и цилиарного тела использовали классификацию злокачественных опухолей TNM Международного противоракового союза.

Оценку заболеваемости и летальности проводили на основе анализа абсолютных чисел заболевших, грубых интенсивных показателей, рассчитанных на 1 000 000 населения.

При расчете выживаемости для сформированных групп использовали показатель скорректированной 5-летней выживаемости, при расчете которого пациентов, умерших от причин, не связанных с основным заболеванием, относят к выбывшим из-под наблюдения.

Результаты и обсуждение

Число заболевших во всех трех группах по годам распределялось неравномерно, у женщин меланомой отмечалась чаще, чем у мужчин. В 3-й группе доля женщин составила 75%.

Основную долю составили пациенты с меланомой радужки в возрасте 45—59 лет, у пациентов с меланомой цилиарного тела рост числа заболевших начинается с 40 лет, пик приходится на возраст 75—79 лет, для 3-й группы пик заболевших выявлен в возрасте 65—69 лет.

Показатель заболеваемости за период наблюдения 2003—2017 гг. менялся незначительно и составил от 0,2 до 0,4‰.

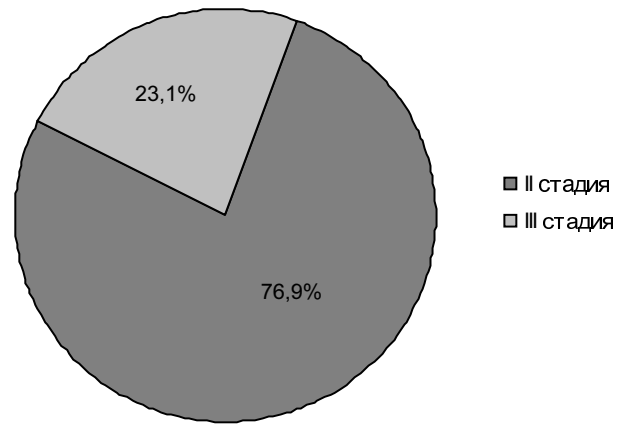
За 2003—2017 гг. в 1-й группе от основного заболевания не умер ни один человек, во 2-й группе показатель летальности за анализируемый период составил 0,1‰, в 3-й группе — менее 0,04‰.

За 15-летний период в Беларуси в 4 раза увеличилось число пациентов с меланомой радужки и цилиарного тела, состоящих на учете в онкологических диспансерах республики (с 10 человек в 2003 г. до 44 человек в 2017 г.). Индекс накопления контингентов за 15 лет вырос с 1,1 в 2003 г. до 14,7 в 2017 г., что связано с улучшением диагностики меланомы радужки и цилиарного тела, результатов лечения, увеличившимся числом пациентов, состоящих на учете.

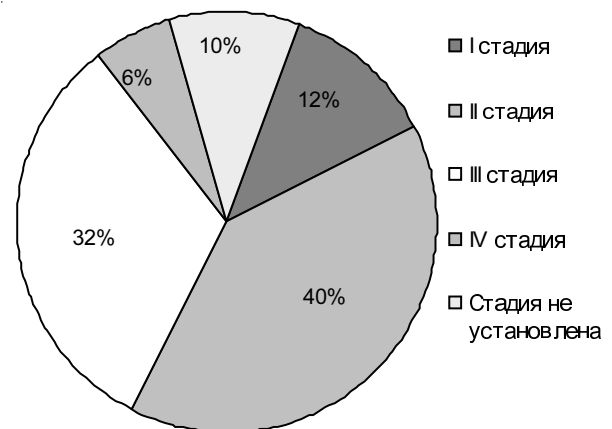
На рисунке представлено распределение пациентов по стадиям заболевания.

Проанализировав представленные данные, можно сделать заключение о том, что в 1-й группе в 76,9% случаев опухоль выявлялась на

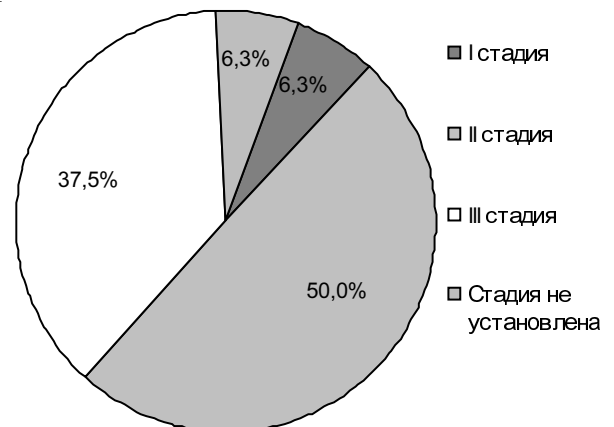
II стадии прогрессирования, во 2-й группе в 40,0% — на II стадии прогрессирования заболевания и в 32,0% — на III стадии. У пациентов 3-й группы опухоль в основном выявлялась во II и III стадиях (50,0 и 37,5% соответственно).



а



б



в

Распределение пациентов в зависимости от локализации опухолевого процесса и стадии заболевания: а — меланомы радужки; б — меланомы цилиарного тела; в — меланомы радужки и цилиарного тела

Для анализа выживаемости ретроспективно сформирован список пациентов, у которых меланомой радужки и цилиарного тела была единственной основной опухолью. Доля пациентов с синхронным или метасинхронным раком других локализаций составила 12,2%, данные этих пациентов в анализ выживаемости не включались.

Период с 2013 по 2017 г. был выбран, поскольку для стадирования опухоли использовали действующую 7-ю версию классификации TNM. Кумулятивный скорректированный показатель 5-летней выживаемости пациентов рассчитывали в соответствии со сформированными группами. Для 1-й группы этот показатель составлял 100%, для 2-й — 75,0%, для 3-й — 83,3%.

Рецидива и прогрессирования заболевания в 1-й группе не зафиксировано. Во 2-й группе прогрессирование заболевания выявлено у 12 (24,0%) из 50 человек, из них на 1-м году — 4 (33,3) случая, на 2-м — 4 (33,3%), на 4-м — 1 (25,0%), на сроке более 5 лет — 1 (8,4%). В 3-й группе прогрессирование наблюдалось у 4 (22,2%), из них на 1-м году — у 2 (50,0%), на 2-м — у 1 (25,0%), на 4-м — у 1 (25,0%).

Всем пациентам 1-й группы проводили иридэктомию. Во всех случаях получен положительный результат. Из осложнений зарегистрировано снижение остроты зрения на 0,1—0,3, что было связано с появлением роговичного астигматизма. Рецидивов заболевания не выявлено ни в одном случае. Во 2-й группе 5 (10%) пациентам проводили циклэктомию, если основание опухоли не превышало 1 см; при основании опухоли 1 см и/или ее распространении на хориоидею проводили энуклеацию глаза (37 (74,0%) пациентов). Брахиотерапию выполняли у 5 (10%) пациентов, экзентерацию в связи с распространением опухоли проводили в 1 случае, симптоматическую терапию назначали 1 пациенту с IV стадией заболевания и 1 человек отказался от лечения.

В 3-й группе проводили как органосохраняющее (блокэксцизия опухоли у 10 (62,5%) пациентов), так и комбинированное лечение (блокэксцизия и брахиотерапия у 2 (12,5%) пациентов). Энуклеацию выполняли у 4 (25,5%) пациентов, когда размеры опухоли, состояние оболочек глаза, наличие вторичной глаукомы не позволяли провести органосберегающее лечение.

После проведения блокэксцизий основным осложнением была катаракта. Скорость ее развития зависела от возраста пациентов, размеров опухоли, наличия начальной возрастной катаракты до проведения лечения. Во всех случаях регистрировали секторальное помутнение хрусталика разной степени выраженности в зоне хирургического вмешательства. Впоследствии пациентам проводили экстракцию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Острота зрения в данной группе зависела от объема резекции тканей с опухолью. Чем больше были размеры опухоли, тем чаще впоследствии регистрировался роговичный астигматизм. Отслойка сетчатки не зарегистрирована ни в одном случае, что связано с подготовкой пациентов к операции. Во всех случаях проводили лазерную коагуляцию сетчатки на средней и крайней периферии с профилактической целью. После проведения иридэктомий и блокэксцизий у 3 (12%) пациентов в передней камере глаза регистрировали гефему, что не является грозным осложнением и резорбируется на 2-е и 3-и сутки. Реактивная офтальмогипертензия наблюдалась в случаях комбинированного лечения и брахиотерапии цилиарного тела. На фоне консервативной терапии происходила компенсация глазного давления, впоследствии гипотензивные препараты были отменены.

Таким образом, за 15-летний период в Беларуси в 4 раза увеличилось число пациентов с меланомой радужки и цилиарного тела (с 10 человек в 2003 г. до 44 человек в 2017 году), состоящих на учете. Индекс накопления контингентов за 15 лет колебался с 1,1 в 2003 г. до 14,7 в 2017-м. Кумулятивный скорректированный показатель 5-летней выживаемости пациентов для 1-й группы составлял 100%; для 2-й — 75,0%; для 3-й — 83,3%.

Рецидива и прогрессирования заболевания при меланоме радужки не зафиксировано. Во 2-й группе прогрессирование выявлено у 12 (24,0%) пациентов; на первом году — у 4 (33,3%); на втором — у 4 (33,3%); на четвертом — у 1 (25,0%); на сроке более 5 лет — у 1 (8,4%). В 3-й группе прогрессирование было выявлено у 4 (25,0%) пациентов; на первом году — у 2 (50,0%); на втором — у 1 (25,0%); на четвертом — у 1 (25,0%).

По данным Белорусского канцер-регистра, меланомой радужки и цилиарного тела в структуре заболевших меланомой увеального тракта составляет 5,5%. Наиболее благоприятно

протекает меланома радужки, которая не метастазирует и по сути обладает местно-деструктивным ростом, который может привести к разрушению глазного яблока. Меланома цилиарного тела уже на первом году может приводить к прогрессированию заболевания, что связано с его выявлением на III стадии прогрессирования в 40% случаев.

Представленные результаты показывают благоприятный прогноз для пациентов с меланомой радужки. Выбор метода лечения зависит от локализации и распространенности опухолевого процесса. В зависимости от выбранной методики лечения осложнения могут быть спрогнозированы и разъяснены пациенту. Данные мировых источников сопоставимы с данными по заболеваемости, методам и результатам лечения меланомы радужки и цилиарного тела в Республике Беларусь.

Контактная информация:

Науменко Лариса Владимировна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел. +375 17 289-95-01; e-mail: larisana@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зиангирова Г. Г., Лихванцева В. Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. Москва: Последнее слово; 2003: 16. [Ziangirova G. G., Likhvantseva V. G. Tumors of the Vascular Tract of the Eye. Moscow: The last word; 2003: 16. (in Russian)]
2. Simpson E., Gallie B. L., Saakyan S. et al. International validation of the American Joint Committee on Cancers 7th edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(4): 376—83.
3. Agraval U., Sobti M., Russell H. C. et al. Use of ruthenium-106 brachytherapy for iris melanoma: the Scottish experience. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102(1): 74—8.
4. Chaugule S. S., Finger P. T. Regression patterns of iris melanoma after palladium-103 (¹⁰³Pd) plaque brachytherapy. *Ophthalmology.* 2017; 124(7): 1023—30.
5. Popovic M., Ahmed I. I., DiGiovanni J., Shields C. L. Radiotherapeutic and surgical management of iris melanoma: a review. *Surv. Ophthalmol.* 2017; 62(3): 302—11.
6. Van Poppel N. M., Vaarwater J., Mudhar H. S. Genetic background of iris melanomas and Iris melanocytic tumors of uncertain malignant potential. *Ophthalmology.* 2018; 125(6): 904—12.
7. Marinkovic M., Horeweg N., Laman M. S. et al. Ruthenium-106 brachytherapy for iris and iridociliary melanomas. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102(8): 1154—59.
8. Heyer L. J., Metz C., Fluhs D. et al. Uveal and iridociliary melanomas in young patients: a retrospective analysis of 57 cases. *Ophthalmology.* 2016; 113(12): 1046—50.
9. Rahmi A., Mammari H., Thariat J. et al. Proton beam therapy for presumed and confirmed iris melanomas: a review of 36 cases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252(9): 1515—21.
10. Sandinha M. T., Kacperek A., Errington R. D. et al. Recurrence of iris melanoma after proton beam therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98(4): 484—7.
11. Yousef Y. A., Finger P. T. Lack of radiation maculopathy after palladium-103 plaque radiotherapy for iris melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83(4): 1107—12.

Поступила 04.04.2019.

Принята к печати 24.05.2019.

¹Т. В. АМВРОСЬЕВА, ¹Ю. Б. КОЛТУНОВА, ¹Е. П. КИШКУРНО, ²А. А. ДОЛГОЛИКОВА, ¹Л. В. РУБАНИК

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА Е У ПАЦИЕНТОВ ПОВЫШЕННОГО РИСКА, В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ И ВНЕШНЕЙ СРЕДЕ

¹РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь,²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить возможные уровни циркуляции вируса гепатита Е (ГЕ) в Республике Беларусь на основе изучения частоты встречаемости его маркеров у пациентов из групп повышенного риска и исследования образцов пищевых продуктов, объектов среды обитания человека, сточных вод.

Материал и методы. Для выполнения исследований сформированы 4 группы: реципиенты почечного аллогraftа с признаками инфекционного поражения печени, не позволявшими исключить вирусный гепатит Е (ВГЕ) (n=45), женщины с патологией беременности (n=44), пациенты с повышенными показателями трансаминаз неустановленной этиологии (n=27), доноры крови (n=53). Всего методом ИФА проанализированы 169 сывороток, методом ПЦР — 195 проб биологического материала от 142 пациентов. В ходе выполненных работ по выявлению ГЕ во внешнесредовом резервуаре методом ПЦР исследованы 110 проб, в том числе смывы с объектов среды обитания человека (ОСОЧ) — 29, сточные воды — 59, пищевые продукты — 22.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов РНК вируса ГЕ была обнаружена только у реципиентов почечного аллогraftа, частота детекции которой составила 5,3%. У 1 пациентки из этой группы лабораторно подтвержден диагноз острого ВГЕ, который развился в поздний посттрансплантационный период и сопровождался достаточно высокой вирусной нагрузкой в сыворотке крови. По результатам серологического анализа IgM к ГЕ были выявлены у 3,6% пациентов, IgG — у 6,5% пациентов. Проведенные санитарно-вирусологические исследования смывов с ОСОЧ, проб сточных вод и пищевых продуктов на предмет обнаружения ГЕ оказались отрицательными.

Полученные данные подтвердили наличие активной циркуляции вируса ГЕ среди населения нашей страны.

Ключевые слова: вирусный гепатит Е, вирус гепатита Е, ОТ-ПЦР, ИФА, биологический материал, объекты окружающей среды, пищевые продукты.

Objective. To assess the possible levels of hepatitis E virus (HEV) circulation in Belarus basing on studying the markers occurrence in patients from high-risk groups as well as in food samples, human environment, and wastewater.

Materials and methods. Four experimental groups were formed: kidney recipients with signs of liver infection that did not allow exclude viral hepatitis E (VHE) infection (n=45), women with pregnancy pathology (n=44), patients with increased transaminases levels of unknown etiology (n=27), blood donors (n=53). In total, 169 sera were analyzed by ELISA and 195 samples of biological material from 142 patients were analyzed by PCR. While detecting HEV in the environment reservoirs, 110 samples including washes from environmental objects (n=29), wastewater (n=59), food products (n=22) were studied by PCR.

Results. Among the examined patients of the experimental groups, HEV RNA was detected only in the kidney recipients, the detection frequency was 5.3%. In one patient from this group, the acute HEV diagnosis developed in the late post-transplant period was characterized by the blood serum rather high viral load and was laboratory-confirmed. According to the results of the serological analysis IgM to HEV were detected in 3.6% of patients, IgG — in 6.5% of patients. Studies of the washes from environmental objects, samples of wastewater, and food products for HEV detection gave negative results. The data obtained confirmed presence of HEV active circulation among the country population.

Key words: viral hepatitis E infection, hepatitis E virus, RT-PCR, ELISA, biological material, environmental objects, food products.

HEALTHCARE. 2019; 12: 10—13.

PREVALENCE OF HEPATITIS E VIRUS MARKERS IN PERSONS AT HIGH RISK, FOOD PRODUCTS, AND ENVIRONMENT

T. V. Amvrosieva, Yu. B. Kaltunova, E. P. Kishkurno, A. A. Dolgolikova, L. V. Rubanik

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) — зооантропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Его возбудителем является вирус гепатита Е (ГЕ), относящийся к роду *Hepevirus*, семейству *Hepeviridae*, группе гепатит Е-подобных вирусов.

Основной путь передачи ВГЕ — энтеральный, реализуемый через загрязненные возбудителем воду, пищевые продукты (в основном

мясо свиней и изделия из него), руки. Однако в последние годы накоплено достаточно информации, свидетельствующей о вертикальном (от матери к плоду) и парентеральном [1] путях трансмиссии вируса ГЕ (например, при переливании крови, трансплантации органов и тканей от донора реципиенту).

У реципиентов органов и тканей ВГЕ может принимать фульминантное течение, как правило,

в раннем посттрансплантационном периоде, или хронизироваться [2—4], чему способствует применение иммуносупрессивной терапии. Так, частота выявления IgG у доноров, по различным данным, может достигать 16% [5]. IgG к вирусу ГЕ были обнаружены также у 52% доноров крови во Франции, у 29% — в Германии, у 27% — в Нидерландах [6]. В восточно-европейском регионе доля серопозитивного к вирусу ГЕ населения по результатам разных исследований может достигать 25—28% [7]. Эти данные говорят о необходимости обследования реципиентов органов и тканей на маркеры ВГЕ.

Диагностика ВГЕ включает в себя как серологическое, так и молекулярно-биологическое обследование пациентов. IgM к вирусу ГЕ обнаруживаются в крови в течение 1 мес с момента инфицирования. IgG могут сохраняться в крови в течение 1 года и более. Параллельно с выявлением антител рекомендуется исследовать биологический материал пациентов (сыворотку крови, фекалии) на наличие РНК вируса ГЕ. Эти генодиагностические исследования особенно важны для иммунодефицитных пациентов из-за высокой вероятности получения ложноотрицательных результатов серологического анализа [8].

С учетом того, что основной путь заражения для человека и животных — энтеральный, представляют интерес исследования пищи, питьевой и сточной воды, объектов окружающей среды.

Мировой опыт изучения проблемы ВГЕ показывает эффективность внедрения на законодательном уровне лабораторного контроля за продуктами питания на предмет выявления РНК возбудителя. По данным зарубежных исследователей, маркеры вируса ГЕ обнаруживали при таком исследовании пищевых продуктов (ПП) в США, Нидерландах и Франции [6]. Европейское ведомство по безопасности ПП рекомендовало разработать единую систему мониторинга, направленного на детекцию и молекулярное типирование вируса ГЕ на двух уровнях: популяции человека и внешнесредового резервуара, включая ПП [9].

На территории Республики Беларусь до 2010 г. исследования по проблеме ВГЕ практически не проводились. В последние годы они начали активно развиваться, что позволило лабораторно подтвердить и зарегистрировать несколько случаев данной инфекции среди

населения (по 2 в 2017 и 2018 гг.), выявить маркеры возбудителя при обследовании беременных и пациентов с признаками патологии печени, а также у представителей животного мира [10—14]. Вместе с тем с учетом особенностей клинических проявлений ВГЕ официальная статистика и накопленные на сегодняшний день данные не отражают в полной мере реальную ситуацию и состояние проблемы в нашей стране как по истинной заболеваемости, так и по интенсивности циркуляции возбудителя в природном резервуаре в целом.

Настоящая работа обобщает результаты проведенных мониторинговых серо- и генодиагностических исследований биологического материала пациентов из групп повышенного риска развития ВГЕ и санитарно-вирусологического анализа образцов ПП, объектов среды обитания человека (ОСОЧ), сточных вод с целью выявления циркуляции его возбудителя среди населения и во внешнесредовом резервуаре.

Материал и методы

Для выполнения исследований использовали биологический материал: сыворотки крови и пробы фекалий, полученные от пациентов с признаками инфекционного поражения печени из учреждений здравоохранения Республики Беларусь. Всего методом ИФА было проанализировано 169 сывороток, методом ПЦР — 195 проб биологического материала (149 сывороток, 46 проб фекалий) от 142 пациентов и 110 проб с объектов окружающей среды, в том числе смывов с ОСОЧ (n=29) инфекционных отделений в учреждениях здравоохранения (стены, кушетки, ручки дверей, кровати, тумбочки и др.) и предприятий пищевой промышленности (столы, ножи, разделочные доски, оборудование и др.). Методом ПЦР также проанализированы пробы сточных вод (n=59) и готовая продукция мясо-молочной промышленности (n=22).

Серологические исследования проводили с применением коммерческих ИФА-тест-систем «ВектоГепЕ-IgM» и «ВектоГепЕ-IgG» («Вектор-Бест», Россия).

Молекулярно-биологические исследования осуществляли методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с использованием разработанного комплекта праймеров и зонда для выявления РНК вируса гепатита Е. Данные

результаты исследований подтверждены при использовании коммерческой ПЦР-тест-системы RealStarHEVRT-PCRKit 2.0 (Altona, Германия).

Результаты и обсуждение

Для проведения серологических исследований сформированы 4 группы пациентов:

1-я — реципиенты почечного аллографта с признаками инфекционного поражения печени, не позволявшими исключить ВГЕ (n=45);

2-я — женщины с патологией беременности (n=44);

3-я — пациенты с повышенными показателями трансаминаз неустановленной этиологии (n=27);

4-я — доноры крови (n=53).

По результатам серологического исследования сывороток пациентов всех 4 групп (n=169) положительными на IgM оказались 3,6% (n=6), в том числе 0,6% (n=1) — в 4-й группе; 1,8% (n=3) — во 2-й; 1,2% (n=2) — в 1-й. Частота обнаружения IgG в этих сыворотках была несколько выше — 6,5% (n=11). При этом 3% (n=5) составили пробы пациенток 2-й группы; 1,2% (n=2) — 1-й; 1,2% (n=2) — 4-й 1,2% (n=2) — 3-й. У 3% (n=5) пациентов выявлены оба класса иммуноглобулинов (IgM и IgG), из них у 1,8% — в 1-й группе; у 1,2% — во 2-й (рисунок).

Во 2-й группе положительными на IgM к вирусу ГЕ было 4,5% пациенток, на IgG — 1,4%, что согласуется с ранее полученными данными других исследователей [13].

Пациенты, которым проводили генодиагностические исследования в отношении ВГЕ методом ПЦР, были разделены на 3 группы:

1-я — реципиенты почечного аллографта с признаками инфекционного поражения печени, не позволявшими исключить ВГЕ (n=57);

2-я — женщины с патологией беременности (n=44);

3-я — пациенты с повышенными показателями трансаминаз неустановленной этиологии (n=41).

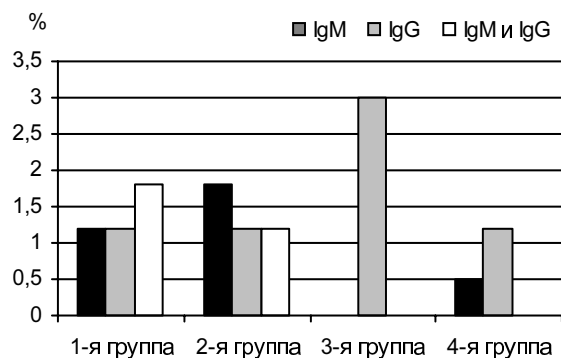
Из всех исследованных проб биологического материала положительными оказались 3% (n=6), из них 2,5% (n=5) составили сыворотки крови, 0,5% (n=1) — фекалии.

У пациентов 2-й и 3-й групп РНК ВГЕ не была обнаружена, тогда как у реципиентов почечного аллографта частота ее выявления составила 5,3%. При исследовании сывороток крови пациентов этой группы (n=68) генетический маркер ВГЕ был выявлен в 3,4% проб, а при исследовании фекалий (n=40) — в 2,5% (n=1) проб.

Особого внимания заслуживает зарегистрированный в ходе настоящего исследования случай острого ВГЕ, наблюдаемый у реципиентки почечного аллографта спустя 2 года 8 мес после трансплантации на фоне применяемой иммуносупрессивной терапии. В результате оперативно проведенного серологического и молекулярно-генетического исследования биологического материала данной пациентке удалось быстро установить корректный диагноз — острый ВГЕ, что явилось основанием для ее госпитализации в специализированное медицинское учреждение с назначением адекватного лечения и достижением благоприятного исхода.

Проведенные санитарно-вирусологические исследования смывов с ОСОЧ (n=29), проб сточных вод (n=59) и ПП (n=22) на предмет выявления вируса ГЕ методом ПЦР оказались отрицательными.

Таким образом, полученные в настоящей работе данные подтвердили наличие активной циркуляции вируса ГЕ среди населения нашей страны. Об этом свидетельствуют положительные результаты серо- и генодиагностических исследований биологического материала пациентов, относящихся к так называемым группам повышенного риска развития ВГЕ. На это указывает также обнаружение серологических маркеров данной инфекции у доноров крови. Хотя в ходе проведенных пилотных санитарно-вирусологических исследований на ограниченном количестве образцов (смывов с ОСОЧ, сточных вод, ПП) вирус ГЕ не был выявлен, исключить пищевой и/или контактно-бытовой пути



Результаты выявления антител к вирусу ГЕ в сыворотках крови пациентов групп исследования

передачи ВГЕ представляется преждевременным. Для установления реально действующих на территории Республики Беларусь механизмов и ведущих факторов передачи инфекции, определения ее вклада в структуру инфекционных гепатитов и изучения особенностей циркуляции возбудителя в пространстве и времени необходимы дальнейшие системные и более масштабные исследования на уровне популяции человека и внешнесредового резервуара.

Контактная информация:

Амвросьева Тамара Васильева — д. м. н., профессор, зав. лабораторией инфекций с природным резервуаром. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

Ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 265-08-97.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. В. А.

Сбор и обработка материала: Ю. Б. К., Е. П. К.

Статистическая обработка данных: Л. Б. П.

Написание текста: Ю. Б. К.

Редактирование: А. А. Д., Л. В. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Быстрова Т. Н., Полянина А. В., Княгина О. Н. Характеристика гепатит Е-инфекции на территории с умеренным климатом. *Медицинский альманах*. 2010; 2(11): 236—9. [Bystrova T. N., Polyanina A. V., Knyagina O. N. Hepatitis E infection characteristics on the territory with moderate climate. *Meditsinsky almanakh*. 2010; 2(11): 236—9. (in Russian)]
2. Зубкин М. Л., Семенов Т. А., Селькова Е. П. и др. Гепатит Е: новая проблема в трансплантологии? *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; XIV (№ 4): 103—14. [Zubkin M. L., Semenenko T. A., Selkova E. P. i dr. Hepatitis E: a new problem in transplantology? *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2012; 14(4): 103—14. (in Russian)]
3. Haagsma E. B., van den Berg A. P., Porte R. J. et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2008; 14: 547.
4. Kamar N., Mansuy J. M., Cointault O. et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am. J. Transplant*. 2008; 8: 1744.
5. Gerolami R., Moal V., Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358: 859.
6. Nimgaonkar I., Ding Q. et al. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatology* 2017; 15(2); 96—110.
7. Полянина А. В., Быстрова Т. В. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатит А- и гепатит Е-инфекции на территории умеренного климата. *Медицинский альманах*. 2011; 4(17): 29—31. [Polyanina A. V., Bystrova T. V. Comparative characteristics of hepatitis E and hepatitis A infections on the territory with moderate climate. *Meditsinsky almanakh*. 2011; 4 (17): 29—31. (in Russian)]
8. Kamar N., Dalton H. R., Abravanel F. Izopet. Hepatitis E virus infection. *J. Clin. Microbiol. Rev*. 2014; 27(1): 38—116.
9. Ricci A., Allende A., Bolton D. et al. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a foodborne pathogen. *EFSA J*. 2017; 15(7); 1—5.
10. Жаворонок С. В., Давыдов В. В., Арабей А. А. и др. Выявление РНК вируса гепатита Е методом гнездовой полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. *Молекулярная диагностика*. 2018; 287—90. [Zhavoronok S. V., Davydov V. V., Arabey A. A. i dr. Hepatitis E virus RNA detection by nested PCR with reverse transcription. *Molekulyarnaya diagnostika*. 2018; 287—90. (in Russian)]
11. Амвросьева Т. В., Колтунова Ю.Б., Кишкурно Е.П. и др. Серостатус пациентов из групп риска в отношении вирусного гепатита Е в Республике Беларусь. *Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. Минск: РНМБ; 2018. Вып. 11: 53—6. [Amvrosieva T. V., Koltunova Yu. B., Kishkurno E. P. i dr. Serostatus of patients from viral hepatitis E risk groups in the Republic of Belarus. *Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka*. Minsk; 2018. 11: 53—6. (in Russian)]*
12. Жаворонок С. В., Яговдик-Тележная Е. Н., Михайлов М. М. и др. Острый автохтонный гепатит Е в Республике Беларусь. *Медицинский журнал*. 2017; 2: 132—4. [Zhavoronok S. V., Yagovdik-Telezhnaya A. N., Mikhailov M. M. et al. Acute autochthonic hepatitis E in Republic of Belarus. *Meditsinskiy zhurnal*. 2017. 2: 132—4. (in Russian)]
13. Зновец Т. В., Жаворонок С. В., Барановская Е. И., Арабей А. А. Гепатит Е у беременных с патологией печени в Республике Беларусь. *Здравоохранение*. 2016; 5: 9—15. [Znovets T.V., Zhavoronok S.V., Baranovskaya E.I., Arabey A. A. Hepatitis E in pregnant women with liver disease in the Republic of Belarus. *Zdravookhranenie*. 2016; 5: 9—15. (in Russian)]
14. Жаворонок С. В., Доценко М. Л., Ракович С. В. и др. Вирусный гепатит Е: современное состояние проблемы. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2018; 1: 14—21. [Zhavoronok S. V., Dotsenko M. L., Rakovich S. V. et al. Viral hepatitis E: Current state of the problem. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2018; 1: 14—21. (in Russian)]

Поступила 30.08.2019.

Принята к печати 25.10.2019.

¹А. А. ГАВРУСЕВ, ²Л. В. РУБАНИК, ¹А. В. СТРОЦКИЙ, ²Н. Н. ПОЛЕЩУК

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В СЕКРЕТЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,²РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Определить частоту выявления вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в секрете предстательной железы (СПЖ) у пациентов, обследованных по поводу воспалительных заболеваний половых органов.

Материал и методы. Проведено обследование 110 мужчин с заболеваниями половых органов и сопутствующей патологией. Наличие ВПЧ ВКР выявлено методом ПЦР в СПЖ пациентов.

Результаты. Из 110 пациентов ВПЧ ВКР обнаружен у 32 (29,1%). У 77 (70,0%) обследуемых диагностированы различные заболевания, в том числе хронический простатит, реактивный артрит, бесплодие. Из них воспалительные заболевания диагностированы у 40 (51,9%), невоспалительные — у 37 (48,1%) пациентов. При воспалительных заболеваниях и бесплодии ВПЧ ВКР выявлялись достоверно чаще (60,0%), чем при невоспалительных (21,6%; $p=0,0004$).

Заключение. Высокая частота выявления ВПЧ-инфекции у мужчин при воспалительных заболеваниях половых органов и бесплодии требует дальнейшего изучения и разработки методов консервативного лечения.

Ключевые слова: вирусы папилломы человека, хронический простатит, бесплодие.

Objective. To determine the prevalence of high oncogenic-risk human papillomavirus (HPV) in the prostate secretion (EPS) expressed from patients examined for genital organs inflammatory and associated diseases.

Materials and methods. Totally, 110 men with genital diseases and comorbidities were examined. The high-risk HPV DNA presence in the patients' EPS was detected by PCR.

Results. High-risk HPV in EPS was detected in 32 (29.1%) of 110 men. Various diseases were diagnosed in 77 (70.0%) patients including chronic prostatitis, reactive arthritis, sterility. Of these, inflammatory diseases were diagnosed in 40 (51.9%) persons and non-inflammatory — in 37 (48.1%) patients. In cases of inflammatory diseases and sterility, HPV was detected reliably more frequently (60.0%) than in cases of non-inflammatory diseases (21.6%, $p=0.0004$).

Conclusion. The HPV infection prevalence in men with genital organs inflammatory diseases and sterility requires further studies and new conservative methods of treatment development.

Key words: human papilloma viruses, chronic prostatitis, sterility.

HEALTHCARE. 2019; 12: 14—17.

PREVALENCE OF IDENTIFYING HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN PROSTATE SECRETION

A. A. Gavrusev, L. V. Rubanik, A. V. Strotsky, N. N. Poleshchuk

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), является одним из наиболее распространенных во всем мире заболеваний, передаваемых половым путем. Повышенный интерес к данной инфекции обусловлен тем, что типы ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР) могут быть причиной генитальных бородавок, тогда как персистирующая инфекция, вызванная типами ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), а именно: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, — связана с раком аногенитальной области и опухолями других локализаций.

Данные о распространенности папилломавирусной инфекции у мужчин значительно различаются в зависимости от выбранного для исследования биологического материала (моча, отделяемое уретры, секрет предстательной железы (СПЖ), эякулят), изученных групп населения и методов, используемых для обнаружения ВПЧ.

По разным литературным источникам распространенность ВПЧ у мужчин колеблется от 7 до 45% [1]. Исследования эпидемиологии инфекции, вызванной ВПЧ у мужчин, важны не только для понимания заболевания, изучения путей его передачи, но и разработки оптимального лечения и профилактики, в том числе использования вакцин против папилломавирусной инфекции.

Целью исследования являлось определение частоты выявления ВПЧ ВКР в СПЖ у пациентов, обследованных по поводу воспалительных заболеваний половых органов.

Материал и методы

В период с 2013 по 2017 г. на клинических базах Белорусского государственного медицинского университета и Республиканского центра реабилитации и бальнеолечения на наличие ВПЧ ВКР и воспалительных заболеваний

половых органов обследовано 110 мужчин. У всех пациентов получено информированное согласие на обследование. Был также проведен анализ анамнестических данных каждого пациента и результатов амбулаторного обследования (медицинской карты пациента). Материалом для этого исследования являлись: результаты УЗИ предстательной железы, микроскопического исследования мазка из уретры, СПЖ, спермограмма, заключения врачей-специалистов (гинеколога, ревматолога, уролога).

Диагноз уретропростатита устанавливали или подтверждали по наличию клинических проявлений (боль, расстройства мочеиспускания), выявлению большого количества лейкоцитов в СПЖ и мазке из уретры (более 30 скоплений в поле зрения микроскопа при увеличении 400 в СПЖ и более 5 в мазке при увеличении 900), по изменениям структуры железы (неоднородность паренхимы, кальцинаты, участки фиброза) на основании данных УЗИ, результатам бактериологического исследования.

Диагноз хронического абактериального простатита, или невоспалительного синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) (классификация НИЗ США), устанавливали в случаях нормального количества лейкоцитов в СПЖ (до 30 и отсутствия их скоплений в поле зрения). Для выявления ВПЧ проводили обследование СПЖ у всех пациентов методом ПЦР (диагностический набор «Амплисенс» производства Российской Федерации). СПЖ забирали методом массажа простаты после мочеиспускания с целью минимизации риска контаминации микрофлорой уретры исследуемого материала. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических методов статистического анализа и программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных определил характеристику обследуемого контингента пациентов. Средний возраст — 32,9 года. Из всех 110 пациентов диагноз хронического уретропростатита (ХУП) имели в анамнезе 67 (60,9%) человек. По поводу мужского бесплодия обследовано 14 (12,7%) пациентов. По рекомендации ревматолога на обследование к урологу направлены 11 (10,0%) человек с диагнозом реактивного артрита (РА). Причиной обследования 25 (22,7%) пациентов являлось наличие у партнерши воспа-

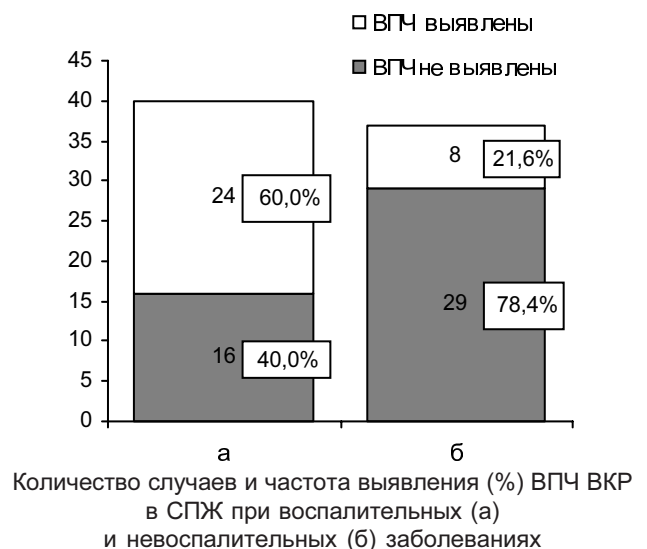
лительных заболеваний женских половых органов или патология беременности в анамнезе. Жалоб на приеме у врача не предъявляли 36 (32,7%) мужчин. Генитальные бородавки (кондиломы) при осмотре не найдены ни у одного пациента.

В результате проведенного исследования из 110 пациентов ВПЧ ВКР выявлены у 32 (29,1%). У 33 (30,0%) пациентов урологическая патология и сопутствующие заболевания не диагностированы и папилломавирус в СПЖ не выделен. Таких пациентов исключили из исследования.

Из 77 пациентов с различными заболеваниями у 67 (87,0%) диагностирован хронический простатит, из них у 40 (59,7%) определена категория простатита с признаками воспаления, а у 27 (40,3%) — простатит без признаков воспаления (ХП/СХТБ). У 10 (13,0%) пациентов, не предъявлявших жалобы при обследовании, выявлен бессимптомный простатит. Доля пациентов с мужским бесплодием составила 18,2% (14 человек), с РА — 14,3% (11 пациентов). Таким образом, ВПЧ ВКР выделен у 32 (41,5%) пациентов с патологией половых органов и сопутствующими заболеваниями.

Результаты обследования позволили объединить всех пациентов в две группы: с воспалительными (40 пациентов) и с невоспалительными (37 пациентов) заболеваниями половых органов. С целью установления зависимости между воспалительной патологией и выявлением ВПЧ ВКР проведен сравнительный анализ результатов обследования указанных групп пациентов (рисунок).

Статистический анализ с применением непараметрического метода корреляции Спирмена подтвердил наше предположение о том, что



частота выявления ВПЧ ВКР достоверно выше при воспалительных заболеваниях по сравнению с частотой выявления этих вирусов при невоспалительных заболеваниях ($p=0,0004$). Результаты исследования показали также, что из 14 пациентов с бесплодием у 11 (78,6%) выявлен ВПЧ ВКР и только в 3 случаях папилломавирус не обнаружен. РА также чаще выявлялись у пациентов с воспалением простаты и ВПЧ, однако ограниченное число наблюдений не позволяет провести статистический анализ.

Таким образом, у пациентов с выявленной ВПЧ-инфекцией статистически значимо чаще наблюдались такие урологические заболевания, как воспаление простаты (ХУП) и мужское бесплодие. Отсутствие жалоб, наоборот, было характерно для пациентов без папилломавирусной инфекции половых органов.

Большинство исследований ВПЧ-инфекции проведены в связи с ролью вируса папилломы в развитии рака шейки матки. Разработаны и внедрены в практику рекомендации по обследованию и вакцинации женщин против данной инфекции. Причины развития рака предстательной железы, а также воспаления ткани простаты, которое может являться предиктором рака, остаются спорными. Вопрос о роли ВПЧ в патологии предстательной железы, несмотря на проведенные в мире исследования, остается открытым. Хотя до настоящего времени нет рекомендаций по обследованию мужчин на папилломавирусную инфекцию, исследования по этой теме становятся актуальными, а количество публикаций увеличивается каждый год. Так, например, в ФРГ в конце 2018 г. была проведена неделя бесплатного определения ВПЧ и вакцинации против ВПЧ у мальчиков 14—20 лет.

У мужчин, инфицированных ВПЧ, вирус можно обнаружить не только в анальной области, мочеиспускательном канале, на мошонке, половом члене, но и в репродуктивной системе (яички, семявыносящие протоки, простата) [2]. На основе результатов ПЦР в нескольких исследованиях было показано, что мужской мочеполовой тракт может являться резервуаром для персистенции ВПЧ [3].

R. Bartoletti и соавт., проведя обследования по методу Миарса и Стамея пациентов с симптомами простатита (группа А) и без симптомов, но половые партнерши которых имели хламидийную инфекцию (группа Б), выявили более высокую распространенность ВПЧ ВКР в груп-

пе А по сравнению с пациентами группы Б. Кроме того, авторы отметили статистически значимую разницу в выявлении ВПЧ между VB1 (1-я порция мочи), VB2 (2-я порция мочи) и VB3 (порция мочи после массажа простаты). Однако в данную работу не включены результаты исследования СПЖ из-за ограниченного числа собранных образцов [4].

Лишь единичные исследования посвящены изучению частоты выявления ВПЧ в СПЖ. Было установлено, что частота выявления ВПЧ в секрете простаты превышает частоту выявления этих вирусов в уретре (32,6 и 25,9% соответственно). Авторы считают, что ВПЧ попадает в образцы СПЖ не из эпителия уретры, аргументируя это тем, что в 21,9% случаев тестирование СПЖ давало положительный результат, а эпителия уретры — отрицательный. Кроме того, не всегда у пациентов с положительным статусом тип ВПЧ в предстательной железе и уретре был идентичным [5].

Несмотря на минимальный риск попадания ВПЧ из уретры в СПЖ при заборе материала (забор проводился после мочеиспускания), вероятность контаминации секрета простаты микрофлорой уретры все же остается. Этот вопрос полностью решается при исследовании участков ткани простаты или биоптатов органа. О наличии патогенных микроорганизмов в ткани простаты убедительно свидетельствуют результаты итальянских исследователей, полученные еще в 2002 г. Они провели гистологическое исследование материала, взятого методом транс-перинеальной аспирационной биопсии простаты у 56 пациентов с абактериальным простатитом, при этом исследование по методу Миарса и Стамея не выявило патогенных бактерий. В 56% случаев ученые идентифицировали аэробную микрофлору, в 23% — анаэробную, в 34% — хламидийную, причем в половине случаев инфекция была ассоциированной [6]. В настоящее время нами ведутся исследования по выявлению ВПЧ в биоптатах ткани простаты у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом.

Результаты недавнего исследования показали, что предстательная железа пациентов с воспалительными заболеваниями половых органов и папилломавирусной инфекцией имеет характерные особенности, которые выявляются при УЗИ: фибросклеротические изменения в периуретральной области предстательной

железы, преобладание простатовезикулита и эпидидимита. Данные изменения отличались от ультразвуковой картины простаты у пациентов с инфекциями микробного генеза, в том числе хламидийного [7].

В нашем исследовании пациентам проведено трансабдоминальное УЗИ предстательной железы, при котором в случаях простатита визуализированы фиброзно-склеротические изменения в паренхиме простаты, а также кальцинаты 1—2 мм в диаметре. Однако мы не отмечали достоверных различий в особенностях ультразвуковой картины простатита при наличии ВПЧ и отсутствии папилломавирусной инфекции. Возможно, применение более точного трансректального УЗИ с доплерографией позволит выявить особенности хронического воспаления простаты при ВПЧ-инфекции.

S. La Vignera и соавт. сообщили о высокой (28,8%) частоте выявления ВПЧ в сперме пациентов с воспалительными заболеваниями половых органов и патоспермией [8]. Применение метода флюоресцентной гибридизации *in situ* позволило выявить присутствие ДНК ВПЧ в головках сперматозоидов инфицированных ВПЧ мужчин [9]. В другом исследовании выявлено преобладание лейкоцитоспермии и снижение подвижности сперматозоидов у пациентов с ВПЧ [7].

По результатам наших исследований у пациентов с ВПЧ-инфекцией достоверно чаще выявлялось мужское бесплодие, чем в случаях отсутствия ВПЧ в СГЖ. Кроме того, при папилломавирусной инфекции имелись характерные изменения в спермограмме. Наблюдались явления астенотератозооспермии у пациентов с бесплодием, у которых не было выявлено никакой другой инфекции, кроме ВПЧ. Полученные данные требуют дальнейшего накопления и статистической обработки.

Лечение клинических проявлений ВПЧ-инфекции в виде остроконечных кондилом, папиллом кожи заключается в хирургическом иссечении или электрокоагуляции патологических образований. При отсутствии клинических проявлений консервативное лечение ВПЧ-инфекции у мужчин не разработано. Полученные результаты исследований частоты выявления ВПЧ при воспалительных заболеваниях мужских половых органов требуют дальнейшего изучения, а ВПЧ-инфекция у мужчин — обоснования необходимости и разработки методов консервативного лечения, в том числе их вакцинации.

Выводы

1. Из всех пациентов, обследованных на наличие ВПЧ-инфекции, папилломавирусы ВКР в секрете простаты обнаружены в 29,1% случаев. При патологии половых органов ВПЧ ВКР выявлены в 41,5% случаев.

2. При воспалительных заболеваниях мужских половых органов ВПЧ ВКР отмечались достоверно чаще (60,0%), чем при невоспалительных заболеваниях (21,6% случаев).

3. ВПЧ-инфекция у мужчин требует дальнейшего изучения и разработки методов консервативного лечения.

Контактная информация:

Гаврусев Андрей Александрович — к. м. н., ассистент кафедры урологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 208-63-59.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. А. Г., А. В. С., Н. Н. П. Сбор информации и обработка: А. А. Г., Л. В. Р. Написание текста: А. А. Г. Редактирование текста: А. В. С., Н. Н. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Repp K. K., Nielson C. M., Fu R. et al. Male human papillomavirus prevalence and association with condom use in Brazil, Mexico, and the United States. *J. Infect. Dis.* 2012; 205(8): 1287—93.
2. Dunne E. F., Nielson C. M., Stone K. M. et al. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J. Infect. Dis.* 2006; 194(8): 1044—57.
3. Tachezy R., Hrbacek J., Heracek J. et al. HPV persistence and its oncogenic role in prostate tumors. *J. Med. Virol.* 2012; 84(10): 1636—45.
4. Bartoletti R., Cai T., Meliani E. et al. Human papillomavirus infection is not related with prostatitis-related symptoms: results from a case control study. *Int. Braz. J. Urol.* 2014; 40(2): 247—56.
5. Smelov V., Eklund C., Bzhalava D. et al. Expressed prostate secretions in the study of human papillomavirus epidemiology in the male. *PLoS One.* 2013; 8(6): 625—30.
6. Guercini F., Mazzoli S., Pajoncini C. et al. Does bacterial prostatitis really exist? *Eur. Urol.* 2002; Suppl. 1 (1): 177.
7. Condorelli R. A., Vicari E., Mongioi L. M. et al. Human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection: usefulness of the ultrasound evaluation. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 9174609.
8. La Vignera S., Vicari E., Condorelli R. A. et al. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection. *Reprod. BioMed. Online.* 2015; 30(4): 385—91.
9. Foresta C., Garolla A., Zuccarello D. et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil. Steril.* 2010; 93(3): 802—6.

Поступила 11.06.2019.

Принята к печати 27.09.2019.



Г. В. ВАШКЕВИЧ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Сравнить результаты доказательных исследований эффективности дорзоламида (2% раствор) и бринзоламида (1% суспензия).

Материал и методы. Проанализированы публикации, доступные через поисковую базу Google Scholar по ключевым словам *brinzolamide* и *dorzolamide*. Из анализа исключены публикации с малым количеством наблюдений; в которых не уточнялся дизайн исследования; посвященные исследованию свойств фиксированных комбинаций; в которых сравнивался эффект какого-либо из упомянутых ингибиторов карбоангидразы с препаратами других групп.

Результаты. В обзор вошло 11 публикаций с высокой доказательностью. Их анализ показал, что бринзоламид и дорзоламид имеют сходные показатели эффективности, однако влияние на гемодинамику орбиты в большей степени выражено у дорзоламида: при его применении риск прогрессирования глаукомы снижается в 2 раза, при этом он вызывает больший дискомфорт при использовании, чем бринзоламид.

Заключение. Дорзоламид и бринзоламид являются сходными по эффективности, взаимозаменяемыми лекарственными средствами, каждое из которых имеет как преимущества, так и недостатки. Учитывая, что многие из крупных исследований по свойствам ингибиторов карбоангидразы для местного применения спонсируются производителями оригинальных препаратов, все преимущества и недостатки стоит оценивать критически.

Ключевые слова: дорзоламид, бринзоламид, ингибиторы карбоангидразы, глаукома.

Objective. The aim of this review was to compare the dorzolamide 2% and brinzolamide 1% efficiencies basing on published evidence-based research data.

Materials and methods. The review included an analysis of publications available through the Google Scholar search database for the keywords *brinzolamide* and *dorzolamide*. The publications with a small number of observations, the publications with unspecified study designs, the publications about the properties of fixed combinations, and the publications comparing effects of any of the above mentioned carbonic anhydrase inhibitors with other groups were excluded.

Results. The review included 11 publications with high evidence. The analysis showed similar efficacies of brinzolamide and dorzolamide. However, the effect on the orbit hemodynamics was more pronounced in dorzolamide than in brinzolamide and the risk of glaucoma progression was two times less than that with brinzolamide. On the other hand, dorzolamide caused greater discomfort than brinzolamide during its administration.

Conclusion. Dorzolamide and brinzolamide are interchangeable drugs that have similar efficacies and each of them has both advantages and disadvantages expressed in the side effects incidence, severity, and duration, differences in effectiveness depending on the dosage regimen, and differences in the effect on orbital hemodynamics. Taking into account that many of the major studies of the topical carbonic anhydrase inhibitors properties are sponsored by the original drug manufacturers all of the above advantages and disadvantages should be evaluated critically.

Key words: dorzolamide, brinzolamide, carbonic anhydrase inhibitors, glaucoma.

HEALTHCARE. 2019; 12: 18—25.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF CARBOANHYDRASE INHIBITORS FOR LOCAL APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY

G. V. Vashkevich

Ингибиторы карбоангидразы для местного применения в форме глазных капель используются в офтальмологии для лечения открытоугольной глаукомы и офтальмогипертензии [1, 2]. Механизм их действия основан на подавлении активности карбоангидразы цилиарного тела и снижении секреции водянистой влаги за счет уменьшения образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта ионов

натрия и жидкости. В итоге уменьшение секреции влаги приводит к снижению внутриглазного давления (ВГД) и уменьшению риска повреждения зрительного нерва при глаукоме. Глазные капли дорзоламида выпускаются в виде 2% раствора, бринзоламида — 1% суспензии.

Согласно 4-му изданию Европейского глаукомного руководства [3], дорзоламид применяется в офтальмологии с 1994 г., то есть на 6 лет

дольше, чем бринзоламид. Однако в Республике Беларусь первым из ингибиторов карбоангидразы для местного применения был зарегистрирован бринзоламид, оригинальное лекарственное средство «Азопт» (компания «Алкон»). Дорзоламид впервые был зарегистрирован в Республике Беларусь только в 2014 г. как генерическое лекарственное средство, спустя 20 лет с момента выхода на рынок оригинальных капель. Таким образом, к моменту его регистрации у офтальмологов республики был более чем 10-летний опыт применения глазных капель бринзоламида и не было опыта использования дорзоламида.

В настоящее время глазные капли дорзоламида (2% раствор) и бринзоламида (1% суспензия) содержатся в Республиканском формуляре лекарственных средств (установлен постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03.04.2018 № 33) и в перечне основных лекарственных средств (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007 № 65). Оба лекарственных средства включены в новую редакцию клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний органа зрения — в раздел, касающийся лечения глаукомы. Однако в практической работе врачей на данный момент существует стереотип преимущественного использования бринзоламида, связанный, вероятно, с длительным опытом его применения. В связи с этим необходимо изучить преимущества и недостатки каждого из препаратов и понять, какую роль следует отводить каждому из них в лечении глаукомы.

Целью данного обзора литературы стало сравнение результатов доказательных исследований глазных капель дорзоламида и бринзоламида, опубликованных в доступной медицинской периодике, и выявление преимуществ и недостатков каждого из этих лекарственных средств.

Проанализированы зарубежные публикации, доступные через поисковую базу Google Scholar. Поиск статей проводился по ключевым словам *brinzolamide* и *dorzolamide*. Всего было выявлено около 2860 публикаций, соответствующих этим условиям. В итоге в обзор включены 11 статей, в которых сравниваются дорзоламид и бринзоламид, с высоким уровнем доказательности: основанные на результатах рандомизи-

рованных, в том числе мультицентровых исследований, а также крупных европейских фармакоэкономических исследований и данных метаанализа существующих статей. Из обзора исключены публикации с малым количеством наблюдений; отсутствием рандомизации; в которых не приведен дизайн исследования; по исследованию свойств фиксированных комбинаций; касающиеся свойств одного из препаратов; в которых проводилось сравнение эффекта какого-либо из упомянутых ингибиторов карбоангидразы с препаратом из других групп.

Часть сравнительных публикаций касалась уровня дискомфорта, который вызывает применение глазных капель. Результаты проведения двух независимых проспективных мультицентровых двойных слепых параллельных исследований, в которых пациентов делили на две группы — получавшие рандомизированно в течение 1 нед бринзоламид или дорзоламид — показали, что бринзоламид вызывает в целом меньший уровень дискомфорта, чем дорзоламид (жжение и ощущение инородного тела) [4]. Однако данные исследования проводились при поддержке компании «Алкон», производителя оригинального бринзоламида, поэтому отражают в некоторой степени зависимое мнение.

Состав групп пациентов в исследованиях был достоверно сходным по расе, полу, цвету радужки и среднему возрасту. В первом исследовании ($n=104$) не отмечали никаких признаков глазного дискомфорта 71,2% участников, применявших бринзоламид, и 19,6% пациентов, применявших дорзоламид; во втором исследовании ($n=109$) — соответственно 81,3 и 17,0%.

В обоих исследованиях среди пациентов, использовавших дорзоламид, больший процент ощущали слабый, умеренный, значительный или очень значительный окулярный дискомфорт по сравнению с участниками, применявшими бринзоламид, у которых дискомфорт наблюдался реже и в большинстве случаев был слабо выражен.

В то же время оба исследования показали статистически значимое различие частоты побочных эффектов. Так, в первом исследовании затуманивание зрения отмечали 20,0% человек, применявших бринзоламид, и только 3,7% пациентов, применявших дорзоламид; во втором исследовании — 25,0 и 3,8% соответственно.

Отмечались и другие побочные эффекты, среди которых наиболее частыми были: ощущение инородного тела (6,5% среди участников, использовавших бринзоламид), гиперемия (4,7% среди пациентов, применявших дорзоламид), изменение вкусовых ощущений (12,1% у пациентов, применявших бринзоламид, 8,5% — у применявших дорзоламид).

Несколько лет спустя нидерландская компания «Мерк Шарп и Доум Б.В.», производитель оригинальных глазных капель дорзоламида, провела собственное рандомизированное двойное слепое трехцентровое исследование уровня дискомфорта при инстилляциях дорзоламида, бринзоламида и плацебо, который оценивался при первичном назначении в течение 3 сут и при хроническом применении капель. Это исследование подтвердило, что пациенты действительно испытывают более сильные болезненные ощущения при инстилляциях дорзоламида, чем при использовании бринзоламида и плацебо, но при хроническом применении капель неприятные ощущения уменьшаются и обычно характеризуются как умеренно выраженные [5].

Исследование снижения ВГД относительно базового уровня у 41 добровольца (все испытуемые не имели в анамнезе глаукому или другие глазные заболевания, хирургическое лечение глазной патологии, а также кардиоваскулярные заболевания или опыт применения симпатических средств) показало, что бринзоламид и дорзоламид имеют достоверно сходный гипотензивный эффект, но различаются местными побочными эффектами. При инстилляциях дорзоламида преобладают болезненные ощущения, а при использовании бринзоламида — затуманивание зрения [6]. Так, при применении дорзоламида болезненные ощущения наблюдались в 21,9% случаев; ощущение дискомфорта — в 14,6%; слезотечение — в 2,4%; затуманивание зрения — в 2,4% случаев. При применении бринзоламида затуманивание зрения отмечалось в 17,1% случаев; дискомфорт — в 7,3%; болезненные ощущения — в 4,9%; ощущение инородного тела — в 4,9%; слезотечение — в 2,4%; сухость в глазу — в 2,4% случаев. Данное исследование носило характер двойного слепого, когда ни пациент, ни непосредственный исследователь не знает, какой именно препарат вводится, и не спонсировалось фармацевтическими компаниями-

разработчиками оригинальных лекарственных средств. Оба препарата назначали трижды в течение суток (08:00, 16:00, 23:00), внутриглазное давление при этом измеряли в 10:00 дважды, во внимание принимали средние значения. Измерения проводили на 3-й, 7-й и 14-й дни применения глазных капель. Для дорзоламида базовое давление составляло $15,3 \pm 2,9$ мм рт. ст.; на 3-й день — $13,6 \pm 1,7$; на 7-й — $12,9 \pm 2,2$; на 14-й — $12,8 \pm 2,1$. Для бринзоламида — $15,0 \pm 2,5$; $13,2 \pm 1,8$; $12,4 \pm 1,6$ и $12,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. соответственно.

Проведенный R. Van der Valk и соавт. метаанализ публикаций результатов 28 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (6953 пациентов) эффективности восьми групп антиглаукомных препаратов выявил, что дорзоламид и бринзоламид снижают ВГД на одинаковую величину от исходного уровня. Уменьшение ВГД происходит в среднем на 17 (от 19 до 15) мм рт. ст., причем его снижение от базового уровня до пикового более выражено у дорзоламида [7]. Согласно данным этого же метаанализа, дорзоламид и бринзоламид имеют самый маленький процент снижения ВГД от исходного среди всех антиглаукомных препаратов, включенных в анализ. Это отражено также в 4-м издании Европейского глаукомного руководства [3], где ингибиторы карбоангидразы представлены как самые слабые препараты среди средств первой линии для лечения глаукомы [8]. Поэтому ингибиторы карбоангидразы целесообразнее использовать не в качестве средства монотерапии, а как второй препарат при недостаточной эффективности простагландинов, бета-адреноблокаторов или альфа-адреномиметиков.

В рандомизированном исследовании 24-часовой эффективности комбинации бринзоламида (2 раза в день) и дорзоламида (2 и 3 раза в день) с латанопростом в течение 4 нед [9] все три варианта применения ингибиторов карбоангидразы показали сходную эффективность в отношении дополнительного снижения ВГД при комбинированной терапии в течение суток.

Наибольшее снижение уровня ВГД наблюдалось среди пациентов, которые вводили дорзоламид трижды в день, наименьшая эффективность в ночное время зафиксирована у участников, получавших инстилляцию бринзоламида дважды в день, введение бринзоламида в дневное время дважды в день и дорзоламида

с двухкратным режимом дозирования влияло на офтальмотонус одинаково.

При применении дорзоламида отмечалось в 2 раза больше жалоб на дискомфорт и раздражение глаз, однако длительность симптомов раздражения при этом не превышала 3 мин, тогда как бринзоламид вызывал раздражение глаза, длящееся до 10 мин после инстилляции. Кроме того, применение бринзоламида вызывало длительное, до 20 мин, затуманивание зрения, в том числе в 2 случаях — тяжелое. Пациенты, применявшие бринзоламид, жаловались также на белые остатки препарата в уголках глаз и на ресницах.

В слепом рандомизированном исследовании риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы при комбинированной терапии выявлено, что при дополнительном назначении дорзоламида риск прогрессирования заболевания в 2 раза ниже, чем при назначении бринзоламида, что обусловлено их разным влиянием на гемодинамику в области орбиты [10]. В течение 60 мес 161 пациент с первичной открытоугольной глаукомой получал лечение 0,5% раствором тимолола, который назначался в сочетании с бринзоламидом или дорзоламидом дважды в день. Обнаружилось, что дорзоламид в сочетании с тимололом значительно улучшает показатели ретробульбарного кровотока в течение всего срока наблюдения. При этом и бринзоламид, и дорзоламид в сочетании с тимололом значительно снижают ВГД и повышают окулярное перфузионное давление [11]. Дорзоламид и бринзоламид в равной мере повышают насыщение кислородом ретинальных структур у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [12].

Экспериментальное исследование окулярной фармакокинетики, предпринятое при поддержке компании «Мерк», показало, что дорзоламид появляется в водянистой влаге спустя 30 мин после однократной инстилляции, тогда как бринзоламид — только спустя 45 мин. Содержание дорзоламида в водянистой влаге на пике в 1,8 раза превышает содержание бринзоламида. Оба препарата показывают избирательное распределение в склере, сетчатке и стекловидном теле при однократном применении. При этом концентрация лекарства значительно выше в передних отделах склеры, сетчатки и стекловидного тела, однако концентрация дорзоламида в тканях заднего отрезка глаза в несколько

раз превышает концентрацию бринзоламида. В плазме крови после однократной инстилляции оба препарата не выявляются.

При длительном применении концентрация обоих препаратов в роговице и конъюнктиве одинакова, однако уровень содержания дорзоламида в водянистой влаге в 1,4—3,2 раза выше, чем уровень содержания бринзоламида, в зависимости от длительности применения, а уровень содержания дорзоламида в плазме крови в 1,3—1,9 раза превышает таковой для бринзоламида. При длительном применении не выявляется избирательное распределение обоих препаратов в заднем отрезке, однако концентрация их в передних отделах склеры, сетчатки и стекловидного тела выше, как и при однократной инстилляцией. При этом концентрация дорзоламида в тканях заднего отрезка в целом выше, чем концентрация бринзоламида, а в задних отделах стекловидного тела и области зрительного нерва она значительно выше [13].

Фармакоэкономическое исследование, проведенное во Франции, Италии, Испании и Португалии, показало, что монотерапия бринзоламидом дважды или трижды в день так же эффективно снижает ВГД, как и монотерапия дорзоламидом трижды в день. Комбинированная терапия дорзоламидом и бринзоламидом в сочетании с тимололом также одинаково эффективна. Раздражение глаза при применении бринзоламида встречается реже, чем при применении дорзоламида, и количество пациентов, желающих сменить препарат по этой причине, среди принимающих дорзоламид в 1,28 раза выше, чем среди принимающих бринзоламид. Объем капли бринзоламида на 18,7% меньше, чем объем капли дорзоламида, что позволяет проводить лечение одним и тем же объемом содержимого флакона в случае применения бринзоламида на 7 дней дольше по сравнению с дорзоламидом и на 5 дней дольше, если бринзоламид назначается 3 раза в день. Если принять во внимание размер капли, то стоимость бринзоламида в указанных 4 странах ниже, чем стоимость дорзоламида. Таким образом, исследование показало, что бринзоламид имеет наиболее благоприятный профиль «цена — эффективность» для лечения пациентов с глаукомой [14]. Однако участие в данном исследовании компании «Алкон» может свидетельствовать о субъективной оценке полученных результатов.

С другой стороны, аналогичные данные получены в британском исследовании, в котором при оценке соотношения «цена — эффективность» при использовании бринзоламида учитывались случаи необходимости поменять лечение: в течение 1 года наблюдения изменить терапию потребовали 31% пациентов, применявших бринзоламид, и 45% пациентов, применявших дорзоламид. При этом причины замены лечения точно не известны (например, в данном исследовании пациенты, которым проводилось лазерное или хирургическое лечение, также рассматривались как пациенты, которым было изменено лечение). К тому же необходимо отметить, что средняя стоимость дорзола-

мида в Великобритании выше, чем стоимость бринзоламида [15]. К результатам данного исследования также стоит относиться критически, поскольку оно проведено при участии компании «Алкон».

За исключением «Азопта» (бринзоламид), оригинального лекарственного средства, прочие ингибиторы карбоангидразы для местного применения, зарегистрированные в Республике Беларусь, являются генериками, однако ни один из них на территории страны не производится. Из 7 генериков 5 препаратов являются упакованными белорусскими фармацевтическими предприятиями, но произведенными в Румынии, Турции, Греции или Бельгии (табл. 1).

Таблица 1

Ингибиторы карбоангидразы для местного применения, зарегистрированные в Республике Беларусь, согласно Государственному реестру лекарственных средств Республики Беларусь и сайту tabletka.by

Торговое наименование	Производитель	Заявитель	Срок действия	Цена, руб.
Дорзоламид				
Дорзомид, глазные капли, раствор, 20 мг/мл, 5 мл во флаконах 10 мл, генерик	Rafarm S.A., Греция, упаковано ТрайплФарм СООО, Республика Беларусь	ТрайплФарм СООО, Республика Беларусь	27.06.2022	Нет в аптеках
Дорзопт, глазные капли, раствор, 20 мг/мл, во флаконах 5 мл, генерик	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния	Бессрочно	Нет в аптеках
Дорзопт-ЛФ, глазные капли, раствор, 20 мг/мл, во флаконах 5 мл, генерик	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния, упаковано Лекфарм СООО, Республика Беларусь	Лекфарм СООО, Республика Беларусь	01.12.2019	6,99—8,75
Р-Дорза, глазные капли, раствор, 20 мг/мл, во флаконах 5 мл, генерик	Idol Ilac Dolum Sanayi ve Ticaret A.S., Турция/ Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие Реб-Фарма, Республика Беларусь	Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие Реб-Фарма, Республика Беларусь	16.07.2020	4,60—5,49
Бринзоламид				
Азопт, капли глазные, суспензия 10 мг/мл, во флаконах 5 мл	s.a. ALCON-COUVREUR n.v., Бельгия	Novartis Pharma AG, Швейцария	Бессрочно	13,21—16,31
Бринамид, капли глазные, суспензия 10 мг/мл	Lusomedicamenta Sociedade Tecnica Farmaceutica, S.A., Португалия, упаковано ТрайплФарм СООО, Республика Беларусь	ТрайплФарм СООО, Республика Беларусь	27.04.2021	15,65—15,65
Бринзопт, капли глазные, суспензия 10 мг/мл, во флаконах 5 мл	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния	25.03.2019	Нет в аптеках
	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния, упаковано Лекфарм СООО, Республика Беларусь		26.02.2020	15,74—15,90

В аптечной сети в наличии имеются 4 локализованных генерика и 1 оригинальный препарат. Минимальная стоимость дорзоламида в аптечной сети, согласно данным сайта tabletki.by, составляет 4,6 руб., минимальная стоимость бринзоламида (оригинальное лекарственное средство) — 13,21 руб. Средняя стоимость дорзоламида в аптечной сети Республики Беларусь составляет 6,675 руб., бринзоламида — 14,76 руб. Таким образом, результаты фармакоэкономических исследований применения ингибиторов карбоангидразы, проведенные в европейских странах, для Беларуси неприменимы. Стоимость бринзоламида в 2 раза выше стоимости дорзоламида и даже

при экономном расходе лечение бринзоламидом может оказаться дорогим.

В табл. 2 приводится сравнительная характеристика использования глазных капель дорзоламида и бринзоламида у пациентов с глаукомой.

Глазные капли дорзоламида и бринзоламида снижают ВГД достоверно одинаково при приеме дважды и трижды в день, что делает их действительно взаимозаменяемыми при лечении глаукомы. Однако при использовании дорзоламида трижды в день в комбинации с простагландинами происходит дополнительное снижение ВГД в ночное время. При одновременном лечении ингибиторами карбоангидразы в сочетании с 0,5% раствором

Таблица 2

Сравнительная характеристика глазных капель дорзоламида и бринзоламида

Показатель	Дорзоламид	Бринзоламид
Опыт клинического использования, лет:		
в мире	24	18
в Республике Беларусь	4	более 10
Лекарственная форма	2% раствор	1% суспензия
Кратность применения, раз в день	2—3	2—3
Снижение ВГД от исходного, %	17	17
Снижение ВГД в дневное время при комбинации с латанопростом, %	17,3	17,8
Снижение ВГД в ночное время при комбинации с латанопростом, %	21,1	18,5
Влияние на ретробульбарную гемодинамику	Да, усиление кровотока	Нет
Влияние на ретикулярную оксигенацию	Да	Да
Накопление в тканях глаза	Во всех отделах, концентрация выше	В передних отделах склеры, сетчатки, стекловидного тела, концентрация ниже
Время проникновения в водянистую влагу при однократном закапывании, мин	30	45
Размер капли	—	На 18,7% меньше, чем у дорзоламида
Дискомфорт	Встречается чаще (14,6—83%), умеренный, уменьшается при хроническом применении	Встречается реже (7,3—28,8%), до умеренного
Длительность дискомфорта, мин, максимально	2—3	до 10
Болезненные ощущения, %	21,9	4,9
Затуманивание зрения, %	2,4—3,8	17,1—25
Длительность затуманивания зрения, мин, максимально	до 1	до 20
Изменение вкусовых ощущений, %	8,5	12,1
Слезотечение,	2,4	2,4
Количество пациентов, требующих замены терапии, %/год	45	31
Стоимость 1 флакона, руб.:		
минимальная	4,6	13,21
максимальная	8,75	16,31

тимолола оба препарата значительно снижают ВГД, повышают окулярное перфузионное давление и одинаково влияют на ретинальную оксигенацию. Тем не менее на фоне применения дорзоламида значительно улучшаются показатели ретробульбарного кровотока и наблюдается значительное снижение риска прогрессирования глаукомы по сравнению с применением бринзоламида. Воздействие на гемодинамику, возможно, объясняется особенностями фармакокинетики дорзоламида, который проникает в ткани глаза и орбиты глубже и быстрее, чем бринзоламид, даже при однократной инстилляции его концентрация в водянистой влаге выше, чем у бринзоламида.

Из вышесказанного следует, что дорзоламид имеет доказанные преимущества в ситуациях, когда необходимо создать условия для усиления кровотока в зрительном нерве и орбите, а также дополнительное снижение давления в ночное время, например у пациентов с выраженным глаукомным поражением зрительного нерва и у пациентов, имеющих снижение показателей кровотока в области орбиты. Что касается режима дозирования, то он может варьировать от однократного до трехкратного применения в течение суток, при этом оптимальным является двухкратное введение. Тем не менее стоит помнить, что ингибиторы карбоангидразы для местного применения являются самыми слабыми из препаратов первой линии для лечения глаукомы и больше подходят для комбинированного лечения, чем для монотерапии.

В отношении безопасности и переносимости можно заключить следующее. С одной стороны, дорзоламид лучше проникает в ткани и при длительном применении обнаруживается в плазме крови в концентрации, в среднем в 1,5 раза превышающей концентрацию бринзоламида, что может обуславливать возникновение системного побочного действия дорзоламида чаще, чем в случаях применения бринзоламида. С другой стороны, бринзоламид хуже проникает в ткани и не влияет на гемодинамику в орбите. При этом оба препарата имеют местные побочные эффекты, причиняющие пациенту дискомфорт при длительном применении, что сказывается на частоте неприверженности лечению и частоте замены глазных капель в 31—45% случаев.

Дорзоламид достоверно чаще и сильнее вызывает дискомфорт при инстилляциях, чем бринзоламид, что, возможно, связано с тем, что суспензия субъективно воспринимается пациентами как более комфортные капли, чем раствор. Дискомфорт, возникающий при применении дорзоламида, как правило, кратковременный и уменьшается при длительном использовании. Однако при возникновении дискомфорта на фоне применения бринзоламида длительность неприятных ощущений значительно превышает таковую у дорзоламида.

Бринзоламид вызывает затуманивание зрения у каждого четвертого-пятого пациента, иногда — длительное, а в отдельных случаях — тяжелое; при применении дорзоламида этот побочный эффект возникает реже. Кроме того, при использовании бринзоламида пациентов может беспокоить наличие белых остатков суспензии на веках, у дорзоламида такой побочный эффект не наблюдается. Частота возникновения дискомфорта у пациентов, применяющих дорзоламид, сопоставима с частотой возникновения затуманивания зрения у пациентов, использующих бринзоламид. Тем не менее пациенты желают поменять лечение при применении дорзоламида чаще, чем при применении бринзоламида. Поэтому в арсенале средств для лечения глаукомы важно иметь и дорзоламид, и бринзоламид, что позволяет создать условия для взаимозаменяемости препаратов при возникновении побочных эффектов. Пациентам, жалующимся на затуманивание зрения при инстилляциях бринзоламида, рекомендуется заменять препарат на дорзоламид, и, наоборот, при возникновении значительного дискомфорта при инстилляциях дорзоламида рекомендуется замена его на бринзоламид.

Таким образом, дорзоламид и бринзоламид являются сходными по эффективности, взаимозаменяемыми лекарственными средствами, каждое из которых имеет как преимущества, так и недостатки, проявляющиеся в выраженности и длительности побочных эффектов, различии эффективности в зависимости от режима дозирования и влияния на гемодинамику в орбите. Учитывая, что многие из крупных исследований свойств ингибиторов карбоангидразы для местного применения являются спонсируемыми производителями оригинальных препаратов, все вышеупомянутые преимущества и недостатки стоит оценивать критически.

Контактная информация:

Вашкевич Галина Владимировна — к. м. н.,
доцент кафедры офтальмологии,
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 340-02-51.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по применению (информация для специалиста) «АЗОПТ капли глазные суспензия». Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/6112_03_08_13_18_s.pdf. Дата доступа: 18.01.2019. [Instructions for use (information for specialists) AZOPT eye suspension. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/6112_03_08_13_18_s.pdf. Date of access: 01/18/2019. (in Russian)]
2. Инструкция (информация для специалиста) по применению лекарственного средства «ДОРЗОПТ-ЛФ». Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/14_12_2304_s.pdf. Дата доступа: 18.01.2019. [Instructions (information for specialists) on the use of the drug DORZOPT-LF. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/14_12_2304_s.pdf. Date of access: 01/18/2019. (in Russian)]
3. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. 2014. 145 p.
4. Silver L. H. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 44 (Suppl. 2): S141—5.
5. Stewart W. C., Day D. G., Stewart J. A. et al. Short-term ocular tolerability of dorzolamide 2% and brinzolamide 1% vs placebo in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension subjects. *Eye (Lond)*. 2004; 18(9): 905—10.
6. Seong G. J., Lee S. C., Lee J. H. et al. Comparisons of intraocular-pressure-lowering efficacy and side effects of 2% dorzolamide and 1% brinzolamide. *Ophthalmologica*. 2001; 215(3): 188—91.
7. Van der Valk R., Webers C. A., Lumley T. et al. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *J. Clin. Epidemiol.* 2009; 62(12): 1279—83.
8. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. 2014: 140.
9. Nakamura Y., Ishikawa S., Nakamura Yu. et al. 24-hour intraocular pressure in glaucoma patients randomized to receive dorzolamide or brinzolamide in combination with latanoprost. *Clin. Ophthalmol.* 2009; 3: 395—400.
10. Martinez A., Sanchez-Salorio M. Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2% or brinzolamide 1% each added to timolol 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(5): 541—52.
11. Martinez A., Sanchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25(3): 239—48.
12. Siesky B., Harris A., Cantor L. B. et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92(4): 500—4.
13. Kadam R. S., Jadhav G., Ogidigben M., Kompella U. B. Ocular pharmacokinetics of dorzolamide and brinzolamide following single and multiple topical dosing: implications for effects on ocular blood flow. *Drug Metab. Dispos.* 2011; 39(9): 1529—37.
14. Rouland J. F., Le Pen C., Gouveia Pinto C. et al. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: in four European countries. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21(3): 201—13.
15. Deschaseaux-Voinet C., Lafuma A., Berdeaux G. Cost and effectiveness of brinzolamide versus dorzolamide in current practice: an analysis based on the UK-GPRD database. *J. Med. Economics*. 2003; 6(1—4): 69—78.

Поступила 31.07.2019.

Принята к печати: 27.09.2019.

ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 5. ЛЕКАРСТВО ПОД НАЗВАНИЕМ «ВРАЧ»

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

В медицине главным лекарством является сам врач.

А. Кемпинский

Статья посвящена психологическим аспектам работы врача. Рассмотрены вопросы взаимоотношений врача и пациента. Отмечена роль психологического фактора в восприятии пациентом своей болезни. Показана природа страдания заболевшего человека и недостаточная эффективность при этом одной лекарственной терапии. Подчеркнута важность психотерапевтического воздействия врача на больного, влияние психотерапии на процесс лечения. Дана характеристика положительной и отрицательной психотерапии. Обращено внимание на факторы, усиливающие психотерапевтическое воздействие врача, описаны формы такого воздействия. Отмечено, что важнейшими составляющими в работе врача как были, так и остаются знание психологии и искусство общения с пациентом.

Ключевые слова: врач, пациент, искусство общения, природа страдания, психотерапия, врачевание.

The article is dedicated to doctor's work psychological aspects. The doctor and the patient relations issues are considered. The psychological factor role in the patient's perception of his/her disease is specified. The nature of the ill person sufferings and insufficient efficiency of the medicinal therapy alone is demonstrated. The importance of the doctor's psychotherapeutic influence on the patient and the psychotherapy effect on the patient's management process are stressed. The psychotherapy positive and negative factors are characterized. Attention is paid to the factors enhancing the doctor's psychotherapeutic influence, the forms of such influence are described. It is shown that the psychology knowledge as well as the doctor's art of communicating with the patient are still important for the doctor's work.

Key words: doctor, patient, art of communicating, nature of suffering, psychotherapy, doctoring.

HEALTHCARE. 2019; 12: 26—33.

GOOD DOCTOR. PART 5. PHARMACEUTICAL AGENT CALLED DOCTOR

Yu. K. Abayev

В эпоху младенчества медицины появился афоризм «Медицина часто утешает, иногда облегчает, редко исцеляет». В прошлом врачи смиренно полагались не столько на свои знания, сколько на целебные силы природы. Оказывая посильную помощь больным, они занимались главным образом утешением. Со времен Древней Греции считалось, что «врач лечит словом, лекарствами (растениями) и ножом». Приоритет отдавали слову, иначе говоря, психологическому воздействию на больного [1]. Необходимо отметить, что слово «врач», существовавшее в Древней Руси с XI в., происходит от слова «врати», под которым тогда понимали не обманывать, не говорить вздор или рассказывать небылицы, а процесс разговора.

Профессор В. Л. Боголюбов (1874—1935) писал: «...история медицины дает нам бесконечный ряд примеров того, что врачебное искусство с первых времен своего возникновения и во всем дальнейшем своем развитии чрезвычайно тесно и разнообразно переплеталось с различными — и грубыми, и более утонченными способами воздействия на человеческую душу.

Несомненно и то, что врачебное искусство в своем первобытном и историческом развитии впитало в себя, да и по самому своему существу до сих пор содержит в себе значительный элемент того, что, грубо выражаясь, можно назвать «колдовством». Но колдовство это в современном нашем понимании не заключает в себе, конечно, ничего ни мистического, ни чудесного, ни отрицательного, — это есть вполне понятное психотерапевтическое воздействие врача на больного. И следует сказать, что эта способность производить психическое влияние на больного, умение вникать в душу больного и подчинять ее в той или иной степени своей воле должно считаться одним из необходимейших и важнейших личных качеств врача. Не говоря уже о том, что психическое воздействие, как известно, во многих случаях действует не только благотворно, но даже могущественно и поразительно на больных уже само по себе, оно, кроме того, обеспечивает точное исполнение больными всех нужных предписаний врача» [2].

При чтении старой медицинской литературы поражает то, насколько бесполезны были

лекарственные средства, которыми пользовались врачи в прошлом. Тем не менее, среди них были замечательные доктора, достигавшие удивительных успехов в исцелении больных. Как наши великие предшественники добивались таких результатов, имея в своем распоряжении лишь мускус, опий, мышьяк, рвотный камень, каломель, лавровишневые капли и кровопускание? Очевидно, лечебный эффект достигался за счет психотерапии. С тех пор произошли большие изменения и сейчас врач чувствует себя несравненно лучше вооруженным, чем в прошлом. В его распоряжении компьютерные технологии, современная диагностическая и лечебная аппаратура и, тем не менее, при встрече со страдающим пациентом он нередко испытывает затруднение. Он не помнит, чтобы в медицинском вузе обсуждались такие вопросы, как душевные переживания и способы их облегчения [1, 3—5].

Почему заболевший человек страдает? Считается, что душевные переживания вызывают соматические причины: боль, одышку, удушье, сердцебиение, зуд и др. Но только ли они являются единственной причиной страданий? Ведь от каждого из этих симптомов есть лекарственные средства, использование которых, казалось бы, должно устранить душевные муки и переживания. Однако применение медикаментов далеко не всегда избавляет от страданий. Дело в том, что болезненные и другие тягостные соматические ощущения всегда окрашиваются эмоциями (страх, гнев, уныние и др.), которые дополняются мыслительным процессом. Тревожное воображение рисует пугающие картины, пациент хочет знать, насколько опасно заболевание, излечимо ли оно, сможет ли он продолжать работать. Иногда душевные переживания оказываются хуже самой болезни. При стенокардии пациент испытывает боль, чувство тяжести и давления за грудиной. Но вот он узнает, что это признаки тяжелой болезни сердца, которая может вызвать инфаркт миокарда, инвалидность и даже смерть. Боль уже воспринимается как угроза благополучию и даже жизни, вызывает тревогу, сознание беспомощности, страх. Теперь он страдает не столько от боли, сколько от сознания того, что жизнь находится в постоянной опасности и даже мимолетное сжатие за грудиной может оказаться предвестником рокового исхода [1, 6—8].

Соматические ощущения — это сигнал тревоги, посредством которого организм сообщает о неблагополучии. Страдание возникает то-

гда, когда человек не понимает, в чем заключается угроза и как ей противостоять, когда он осознает свою незащищенность и бессилие. При этом многое зависит от того, как человек оценивает свое состояние, как относится к своей болезни. «Каждый несчастен настолько, насколько полагает себя несчастным» [9]. Вот почему врач в своей работе обязан всегда учитывать внутреннее состояние пациента. Чтобы облегчить его страдание, он должен использовать не только лекарственные средства, но и оказывать душевную помощь и моральную поддержку. «Никакие манипуляции над органами как таковыми не будут успешными, если зло лежит глубже, в расстройствах нервной системы, что и надо лечить» (А. А. Остроумов). Невнимательное отношение к эмоциональным проблемам пациента лишает врача возможности успешно лечить, особенно при хронических заболеваниях. Лекарства могут временно облегчить некоторые симптомы, но вызывающее их заболевание так и останется неизлеченным. Игнорирование психологических аспектов болезни отчуждает искусство лечить от искусства исцелять, принимая образ врача, и существенно нивелирует его статус [9—13].

Все большая «плотность» стрессовых ситуаций, усиливающаяся астенизация населения в связи с неблагоприятными экзогенными воздействиями, рост частоты хронических недугов, злоупотребление лекарствами способствуют учащению депрессивных состояний. В настоящее время не менее 30% пациентов, обращающихся в поликлиники с соматическими жалобами, составляют практически здоровые люди, нуждающиеся лишь в коррекции эмоционального состояния. Эти больные, «заблудившиеся» в соматической клинике, попадают под наблюдение врачей самых разных специальностей в связи с явной переоценкой имеющихся у них соматических изменений. Они характеризуются как «знакомые лица», «больные, у которых ничего нет», «хронические ходоки». Они постоянно на что-то жалуются и никогда не поправляются, требуют все нового лечения и не доводят его до конца, так как процесс выздоровления идет очень медленно. И чем больше врач занимается их телом, тем более одинокой становится их душа. В результате целые легионы больных с психогенными соматическими нарушениями оказываются на «нейтральной полосе», не получая должной врачебной

помощи ни от психиатра, ни от интерниста [10, 14—16].

Вопрос об успешном лечении большинства заболеваний может быть решен лишь с позиции целостного подхода, с учетом не только болезни, но и индивидуальных особенностей пациента со всеми его страхами и надеждами, сомнениями и печалью. «Ибо каждый живой человек имеет свои особенности и всегда имеет особенную и свою новую, сложную, не известную медицине болезнь, не болезнь легких, печени, кожи, сердца, нервов и т.д., записанную в медицине, но болезнь, состоящую из одного из бесчисленных соединений страданий этих органов» [17]. Именно знание всех служебных и семейных проблем пациентов, умение заглянуть в их внутренний мир, подлинное сочувствие к своим подопечным отличали когда-то семейных докторов, тех самых «старых врачей, которые больного и болезнь видят насквозь и которые не красноречием и высокопарностью, но избранными и простыми средствами врачевать привыкли» [18]. Визит такого доктора был сеансом психотерапии, а скудость лечебного арсенала предполагала, что врач обладает даром внушения. Справедливости ради следует сказать, что вместе с «чудесным доктором» А. И. Куприна был и «Ионыч» А. П. Чехова.

Пренебрежение индивидуальными особенностями пациента обесценивает любые терапевтические усилия, а для того, чтобы выявить эти особенности, необходим должный контакт с больным. Отсутствие такого контакта практически полностью исключает столь необходимое доверие пациента и означает крушение врачебного престижа, а ведь именно авторитет врача служит «главной точкой опоры для веры в исцеление и надежды на помощь и врачебную и человеческую» (Г. И. Россолимо). Профессор Г. А. Захарьин писал: «Нет нужды объяснять, в каком тяжелом положении находится врач, к которому не имеют доверия; еще тяжелее положение больного, вынужденного лечиться у врача... к которому нет доверия» [4].

Пациент должен получить возможность подробно рассказать о себе и своем состоянии, «выговорится», увидеть, что его слушают внимательно, с интересом, что его понимают, ему сочувствуют и хотят помочь. При этом особое значение приобретает направленность психотерапии не столько на логический склад аффективно предопределенного мышления больного,

сколько на попытку положительно перезарядить его эмоциональную сферу, вселить хоть крупицу надежды на благотворное влияние назначенного лечения. Свидетельством успешности психотерапии, в основе которой всегда лежит более или менее скрытое внушение, является безоговорочное доверие пациента к врачу. Именно такое доверие позволяло С. П. Боткину при крайней скудности фармакологических средств добиваться поразительного терапевтического эффекта [19—22].

В. М. Бехтерев большое значение придавал духовному воздействию на больного, считая, что доброе слово не менее полезно, чем лекарственное воздействие. «Всякий знает, — утверждал он, — какое магическое оздоровляющее действие может приобрести одно утешительное слово со стороны врача и, наоборот, как иногда убийственно, в буквальном смысле слова, действует, на больного суровый холодный приговор врача, не знающего или не желающего знать силы внушения» [23]. Выдающийся невролог и психиатр утверждал: «Если больному не стало легче после разговора с врачом, значит, это плохой врач». Сегодня это наставление кажется устаревшим. Можно возразить, что все эти психологические тонкости ни к чему, возможно раньше, когда медицина располагала только пиявками, клистирами, рвотными средствами и кровопусканием ничего другого не оставалось, как только утешать и подбадривать больного. Теперь же, когда медицина имеет множество эффективных средств, пациента надо хорошо лечить, а не успокаивать, достаточно убрать материальную основу болезни и эмоциональные наслоения исчезнут. Именно это можно услышать в медицинской среде: «Мы и так загружены до предела, а нам предлагают тратить силы на что-то неопределенное. Нужно просто лечить, а не ублажать больного». Действительно, если у пациента абсцесс, перелом кости или непроходимость кишечника — на первом месте стоит сугубо соматическая помощь, но разве всегда можно ликвидировать причину болезни? Нельзя полностью излечить от гипертонической болезни, атеросклероза, ревматоидного артрита, сахарного диабета, а ведь есть еще неврозы, психосоматические, функциональные расстройства [1, 24—26].

Вдумаемся в смысл афоризма В. М. Бехтерева и попытаемся представить первую встречу с заболевшим человеком. Казалось бы, что

можно сделать за это время? В лучшем случае, поставить диагноз и назначить лечение. Почему же иногда пациент уже после первого визита уходит довольный и улыбается? Дело в том, что на прием к врачу приходит не камень в желчном пузыре и не язва желудка, а взволнованный человек. Он страдает от боли, сердцебиений или одышки, его одолевают страх и тревога. Он не знает, сможет ли выздороветь, не уверен, помогут ли ему. Каждая болезнь обязательно имеет психологический компонент, вот на эту психологическую составляющую можно воздействовать уже при первой встрече. Необходимо, чтобы больной видел: врач приветлив, спокоен, внимателен, смотрит прямо в глаза, обследование проводит добросовестно. Пациент почувствует, что попал в хорошие руки, и ему действительно станет легче. Единой, унифицированной схемы построения беседы не существует. «К каждому человеку ведет немало дорог, и когда тебе не добраться до него столбовой дорогой, попробуй окольные пути: в конце концов, ты достигнешь цели» (Честерфилд). При этом тональность беседы, как правило, определяет сам пациент, а форма общения должна соответствовать уровню его интеллекта [1, 27].

Одним из главных элементов первой беседы является декларируемая врачом необходимость безоговорочного сотрудничества с ним больного, без активной помощи которого не может быть и речи о положительном эффекте лечения. Врач, обещающий сделать все, что в его силах, должен заключить своего рода договор, согласно которому пациент обязуется неукоснительно выполнять все оговоренные с ним назначения и своевременно информировать врача об изменениях своего состояния. При этом нельзя обещать слишком много, чтобы не повести пациента «по пути разочарований». Подобная позиция целесообразна и по отношению к родственникам заболевшего [14, 28].

В процессе общения необходимо учитывать не только личностные особенности, но и профессию пациента. Особого подхода требуют лица «точных» специальностей (ученые, инженеры, экономисты и др.). Имея дело по роду своей деятельности с количественными показателями, они ждут от врача таких же определенных и убедительных доводов. Это требует сочетания психотерапии, направленной на постепенную и осторожную коррекцию их собственных представлений о заболевании, с на-

стойчивым и кропотливым внушением, базирующимся на количественных данных результатов обследования с разъяснением терминов и сущности симптомов недуга. Пренебрежение профессией больного может поставить в неловкое положение, как например, в случае, когда врач рекомендовал пациенту как можно больше двигаться и услышал в ответ, что тот работает почтальоном [5, 14].

В процессе беседы важно учесть, что малейший намек на недоверие к жалобам и ощущениям больного, скептическое отношение к ним означает утрату доверия к врачу, который «не хочет» или «не способен» разобраться в его болезни, что является основой конфликтных ситуаций. Еще больше подрывает доверие к врачу формальная психотерапия по типу «у вас нет ничего серьезного». Попытки убедить пациента, что у него «ничего нет», что все жалобы воображаемы и надо «взять себя в руки» не только бесполезны, но и вредны. «Мнимый» в представлении врача больной действительно чувствует, что в его организме происходит «что-то не то» и не может не обращать внимания на неприятные и болезненные ощущения, часто неизмеримо более тягостные и мучительные, чем заболевания внутренних органов. Так, субъективные ощущения на высоте кардиофобического раптуса переносятся значительно тяжелее, чем даже затянувшийся ангинозный приступ при хронической коронарной недостаточности [10, 14, 29].

В процессе общения нельзя забывать, что существует еще один важный фактор, который оказывает влияние на больного, — это уверенность врача. Пациенту необходима твердая рука, которая поможет ему справиться с вызывающими беспокойство сомнениями, неизбежно возникающими во время болезни. Слово врача должно иметь вес и авторитет, больной должен почувствовать, что врач знает, как надо поступить, верит в предлагаемое лечение, не сомневается и твердо убежден в правильности своих действий. Это исключительно важно и, тем не менее, данный фактор не всегда оценивают должным образом. Известный московский невролог начала XX в. профессор Л. С. Минор так охарактеризовал свою специальность: «*Diagnosis optima, prognosis pessima, therapia nulla*» («Диагностика точная, прогноз безнадежный, лечение отсутствует»). Конечно, это крайний случай терапевтического нигилизма,

однако не в столь выраженной форме он встречается в медицинской среде [1, 30].

Профессор Н. А. Магазаник пишет: «Каждый врач на протяжении своей медицинской карьеры подвергается экзамену множество раз для проверки знаний. Но все эти нередки очень трудные испытания не позволяют оценить, положителен или отрицателен тот эмоциональный заряд, который неизбежно сопровождает его деятельность и существенно влияет на ее результаты. С другой стороны, сами больные удивительно тонко и быстро обнаруживают терапевтический нигилизм и избегают таких врачей. Фрейд — этот великий ум и великий скептик признавался, что комната ожидания перед его кабинетом для частных консультаций нередко пустовала. И наоборот, встречаются врачи, как будто и недалекие, с ограниченными знаниями, а то и просто шарлатаны, которые имеют колоссальную практику и огромные очереди на прием. В чем же секрет? Больные чувствуют, что такой врач сам свято верит в эффективность своего лечения. Это твердое убеждение неминуемо передается его пациентам, заряжая их энтузиазмом, надеждой и послушанием» [1]. Убежденность врача в своих действиях облегчает работу, ведь главный враг действия — это сомнение.

Формы психологического воздействия разнообразны. Часто это просто ободрение, внимательное и добросовестное обследование, спокойное и приветливое выражение лица, уверенный тон рекомендаций, все это показывает пациенту, что доктор знает свое дело. И если к этому добавить несколько обнадеживающих слов, то цель будет достигнута. Иногда главное назначение этого «лекарства» — снять тревогу и страх. Нередко пациент создает себе совершенно фантастическое представление о болезни и его опасения просто нелепы. Например, при сахарном диабете он истолковывает артралгию как предвестник гангрены конечности, хотя поражения периферических артерий нет. Рассеять эти страхи нетрудно, для этого надо войти в положение больного и понять, что пугает его на самом деле [14, 31, 32].

Психотерапевтические беседы не должны быть слишком длинными, ведь каждый пациент знает, что хороший врач нарасхват и всегда занят. Если он многословен, значит, на него нет спроса, а стало быть, он не заслуживает доверия. Даже краткие слова ободрения и надежды попадают в цель и вызывают благодар-

ный отклик, если только они конкретны и адекватны данному случаю. Пациент сам разовьет их дальше и обогатит. В результате он вновь обретет мужество, терпение и оптимизм [1, 33].

Применяя лекарственное средство, врач подбирает дозу и способ его введения в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (возраст, тяжесть общего состояния, сопутствующие заболевания и т.д.). Точно так же используя психологическое влияние, врач должен индивидуализировать его применение, однако доза и форма этого лекарства зависят не от диагноза, а от душевного состояния пациента. Ведь оно воздействует не на микробы или уровень сахара в крови, а на страх, тревогу, сомнение, отчаяние, тоску или безнадежность. Стандартное заверение «все будет хорошо» помогает редко, а если положение безнадежное, такие слова и дежурная улыбка могут лишь оскорбить страдающего человека. Пациенту нужно сказать, что вы хорошо понимаете его опасения, но не разделяете их, поскольку твердо знаете, что надо делать и надеетесь на благополучный исход. Врачебный вердикт должен быть подобен приговору «да, виновен, но заслуживает снисхождения». Иными словами, следует предъявить все благоприятные факторы («смягчающие обстоятельства»), которые имеются при заболевании, только тогда больной поверит, что оптимизм врача обоснован [1, 19, 25].

Почему же врачи иногда рисуют страшные картины? Страх не может мотивировать конструктивное поведение. Вместо того чтобы мобилизовать внутренние ресурсы пациента, подобные разговоры лишают его надежды. Когда страх берет верх, принятие разумных решений затрудняется. Отрицательные эмоции усиливают симптомы болезни, замедляют процесс выздоровления и подавляют настроение. Недуг начинает разъедать не только тело, но и сознание. Важно сохранить спокойствие пациента. Если врач прогнозирует отсутствие улучшения или скорую смерть, но при этом не может утешить больного, страдает сама суть профессии врача. Всегда лучше оставлять «дверь немного приоткрытой», даже при самых мрачных обстоятельствах. Беседа, направленная на купирование тревоги и стимуляцию мужества, может превзойти по терапевтической эффективности седативные препараты, поскольку «человек и в нормальном состоянии гораздо легковвернее, чем он о себе думает

и в высшей степени восприимчив к лечению» [3]. Как же обедняет себя врач, если не догадывается о скрытой потребности больного человека в душевной поддержке.

Нередко болезнь требует длительного, а то и постоянного приема лекарств. Казалось бы, достаточно объяснить это один раз и в дальнейшем просто выписывать очередной рецепт каждый месяц. Ведь врач не обязан проверять, принимает ли больной лекарства регулярно, это же в его интересах. Но разве мы сами всегда выполняем собственные решения, даже если они заведомо нам на пользу? Каждая таблетка снова и снова напоминает о болезни, и пациент охотно забывает принять ее, к этому примешиваются опасения о вреде лекарств вообще. А то и вовсе бросает лечение, потому что ему стало немного лучше или он потерял веру в успех лечения. Для того чтобы выполнять все предписания, пациент должен поверить врачу. Важно понять, что больной ждет не только таблеток, уколов или операции, он жаждет также психологической помощи. Только равнодушный врач может ограничиться выдачей очередного рецепта, надо постоянно подбадривать пациента, заряжать его оптимизмом, терпением и мужеством [13, 27].

Некоторые пациенты нуждаются скорее в соответствующем воспитании, чем в лекарствах, и должны искать исцеления от своей «ипохондриии» не столько в аптеках, сколько в надлежавшей власти над собой. Необходимость проведения психотерапии в таких случаях превращает врача в педагога по вопросам аутопсихокоррекции. Философ и врач Ж. Ламетри (1709—1751) писал: «Вся цель и вся тайна врачебного искусства сводятся к тому, чтобы возбудить в мозгу более сильное представление, которое уничтожило бы нелепую идею» [34].

В общении с пациентом полезно использовать юмор. О благотворном влиянии смеха на душу и тело упоминали многие известные врачи древности (Геродик, Гиппократ, Гален и др.). В эпоху Возрождения декан медицинского факультета университета Монпелье Л. Жубер опубликовал книги «Трактат о смехе» и «Моральные причины смеха». Небезынтересно отметить, что Ф. Рабле был учеником Л. Жубера. Смех стимулирует выделение эндорфинов — собственных морфинов организма, которые притупляют ощущение физической и душевной боли. Юмор способствует оптимизации психического состояния посредством эмоционального отстранения, при

котором усиливается объективность восприятия [35]. Юмор будет лечебным, если врач использует его в искренней манере, выражая эмпатию и заботу, и, наоборот, будет вреден, если пациент почувствует, что его неправильно поняли, если юмор выражает негативную оценку его чувств или используется врачом, чтобы скрыть чувство дискомфорта в связи с вопросами больного [36]. Примером являются врачебные рекомендации, юмористически изложенные Б. Шоу в «Дилемме доктора»: «Положитесь на меня. Не тревожьтесь. Питайтесь регулярно. Спите нормально. Мужайтесь... Надейтесь на будущее. Лучшее тонизирующее — очаровательная женщина. Лучшее лекарство — бодрость. Лучшее прибежище — наука».

Психотерапия включает в себя множество методик: психоанализ, гипноз, аутотренинг, медитацию, йогу, гештальт-терапию, бихевиоризм, трансактный анализ, эриксоновский гипноз, нейролингвистическое программирование и др. На самом деле практика врача любой специальности буквально пронизана «обычной» психотерапией. Уже с первых минут встречи он оказывает на пациента психологическое воздействие — не потому, что обладает гипнотическим даром, а потому, что в силу своей профессии вступает с пациентом в особые отношения. Не врач решает, применить психотерапию или нет — сам больной по собственной воле придает его деятельности психотерапевтическую направленность. От медика зависит только, как использовать эту возможность. Он может пойти навстречу потребности пациента в моральной поддержке и результатом будут довольны обе стороны. Но если врач считает, что его дело лечить только болезнь, а не копаться в переживаниях пациента, он все равно занимается психотерапией, но только психотерапией отрицательной. В ответ на сухость, бесцеремонность, а то и грубость, больной разочарованно «уходит» в себя, теряет доверие, у него пропадает усердие, столь необходимое для выполнения медицинских назначений [1, 10, 20].

Профессор В. Л. Боголюбов писал: «... психическое воздействие врача на больного не ограничивается только положительными результатами этого влияния, но, — чему, к сожалению, нас учит повседневный опыт и жизнь, — несравненно чаще мы имеем дело с отрицательным психотерапевтическим воздействием врачей на больных. Врач совершенно невольно, совершенно

не учитывая производимого им психического влияния на больного, причиняет ему не только вред необдуманными словами и неосторожными приговорами, но может своими неосторожными словами создавать у своих пациентов новые болезни, являясь, таким образом, возбудителем болезней. Мы, врачи, слишком мало знаем психологию, в частности психологию больного человека. Благодаря этому у нас сложился неправильный и неверный взгляд, что больному человеку можно повредить только делом — неправильным назначением лекарства, лечения, неправильно сделанной операцией или перевязкой. Мы часто совершенно забываем и не учитываем того, что больному можно повредить словом. А сколько таких слов, неосторожных и необдуманных произносится каждый день! Сколько этих слов разрушает у наших больных и надежду, и веру, которую они несут к врачу, сколько этих слов отталкивает больных от врачей! Психическое воздействие на больного, вообще говоря, очень мало учитывается врачами в их повседневной практике. А между тем значение психотерапии не только в медицине вообще, но и в хирургии, огромно, и кажется странным, что так мало об этом говорится, так мало мы об этом слышим» [2]. Эти слова сказаны почти 100 лет тому назад, однако и сегодня они не потеряли свою актуальность.

В результате отрицательной психотерапии пациент может совсем упасть духом и бросить лечение. Отказавшись от ортодоксальной медицины, он обращается к разного рода «целителям» и там сполна получает то, что ему не дала официальная медицина. Кстати, поразительные результаты, которых иногда добиваются откровенные невежды, лишний раз доказывают важность психологического фактора в лечении недугов человека.

Душевный мир пациента невозможно наблюдать и оценивать при помощи технических методов, поэтому в медицине вряд ли применим афоризм И. Канта: «В каждой дисциплине столько науки, сколько в ней математики». Благодаря научно-техническому прогрессу наши возможности проникнуть внутрь человеческого организма сказочно возросли, но никакие самые хитроумные приборы не помогут заглянуть в душу больного. В этой сфере медицинской деятельности нашими единственными помощниками были и навсегда останутся такие старомодные и, казалось бы, неуместные в бесстрастной на-

уке человеческие качества, как доброта, сочувствие, внимание и деликатность. Своими словами, профессиональными действиями и всем поведением врач может вдохновить пациента на борьбу с недугом, восстановить утраченное мужество, вдохнуть волю к жизни и дать надежду на выздоровление. Можно в совершенстве усвоить необходимые знания, блестяще владеть техникой исследования и медицинским инструментарием, но все эти достоинства засияют лишь тогда, если врач воспитает у себя чувство такта и умение психологически сблизиться с пациентом. Медик, не одаренный эмоциональной восприимчивостью, глухой к внутренней жизни больного, не способен познать секреты врачевания. Один из основоположников российской психиатрии профессор И. М. Балинский (1827—1902) остроумно заметил: «Лекарством, которым чаще всего пользуются в повседневной врачебной практике, является сам врач. Другими словами, важны не только пузырек с микстурой или коробочка с таблетками, но и та манера, с которой врач прописывает их больному и даже атмосфера, в которой лекарство назначается и принимается».

Клиническая медицина имеет двойственную природу. С одной стороны — это наука, но с другой — применяет научные познания не робот, а врач, обладающий индивидуальными качествами, и имеет дело он не с бездушной машиной, а с мыслящим и страдающим пациентом. На протяжении многовекового периода существования медицины предложено огромное количество методов диагностики и лечения, многие из которых в настоящее время представляют лишь исторический интерес. Однако важнейшими составляющими в работе врача как были, так и остались знание психологии и искусство общения с больным человеком. Сочувствие, внимание, готовность всегда прийти на помощь были и останутся основой оказания медицинской помощи. Они никогда не устареют и не выйдут из моды, как бы ни был стремителен прогресс медицины.

Контактная информация

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Магазаник Н. А. *Диагностика без анализов и лечение без лекарств*. Москва: Кворум; 2014. 354 с. [Magazanic N. A.

Diagnosis without Analysis and Treatment without Drugs. Moscow: Kvorum; 2014. 354 s. (in Russian)

2. Боголюбов В. Л. Личность врача. Казанский медицинский журнал. 1928; 1: 13—25. [Bogolyubov V. L. The doctor's identity. Kazansky meditsinskiy zhurnal. 1928; 1: 13—25. (in Russian)]

3. Дюбуа П. Психоневрозы и их психическое лечение. Пер. с франц. Санкт-Петербург; 1912. 397 с. [Dubois P. Psychoneuroses and their Mental Treatment. Per. s frants. S. Peterburg; 1912. 397 s. (in Russian)]

4. Захарьин Г. А. Клинические лекции профессора Г. А. Захарьина. Москва; 1893. 340 с. [Zakharyin G. A. Professor G. A. Zakharyin's Clinical Lectures. Moscow; 1893. 340 s. (in Russian)]

5. Кассирский И. А. О врачевании. Москва: Медицина; 1970. 312 с. [Kassirskiy I. A. About Doctoring. Moscow: Meditsina; 1970. 312 s. (in Russian)]

6. Билибин А. Ф. О врачевании. Терапевтический архив. 1981; 53(5): 8—10. [Bilbin A. F. About doctoring. Terapevticheskiy arkhiv. 1981; 53(5): 8—10. (in Russian)]

7. Богорад И. В. Больной и врач. Москва: Знание; 1982. 96 с. [Bogorad I. V. The Patient and the Doctor. Moscow: Znanie; 1982. 96 s. (in Russian)]

8. Егоров К. Н., Дуброва В. П. Психологические факторы в деятельности врача общей практики. Клиническая медицина. 2003; 2: 62—6. [Egorov K. N., Dubrova V. P. Psychological factors in the general practitioner's activities. Klinicheskaya meditsina. 2003; 2: 62—6. (in Russian)]

9. Сенека Л. А. Нравственные письма к Луцилию. Кемеровское книжное издательство; 1986. 464 с. [Seneca L. A. Moral Letters to Lucius. Kemerovskoye knizhnoye izdatelstvo; 1986. 464 s. (in Russian)]

10. Лаун Б. Утерянное искусство врачевания. Москва: Крон-пресс; 1998. 374 с. [Laun B. The Lost Art of Doctoring. Moscow: Kron-press; 1998. 374 s. (in Russian)]

11. Конечный Р., Боухал М. Психология в медицине. Пер. с чешск. Прага: Авитенум; 1983. 405 с. [Konechny R., Boukhal M. Psychology in Medicine. Per. s cheshsk. Praga: Avitsenum; 1983. 405 s. (in Russian)]

12. Местергази Г. М. Врач и больной или по-новому о старом. Москва: Благовест; 2004. 384 с. [Mestergazi G. M. The Doctor and the Patient or in a New Way about the Old. Moscow: Blagovest; 2004. 384 s. (in Russian)]

13. Петров Н. Н. Вопросы хирургической деонтологии. Ленинград: Медгиз; 1956. 64 с. [Petrov N. N. Issues of Surgical Deontology. Leningrad: Medgiz; 1956. 64 s. (in Russian)]

14. Тополянский В. Д., Струковская М. В. Психосоматические расстройства. Москва: Медицина; 1986. 384 с. [Topolyanskiy V. D., Strukovskaya M. V. Psychosomatic Disorders. Moscow: Meditsina; 1986. 384 s. (in Russian)]

15. Плетнев Д. Д. К вопросу о «соматической» циклотимии. Русская клиника. 1927; 36: 496—500. [Pletnev D. D. Concerning «somatic» cyclothymia. Russkaya klinika. 1927; 36: 496—500. (in Russian)]

16. Роговин М. С., Уранцев Л. П., Зимовский Б. Ф. Психология деятельности врача. Клиническая медицина. 1986; 5: 133—40. [Rogovin M. S., Urantsev L. P., Zimovskiy B. F. Psychology of the doctor's activities. Klinicheskaya meditsina. 1986; 5: 133—40. (in Russian)]

17. Толстой Л. Н. Война и мир. Т. 1—2. Москва: Эксмо; 2008. 928 с. [Tolstoy L. N. War and Peace. T. 1—2. Moscow: Eksmo; 2008. 928 s. (in Russian)]

18. Мудров М. Я. Слово о способе учить и учиться медицине практической или деятельному врачебному искусству при постелях больных. Москва; 1820. 51 с. [Mudrov M. Ya. A Word about the Way to Teach and Study Medicine in Practical or Active Medical Art at Patients' Beds. Moscow; 1820. 51 s. (in Russian)]

19. Кожевников А. Д. Искусство общения с больным. Клиническая медицина. 2002; 4: 65—8. [Kozhevnikov A. D. The art of

communication with the patient. Klinicheskaya meditsina. 2002; 4: 65—8. (in Russian)]

20. Кречмер Э. Медицинская психология. Пер. с нем. Санкт-Петербург: Союз, 1998. 460 с. [Kretschmer E. Medical Psychology. Per. s nem. S. Peterburg: Soyuz, 1998. 460 s. (in Russian)]

21. Решетова Т. В. Врач идет говорить (методические рекомендации по технике ведения врачебной беседы). Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2000; 4: 48—51. [Reshetova T. V. The doctor is going to talk (methodological recommendations on the technique of conducting a medical conversation). Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2000; 4: 48—51. (in Russian)]

22. Сергеев Ю. Д. Профессия врача. Киев: Выща школа; 1988. 208 с. [Sergeev Yu. D. The Doctor's Profession. Kiev: Vyshcha shkola; 1988. 208 s. (in Russian)]

23. Бехтерев В. М. Мозг и внушение. Москва: Изд-во АКТ; 2015. 317 с. [Bekhterev V. M. Brain and Infusion. Moscow: Izd-vo AKT; 2015. 317 s. (in Russian)]

24. Лемешев А. Ф. Об идеальном образе врача. Медицинский журнал. 2008; 4: 100—3. [Lemeshev A. F. About the doctor's ideal image. Meditsinsky zhurnal. 2008; 4: 100—3. (in Russian)]

25. Абаев Ю. К. Культура общения с пациентом. Здравоохранение. 2012; 6: 51—5. [Abayev Yu. K. The culture of communication with the patient. Zdravoookhranenie. 2012; 6: 51—5. (in Russian)]

26. Платонов К. И. Слово как физиологический и лечебный фактор. Москва: Медгиз; 1962. 532 с. [Platonov K. I. The Word as a Physiological and Therapeutic Factor. Moscow: Medgiz; 1962. 532 s. (in Russian)]

27. Харди И. Врач, сестра, больной: психология работы с больными. Будапешт; 1972. 286 с. [Khardi I. Doctor, Nurse, Patient: Psychology of Working with Patients. Budapest; 1972. 286 s. (in Russian)]

28. Сук И. С. Врач как личность. Москва: Медицина; 1984. 63 с. [Suk I. S. Doctor as a Person. Moscow: Meditsina; 1984. 63 s. (in Russian)]

29. Шамов И. А. Врач и больной. Москва: Изд-во Университета Дружбы народов; 1999. 168 с. [Shamov I. A. The Doctor and the Patient. Moscow: Izd-vo Universiteta Druzhyby narodov; 1999. 168 s. (in Russian)]

30. Ясько В. А. Врач: психология личности. Краснодар: Кубанский государственный университет; 2001. 248 с. [Yasko V. A. Doctor: Personality Psychology. Krasnodar: Kubanskiy gosudarstvennyy universitet; 2001. 248 s. (in Russian)]

31. Гусаренко В. В., Тяжелников Ю. А. Диалогичность взаимоотношений между пациентом и врачом. Сибирское медицинское обозрение. 2009; 1: 106—7. [Gusarenko V. V., Tyazhelnikov Yu. A. The dialogue between the patient and the doctor. Sibirskoye meditsinskoye obozrenie. 2009; 1: 106—7. (in Russian)]

32. Balint M. The Doctor, his Patient and the Illness. London: Pitman Medical Publishing Co.; 1964. 395 p.

33. Соложенкин В. В. Психологические основы врачебной деятельности. Москва: Планета детей; 1997. 260 с. [Solozhenkin V. V. Psychological Basis of Medical Activity. Moscow: Planeta detey; 1997. 260 s. (in Russian)]

34. Ламетри Ж. О. Трактат о душе. Сочинения. Москва: Мысль; 1983: 58—60. [Lametri Z. O. A Treatise on the Soul. Sochineniya. Moscow: Mysl; 1983: 58—60. (in Russian)]

35. Рубинштейн С. Л. Основы общей психологии. Санкт-Петербург: Питер; 2015. 720 с. [Rubinshtein S. L. Fundamentals of General Psychology. S. Peterburg: Piter; 2015. 720 s. (in Russian)]

36. Мусичук М. В. Юмор в психотерапии и консультировании: проблемы и решения в современных парадигмах. Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2017; 9(30): 9. [Musyichuk M. V. Humor in psychotherapy and counseling: problems and solutions in modern paradigms. Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: Elektronnyy nauchnyy zhurnal. 2017; 9(30): 9. (in Russian)]

Поступила 15.10.2019.

Принята к печати 27.11.2019.



А. И. КУБАРКО

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ И ОКСИГЕНАЦИЯ КРОВИ В ЛЕГКИХ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Рассматриваются развитие сосудов легких, характер кровотока в этих сосудах; механизмы диффузии и связывания кислорода гемоглобином эритроцитов, зависимость вентиляции и кровотока легких от содержания гемоглобина в крови и потребности организма в кислороде. Обсуждается сопряжение процессов газообмена и легочного кровотока.

Ключевые слова: микроциркуляция легких, легочный кровоток, вентиляция легких, диффузия кислорода, связывание кислорода гемоглобином, оксигенация крови.

The article discusses the lung vessels development, the blood flow character in these vessels; the mechanisms of oxygen diffusion and erythrocytes hemoglobin saturation, the dependence of the lung ventilation and blood flow on the blood hemoglobin concentration and the human body needs in oxygen. The conjugation of the gas exchange processes and the lung blood flow is discussed.

Key words: lung microcirculation, lung blood flow, lung ventilation, oxygen diffusion, hemoglobin saturation, blood oxygenation.

HEALTHCARE. 2019; 12: 34—46.

LUNG MICROCIRCULATION AND BLOOD OXYGENATION

A. I. Kubarko

Развитие сосудистой сети легких

Сосудистая сеть легких образуется в процессах эмбрионального васкулогенеза начиная с 4—5-й недели путем дифференцировки клеток мезодермы в эндотелиальные клетки-предшественницы и путем последующего ангиогенеза из существующих сосудов параллельно с формированием легочных ацинусов (рис. 1, цв. вклейка) [1—4].

Сети капилляров, оплетающих поверхность альвеол легких, являясь продолжением артериол, которые в свою очередь образуются мелкими ветвями легочной артерии. Ствол легочной артерии, отходящий от правого желудочка сердца, делится на правую и левую артерии. Поступив в корень каждого легкого, артерии ветвятся подобно ветвлению бронхиального дерева так, что каждая артериальная ветвь располагается вблизи ветви бронхиального дерева и следует вместе с ней. Концевые ветви артерий переходят в артериолы, по которым кровь, поступающая в капиллярные сети, доставляется к структурам альвеолярных ходов и альвеол. Таким образом, развитие сосудистой сети легких идет параллельно с развитием нижних воздухоносных путей и альвеол [6].

Артериальные капилляры продолжают в венозные, через которые артериальная кровь оттекает в венулы, далее в мелкие ветви легочной вены, превращающиеся в междольковых перегородках в одноименные вены, следующие вместе с ветвями бронхиального дерева и бронхами.

На определенном этапе развития альвеол и капилляров легких происходит плотное прилегание базальных мембран эндотелия и эпителия (см. рис. 1),

а также дифференцировка кубического альвеолярного эпителия в плоский тип клеток, что создает условия для повышения эффективности обмена газами. С началом образования сурфактанта на 24—25-й неделе гестации плотность капилляров вокруг альвеол возрастает, что увеличивает газообменную площадь их поверхности [5].

Таким образом, клетки-альвеолоциты и другие структурные компоненты стенок альвеол и терминальных бронхиол используют для их метаболических потребностей кислород, который диффундирует через стенку альвеол, а также, по-видимому, кислород и питательные вещества крови капилляров малого круга, прилежащих к их внешним поверхностям.

Небольшие бронхиальные артерии кровоснабжают оксигенированной артериальной кровью объемом около 1—2% от минутного объема крови большого круга кровообращения ткани стенок больших и малых бронхов и клетки соединительной ткани. Эти артерии развиваются позднее, чем сосуды легочной ткани, имеют меньший диаметр, растяжимы и могут значительно увеличивать его при воспалении и после обструкции легочных артерий (например, при тромбозах) [3]. Венозная кровь из бронхов возвращается в легочные вены и через них в левое предсердие.

В механизмах развития сосудов легких важную роль играют такие сигнальные молекулы, как фактор эндотелия сосудов (VEGF), ангиопоэтин-1, трансформирующий ростовой фактор (TGF- β) и другие. Они необходимы также для поддержания целостности сосудистой сети легких взрослого человека. Некоторые из них оказываются вовлеченными в механизмы

нарушения легочного кровотока, повреждения легких, последующего восстановления и ремоделирования [7]. Среди этих факторов ключевая роль в развитии легочного кровообращения отводится VEGF, который участвует не только в регуляции васкулогенеза и ангиогенеза, но и альвеологенеза [7—9]. Существенную роль в его образовании при развитии легких играют клетки эпителия. Предполагается, что дыхательные пути и альвеолярный эпителий имеют большое значение для образования всей сосудистой системы легких [10, 11].

Повреждение эпителия альвеол и его ремоделирование при фиброзных и других изменениях легочной ткани во взрослом организме, ведущие к снижению экспрессии VEGF, могут быть причинами невозможности поддержания целостности легочных сосудов, развития апоптоза клеток эндотелия, ремоделирования сосудов и уменьшения их плотности [12, 13]

Ангиопоэтин-1 также участвует в механизмах регуляции образования кровеносных сосудов, но пока не выявлена его причастность к ремоделированию сосудов легких при интерстициальном фиброзе [12].

Трансформирующий ростовой фактор TGF- β необходим для координации процессов ветвления альвеол, формирования сети сосудов легких, его избыточная экспрессия во время их развития сопровождается нарушением дифференцировки эпителия и снижением капилляризации легочной ткани [14]. Повышение активности TGF- β связано с прогрессированием фиброобразования легких при интерстициальном фиброзе, с апоптозом эндотелия микрососудов и увеличением толщины мышечного слоя в артериях легких при фиброзе [15—17].

Приведенные данные демонстрируют, что знание механизмов развития сосудов легких может быть полезным для предсказания влияния изменений уровня ростовых факторов и их активности, как это выявлено при фиброзе легких, на поддержание целостности сети сосудов и гемодинамики легких.

Координация ростовыми факторами развития легочной ткани и сосудов играет ключевую роль в создании условий для последующего осуществления газообмена в легких, в котором участвуют альвеолы и кровеносные капилляры. Одним из таких важнейших условий было формирование плотных контактов и слияние базальных мембран эпителия альвеол и эндотелия капилляров, то есть образование границы раздела между внешней газовой средой и внутренней средой организма. Эта структура с одной стороны позволила минимизировать до 1 мкм расстояние для диффузии молекул кислорода из альвеол в кровь, а с другой — стала основой формирования аэрогематического барьера, защищающего от проникновения в кровь микроорганизмов и других чужеродных веществ.

Кровоток в сосудах микроциркуляторного русла легких

Через сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) малого круга кровообращения за 1 мин протекает практически такой же объем крови, что и через сосу-

ды МЦР большого круга. Однако микроциркуляторный кровоток в легких отличается существенной гетерогенностью в различных участках легких, обусловленной влиянием на него различных соотношений давления в альвеолах и сосудах МЦР легких (рис. 2, цв.клейка). Так, в участках (зона 1), где давление в альвеолах может превышать давление в капиллярных сосудах, кровоток может становиться невозможным. В зоне 2 (верхушечные доли легких), где давление в сосудах МЦР во время систолы составляет около 10 мм рт. ст., а давление в альвеолах — около 0 мм рт. ст., кровоток осуществляется, но в диастоле сердца, когда давление в сосудах стремится к нулю, кровоток останавливается. В участках легких (зона 3) (нижние доли легких), в сосудах которых давление крови выше, чем в альвеолах, ток крови осуществляется постоянно. Кровоток в сосудах МЦР легких более равномерен в положении лежа.

Вследствие ряда морфологических и функциональных особенностей сосудов легких показатели кровотока в сосудах МЦР легких отличаются от таковых для большого круга, знание их помогает глубже понять механизмы диффузии и связывания кислорода кровью капилляров. Длина артерий и вен малого круга короче, а их диаметр больше, чем аналогичных сосудов большого круга кровообращения. В стенках мелких артерий и артериол содержится развитый слой гладких миоцитов. Диаметр капилляров малого круга колеблется от 6—11 до 20—40 мкм, артериол — до 80 мкм, а капилляров и артериол большого круга кровообращения — 3—7 и 15—60 мкм соответственно [19]. Сосуды МЦР оплетают густой сетью поверхность альвеол, создавая газообменную поверхность площадью 35—40 м² (см. рис. 1) — примерно в 3 раза меньшую, чем суммарная площадь поверхности альвеол. При этом площадь суммарного поперечного сечения капилляров составляет около 4000 см² [20]. Показано, что такая мощная капиллярная сеть вокруг альвеол, в которой в каждый момент времени находится около 80 мл крови, не только обеспечивает эффективный газообмен, но позволяет пропускать через нее в норме в условиях покоя 4—6 л крови, а при напряженной мышечной работе — до 18—23 л/мин [21]. При этом объем крови 80 мл протекает в условиях покоя через капилляры МЦР за 1 с, эритроцит находится в капилляре 500—750 мс.

Малая длина сосудов, их увеличенный диаметр, тонкая стенка с высоким содержанием эластических волокон, придающая сосудам легких высокую растяжимость, большая суммарная площадь поперечного сечения капилляров являются факторами, обуславливающими более низкое (в 8—10 раз) сопротивление кровотоку в сосудах малого круга по сравнению с большим. Благодаря легкой растяжимости стенок сосудов в капиллярной сети легких может депонироваться и быстро вовлекаться в кровообращение около 100 мл крови. Движение крови в сосудах малого круга осуществляется с меньшей линейной скоростью под действием низкого (около 10—15 мм рт. ст.) градиента давления, чем в большом круге кровообращения

(около 100 мм рт. ст.) [22]. Эти особенности, характерные для кровообращения в сосудах МЦР способствуют диффузии и более эффективному связыванию кислорода гемоглобином эритроцитов капиллярной крови.

Потребность организма в кислороде зависит от интенсивности метаболизма, которая изменяется в широких пределах в зависимости от возраста, при физической нагрузке и других состояниях. Механизмы, контролируемые доставкой кислорода клеткам, в каждый момент времени должны обеспечивать соответствие между объемом кислорода, доставляемым легкими в кровь, и объемом кислорода, потребляемого клетками. Очевидно, что в механизмах поддержания этого соответствия ключевая роль принадлежит регуляции вентиляции легких и кровотока через сосуды малого круга и при изменении объема вентилируемого воздуха или другой дыхательной смеси и кровотока в легких можно в широких пределах изменять доставку кислорода в кровь. В то же время снижение альвеолярной вентиляции, диффузии кислорода и/или кровотока в сосудах МЦР легких сопровождается развитием гипоксии тканей.

Параметры вентиляции легких, необходимые для доставки в кровь требуемого объема кислорода

Известно, что содержание кислорода в атмосферном воздухе составляет 20,93%, в условиях покоя в альвеолярном — около 14,5% и выдыхаемом воздухе около 17%. По этим данным можно рассчитать минутный объем дыхания (МОД) и минутный объем альвеолярной вентиляции легких (МОАВ), необходимые для доставки в альвеолы и затем в кровь около 250 мл кислорода, потребляемого в условиях покоя организмом взрослого молодого человека.

$$\text{МОД} = 250/0,21 - 0,17 = 6,25 \text{ л/мин}$$

$$\text{МОАВ} = 250/0,21 - 0,145 = 3,80 \text{ л/мин}$$

С учетом того, что МОД равен произведению частоты дыхания (ЧД) на дыхательный объем (ДО), то, чтобы доставить требуемые 250 мл кислорода в организм, человек должен дышать с частотой 12—13 дыханий в 1 мин при глубине дыхания 0,5 л. Таким образом, наши частота и глубина дыхания непосредственно связаны с потребностью организма в кислороде.

Из приведенных числовых значений можно рассчитать, как быстро обновляется содержание кислорода в альвеолярном воздухе. В легких взрослого человека после спокойного выдоха остается около 2500 мл воздуха. Если за один вдох в альвеолы поступает 500 мл воздуха, в котором содержится около 150 мл воздуха анатомического мертвого пространства, заполненного при предыдущем выдохе воздухом, уже участвовавшем в газообмене, то при спокойном вдохе в альвеолы поступает только около 350 мл свежего атмосферного воздуха. Нетрудно подсчитать, что полная замена воздуха в альвеолах легких происходит (2500/350) примерно за 7—8 дыхательных циклов. Это является одной из причин того, что содержание кислорода в альвеолах поддерживается относительно постоянным, изменяясь в пре-

делах 14,2—14,6%, вследствие чего в артериальной крови во время вдоха и выдоха наблюдаются небольшие колебания напряжения кислорода и углекислого газа (рис. 3, цв. вклейка). Видно, что напряжение кислорода достигает своего максимума, а напряжение углекислого газа своего минимума на высоте вдоха и противоположные изменения напряжений этих газов в артериальной крови отмечаются при смене вдоха на выдох. Такие колебания напряжений кислорода и углекислого газа в артериальной крови имеют важное значение для поддержания ритмической активности нейронов дыхательного центра и регуляции им внешнего дыхания.

От величины альвеолярной вентиляции зависят парциальные давления кислорода (PO_2), углекислого газа (PCO_2) в альвеолярном воздухе, pH артериальной крови и сатурация гемоглобина кислородом (рис. 4).

В точках пересечения пунктирной вертикальной линии с графическими кривыми отмечено, что при спокойном дыхании (МОАВ около 5 л/мин) PO_2 в альвеолярном воздухе составляет около 100 мм рт. ст., что создает условия для его эффективной диффузии из альвеол в кровь и насыщения гемоглобина. При этом парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе составляет около 40 мм рт. ст., что необходимо для создания градиента давления углекислого газа в 6 мм рт. ст., достаточного для его эффективной диффузии из крови в альвеолы и поддержания pH в артериальной крови около 7,4.

Увеличение альвеолярной вентиляции при углублении и учащении дыхания (гипервентиляция) сопровождается снижением в альвеолярном воздухе PCO_2 , увеличением PO_2 , что создает условия для увеличения диффузии кислорода из альвеол в кровь

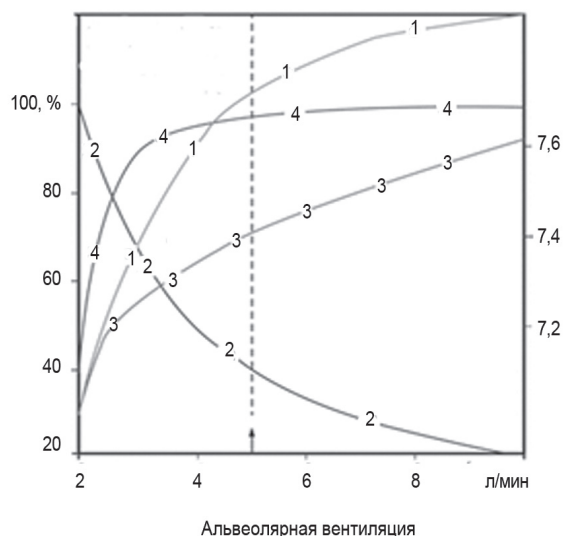


Рис. 4. Зависимость PO_2 , PCO_2 в альвеолярном воздухе, pH артериальной крови и сатурации гемоглобина кислородом от величины альвеолярной вентиляции (л/мин): 1 — PO_2 ; 2 — PCO_2 в альвеолярном воздухе (P, мм рт. ст.); 3 — pH артериальной крови (ед.); 4 — сатурация гемоглобина кислородом в артериальной крови (%) [23]

и достижения максимальной сатурации гемоглобина кислородом, а также диффузии углекислого газа из крови в альвеолы и сдвига рН артериальной крови в щелочную сторону (см. рис. 4) [24].

Диффузия кислорода из альвеол в кровь

В механизмах и процессах доставки в кровь кислорода из альвеолярного воздуха используется принцип, который подчиняется законам растворения и диффузии газов [25]. В соответствии с этим законом растворение в жидкости каждого из компонентов газовой смеси при постоянной температуре пропорционально парциальному давлению компонента над жидкостью и не зависит от общего давления смеси. Таким образом, молекулы газа (в случае чистого атмосферного воздуха это азот, кислород и углекислый газ), сталкиваясь с поверхностью жидкости или биологической ткани, растворяются в них до тех пор, пока парциальное давление газа в воздухе и его напряжение в жидкости не станут равными.

Величина парциального давления конкретного газа пропорциональна его процентному содержанию в воздухе. Нормальное атмосферное давление воздуха, равное на уровне моря 760 мм рт. ст., создается суммой парциальных давлений всех газов воздуха и парами воды, взвешенными в воздухе. Таким образом, простой расчет показывает, что парциальное давление, создаваемое кислородом в атмосферном воздухе, составит 20,93% от 760 мм рт. ст. или около 159 мм рт. ст.

Кислород альвеолярного воздуха создает в альвеолах P_{A,O_2} около 100 мм рт. ст. Смешанная венозная кровь сосудов МЦР легких, вернувшаяся в условиях покоя из тканей организма, содержит около 15 об.% кислорода в составе оксигемоглобина (при сатурации гемоглобина кислородом около 75%) и растворенный кислород в концентрации около 0,11 об.%, что создает его напряжение в венозной крови (P_{V,O_2}) ~40 мм рт. ст. (таблица).

Как видно из таблицы, PO_2 , будучи максимальным во вдыхаемом атмосферном воздухе (159 мм рт. ст.), уменьшается примерно до 100 мм рт. ст. в альвеолярном воздухе и достигает минимального значения около 40 мм рт. ст. в венозной крови и таким образом между давлениями кислорода в альвеолярном воздухе и венозной кровью создается градиент, равный 60 мм рт. ст. (рис. 5).

Кислород альвеолярного воздуха в соответствии с законом растворимости газов растворяется и одновременно под действием сил разности его парциального давления (ΔPO_2), равной около 60 мм рт. ст., диффундирует через сурфактант, стенки альвеол и капилляра, плазму крови, мембрану эритроцита в его ци-

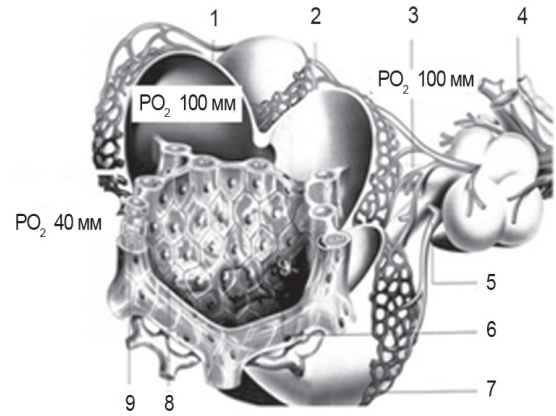


Рис. 5. Схематическое изображение альвеолы, сети капилляров газообменной поверхности легких и давлений кислорода: 1 — стенка альвеолы; 2 — легочные венулы; 3 — терминальная бронхиола; 4 — лимфатический сосуд; 5 — легочная артериола; 6 — макрофаг; 7 — альвеолярные капилляры; 8 — сурфактант и эпителий альвеол; 9 — волокна соединительной ткани [26].

топлазму, где он связывается гемоглобином (рис. 6, цв. вклейка).

Растворение и диффузия кислорода в кровь продолжаются до тех пор, пока напряжение кислорода в ней не станет равным его парциальному давлению в альвеолярном воздухе, то есть 100 мм рт. ст. Процессы диффузии кислорода в кровь зависят как от состояния стенки альвеол, так и кровотока в сосудах МЦР малого круга кровообращения. Скорость диффузии кислорода из альвеол в кровь описывается уравнением:

$$dV/dt = k[S\alpha(P_1 - P_2)/x],$$

где dV/dt — объем диффундирующего газа за единицу времени; k — коэффициент проницаемости сред диффузии для кислорода; α — растворимость кислорода в тканях; S — площадь диффузионной поверхности легких (и капилляров); P_1 и P_2 — напряжение газа в крови и альвеолах; x — диффузионное расстояние.

Суммарная площадь диффузионной поверхности альвеол S зависит от возраста, массы тела, роста, пола, физической тренированности и составляет у здорового молодого человека около 100 м². Она меньше на выдохе и увеличивается на вдохе. Коэффициент растворимости кислорода в средах диффузии и в крови составляет 0,024 мл/мл. Разность напряжений кислорода ΔPO_2 около 60 мм рт. ст. достаточна для диффузии кислорода на расстояние из альвеолы в эритроцит, которое в нормальных условиях составляет до 1 мкм (в среднем 0,56 мкм) [28].

Содержание кислорода и его PO_2

Показатель	Атмосферный воздух	Выдыхаемый воздух	Альвеолярный воздух	Венозная кровь	Артериальная кровь
$PO_2 \rightarrow O$	20,94% ~159 мм рт. ст.	16—17% ~120 мм рт. ст.	14,2—14,6% ~100 мм рт. ст.	~15 об. % (в HbO ₂) 0,11 мл (раствор.) ~40 мм рт. ст.	20—21 об. % (в HbO ₂) 0,25—0,3 мл (раствор.) ~100 мм рт. ст.

Параметры, оказывающие влияние на диффузию кислорода, зависят не только от индивидуума, но и от температуры, атмосферного давления, состояния здоровья человека. Площадь диффузии может существенно уменьшаться при рестриктивных нарушениях, ателектазах, удалении части легкого. Эффективная диффузия кислорода из альвеол в кровь зависит также от площади поверхности, создаваемой открытыми капиллярами легких. Уменьшение их плотности, апоптоз эндотелия при фиброзных и других изменениях легочной ткани, сопровождаемых снижением экспрессии VEGF, могут вести к уменьшению суммарной газообменной площади сосудов МЦР [15, 16].

Измерить параметры факторов, влияющих на диффузию кислорода, можно в экспериментальных условиях. В диагностических целях для оценки диффузии кислорода используют интегральный показатель, характеризующий диффузию кислорода из альвеол в кровь — диффузионную способность легких для кислорода (DLO_2). Она равна объему кислорода, диффундирующему из альвеолярного воздуха в кровь через всю поверхность газообмена за 1 мин при градиенте давления кислорода 1 мм рт. ст. Диффузионная способность легких может быть описана выражением:

$$1/DLO_2 = 1/(DM) + (1/Vc \cdot \theta),$$

где DM — диффузионная способность структур аэрогемаического барьера, отражающая их проницаемость и площадь диффузионной поверхности альвеоларно-капиллярной границы раздела; Vc — объем гемоглобина в капиллярах; θ — скорость связывания гемоглобином кислорода [29].

В условиях покоя DLO_2 у взрослого здорового человека составляет 20—25 мл O_2 /мин, а при физической нагрузке DLO_2 увеличивается и может достигать 70 мл O_2 /мин [18].

Простые расчеты показывают, что в условиях покоя объем кислорода (VO_2), который теоретически мог бы у здорового человека продиффундировать в кровь за 1 мин, составляет: $VO_2 = DLO_2 \cdot \Delta PO_2 = 25 \text{ мл } O_2/\text{мин} \cdot 60 \text{ мм рт. ст.} = 1500 \text{ мл/мин}$.

Однако по мере диффузии кислорода из альвеол в кровь и повышения его напряжения в крови ΔPO_2 уменьшается и эффективное значение ΔPO_2 , определяющее объем диффундирующего за минуту кислорода в кровь, меньше, чем его исходное значение, равное 60 мм рт. ст. (рис. 7).

Реальное количество кислорода, которое поступит в кровь путем диффузии и будет связано кровью, зависит от числа молекул гемоглобина, не связанных с кислородом, или оставшейся сатурации гемоглобина в венозной крови. В условиях покоя извлечение кислорода из артериальной крови тканями организма и его потребления клетками (коэффициент экстракции (использования) кислорода — KEO_2), составляют около 25% от содержащегося в крови или около 250 мл/мин. Из каждого литра артериальной крови ткани извлекают около 50 мл кислорода.

Таким образом, гемоглобин смешанной венозной крови, поступившей в артериальные капилляры ма-

лого круга, остается на 75% насыщенным кислородом и способен связать лишь 25% кислорода от кислородной емкости крови конкретного человека. Например, при содержании у молодого человека 150 г гемоглобина в 1 л крови кислородная емкость артериальной крови будет равна $150 \cdot 1,34 = 201$ мл кислорода в 1 л артериальной крови. При извлечении тканями из крови 25% кислорода 1 л венозной крови в капиллярах легких будет содержать около 150 мл кислорода и сможет связать еще около 50 мл диффундирующего из альвеол кислорода или при минутном объеме крови (МОК) 5 л — 250 мл кислорода за 1 мин. Для диффузии в условиях покоя этого объема кислорода из альвеол в кровь при величине диффузионной способности легких 25 мл O_2 /мин/мм рт. ст. потребует эффективный градиент давления кислорода не 60 мм рт. ст., а лишь 10 мм рт. ст. Примерно такой объем кислорода и потребляется в покое за 1 мин организмом здоровых молодых людей.

Возможности легких по доставке кислорода в кровь возрастают при глубоком дыхании во время физической работы, при волнении за счет увеличения площади поверхности диффузии легких (S) и эффективного градиента давления кислорода ΔPO_2 между альвеолами и кровью. При этом возрастают и возможности крови связать кислород, обусловленные извлечением большего количества кислорода тканями. Коэффициент экстракции кислорода тканями при тяжелой физической нагрузке может достигать 75—85%. Так, при содержании 150 г гемоглобина в 1 л крови и $KEO_2 = 80\%$ 1 л крови в легких при полном насыщении гемоглобина кислородом связывает 200 мл — 40 мл = 160 мл кислорода. При МОК, возросшем при физической нагрузке, например до 20 л/мин, кровь свяжет в легких $160 \cdot 20 = 3200$ мл кислорода за 1 мин или почти в 13 раз больше, чем в условиях покоя.

Даже при наличии нормальных градиентов напряжения кислорода, сохранности диффузионной поверхности легких снижение его поступления в эритроциты капилляров, развитие гипоксемии и гипоксии мо-

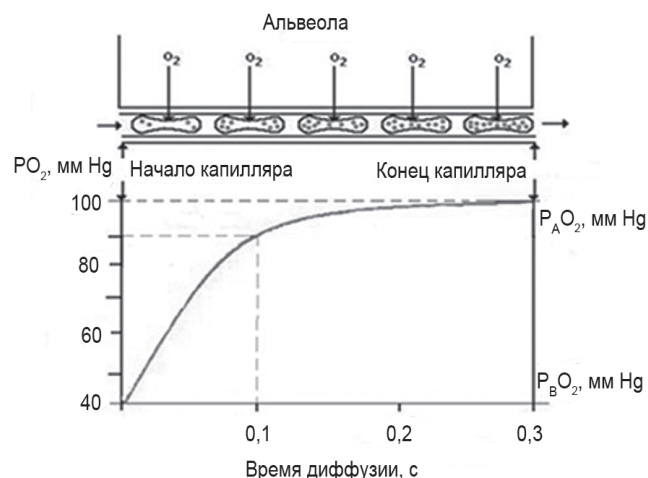


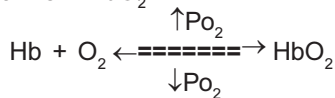
Рис. 7. Изменение градиента напряжения (ΔPO_2) и сатурации гемоглобина в процессе диффузии кислорода из альвеол в капилляры [20]

жет сформироваться в результате увеличения диффузионных расстояний для кислорода при утолщении стенок альвеол и других структурных компонентов аэрогематического барьера, которое может развиться вследствие воспалительных заболеваний, фиброзных изменений, отеке легких. Увеличение расстояния диффузии для молекул кислорода между альвеолами и эритроцитами может стать причиной развития тяжелой респираторной недостаточности, вызванной снижением количества кислорода, поступающего в эритроциты.

Поскольку скорость диффузии и поступление кислорода в кровь зависят от разности PO_2 в альвеолах и его напряжения в крови, дыхание воздухом при сниженном атмосферном давлении или воздухом с пониженным содержанием кислорода всегда сопровождается снижением его диффузии в кровь. И наоборот, дыхание воздухом с повышенным содержанием кислорода, воздухом при повышенном давлении сопровождается увеличением ΔPO_2 и диффузии кислорода в кровь. Такая возможность увеличения скорости диффузии кислорода из альвеол в кровь лежит в основе терапии гипоксических состояний методами, получившими название нормобарической и гипербарической оксигенации.

Связывание гемоглобином кислорода и диссоциация оксигемоглобина

Известно, что ведущим фактором, определяющим сродство гемоглобина к кислороду, вероятность связывания кислорода и образования оксигемоглобина, является величина напряжения кислорода, создаваемая его фракцией, растворенной в крови [18, 20]. По мере диффузии растворенного кислорода из альвеол в кровь и далее в цитоплазму эритроцитов протекающей венозной крови его напряжение возрастает с 40 до 100 мм рт. ст., сродство гемоглобина к кислороду повышается и реакция взаимодействия гемоглобина с кислородом смещается вправо с образованием HbO_2 :



Таким образом, в нормальных условиях гемоглобин связывает кислород в эритроцитах крови легочных капилляров и почти полная сатурация гемоглобина кислородом может достигаться при PO_2 артериальной крови > 60—70 мм рт. ст., а в тканевых капиллярах, где напряжение кислорода снижается и сродство Hb к кислороду уменьшается, HbO_2 диссоциирует с высвобождением свободного растворяющегося кислорода. Каждая молекула гемоглобина может связать 4 молекулы кислорода, который, взаимодействуя со слабыми координационными связями атома железа, остается в молекулярной форме. Взаимодействие кислорода с железом и, таким образом, образование HbO_2 легко обратимы [18]. Присоединение молекул кислорода к гемоглобину носит кооперативный характер, каждая присоединенная молекула кислорода повышает к нему сродство гемоглобина и облегчает присоединение новых молекул [30, 31]

Гемоглобин способен присоединять и транспортировать протоны водорода H^+ и CO_2 и их присоединение способствует высвобождению кислорода из оксигемоглобина. Благодаря этому свойству создаются дополнительные условия для увеличения высвобождения кислорода в тканях с высоким уровнем метаболизма, например в активно работающих мышцах.

Наоборот, присоединение кислорода к гемоглобину в крови капилляров легких сопровождается вытеснением из связи с гемоглобином H^+ и CO_2 . Высвобожденный углекислый газ диффундирует из эритроцита в плазму крови и затем по его градиенту напряжения из крови в альвеолы. Протон водорода соединяется с поступающим в эритроцит HCO_3^- , образующаяся при этом угольная кислота диссоциирует под действием фермента карбоангидразы на воду и CO_2 , который диффундирует из крови в альвеолы и удаляется из организма (рис. 8).

Как уже упоминалось, эритроцит находится в капилляре около 500—750 мс, и примерно за 250 мс кислород успевает переместиться из альвеол в эритроциты и связаться с гемоглобином с образованием оксигемоглобина. Высокая скорость диффузии через мембрану эритроцита обусловлена ее хорошей проницаемостью для кислорода и высоким градиентом напряжения кислорода — около 60 мм рт. ст. в начальной части артериального капилляра. Однако градиент напряжения кислорода быстро уменьшается по мере растворения кислорода в плазме крови, приближения величины его напряжения к величине парциального давления в альвеолах (см. рис. 7) и скорость диффузии замедляется. Кроме того, она ограничивается относительно низкой скоростью диффузии через примембранный слой воды в силу низкой растворимости кислорода в воде. Таким образом, скорость сатурации гемоглобина кислородом лимитируется скорее не скоростью реакции его связывания молекулой гемоглобина, а скоростью диффузии кислорода через структуры аэрогематического барьера [32]. Несмотря на эти ограничения в капиллярах малого круга кровообращения здорового человека имеются существенные резервные возможности, позволяющие обеспечить эффективное связывание кислорода с гемоглобином при физической нагрузке

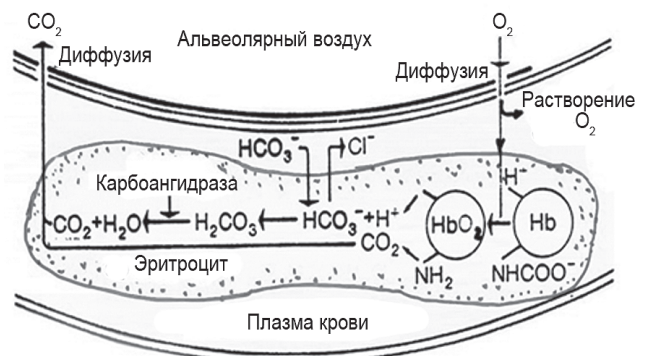


Рис. 8. Процессы диффузии, растворения, связывания гемоглобином кислорода и высвобождения углекислого газа в эритроцитах крови [20]

и других состояниях, сопровождаемых увеличением в несколько раз скорости капиллярного кровотока. Однако при экстремальной физической нагрузке, высоких МОК и скорости кровотока в капиллярах легких время нахождения эритроцита в капиллярах может стать меньше 250 мс, что может привести к развитию гипоксемии.

Зависимость связывания гемоглобином кислорода и диссоциации оксигемоглобина от напряжения кислорода в различных условиях отображается на графиках кривой, получившей название кривой диссоциации оксигемоглобина (рис. 9).

Эта кривая имеет S-образный вид с перегибами в области напряжения кислорода около 10 и 60 мм рт. ст. Если PO_2 в плазме увеличивается, что наблюдается в крови капилляров легких в процессе диффузии кислорода из альвеол, сатурация гемоглобина вследствие увеличения сродства гемоглобина к кислороду растет почти линейно с увеличением напряжения кислорода. Сатурация гемоглобина в оттекающей от альвеол артериальной крови достигает 96—98%. При снижении PO_2 в альвеолярном воздухе с обычного (100 мм рт. ст.) до 90 мм рт. ст. оксигенация гемоглобина уменьшается лишь на 1—2%. Такая особенность сродства гемоглобина к кислороду дает возможность организму приспосабливаться к небольшим колебаниям объемов вентилируемого воздуха в легких и изменениям атмосферного давления. Из-за шунтирования крови сосудов большого и малого круга кровообращения сатурация гемоглобина в крови артерий системного кровотока немного снижается, составляя 94—98%.

Содержание газов в крови принято выражать в объемных процентах (об. %), то есть количеством

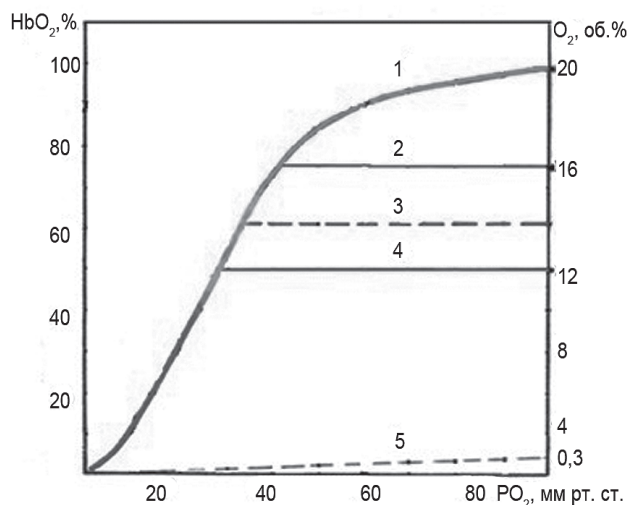


Рис. 9. Зависимость связывания кислорода гемоглобином от напряжения кислорода: 1 — кривая связывания кислорода и диссоциации оксигемоглобина; 2—4 — сатурация гемоглобина в смешанной венозной крови (2 — в покое; 3 — при нагрузке средней тяжести; 4 — при тяжелой нагрузке); 5 — количество растворенного кислорода (об.% или мл O_2 в 100 мл) в плазме крови и создаваемое им напряжение кислорода (PO_2 мм рт. ст.)

газа в миллилитрах, находящихся в 100 мл крови. Кислород после его диффузии из альвеол и связывания гемоглобином эритроцитов находится в артериальной крови и транспортируется ею в двух формах: физического растворения — 0,3 об. %; в составе оксигемоглобина (HbO_2) — 15—21 об. %.

Гемоглобину принадлежит основная роль в связывании (оксигенации крови) и транспорте кислорода. При полной сатурации гемоглобина 1 г его связывает и транспортирует в среднем 1,34 мл кислорода. Зная содержание Hb в крови, легко рассчитать кислородную емкость крови (КЕК) — количество кислорода, связанного с гемоглобином, находящимся в 100 (или 1000) мл крови, при его полном насыщении кислородом. Если в крови содержится 15 г % Hb, то КЕК составит $15 \cdot 1,34 = 20,1$ мл. Зная содержание гемоглобина, его насыщение кислородом (SaO_2 , измеряемое методом пульсоксиметрии) и напряжение кислорода в артериальной крови $P_{A}O_2$, при отсутствии в крови дисгемоглобинов, можно вычислить в ней реальную концентрацию кислорода (CaO_2), используя следующее уравнение [29]:

$$CaO_2 = 1,34 \cdot [Hb, г] \cdot (SaO_2/100) + 0,003 \cdot P_{A}O_2$$

Из приведенного уравнения следует, что количество связываемого кровью кислорода в легких и его доставка в ткани зависят прежде всего от содержания в крови гемоглобина и одной из частых причин развития гипоксии являются анемии (снижение содержания гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин) различного происхождения

На взаимодействие гемоглобина с кислородом и оксигенацию крови влияют и другие факторы. На практике важно учитывать то, что гемоглобин обладает в 240—300 раз более высоким сродством к угарному газу (CO), чем к кислороду, и при соединении гемоглобина с CO образуется карбоксигемоглобин ($HbCO$), придающий крови вишнево-красный цвет. Поэтому при отравлении CO кожа пострадавшего в местах гиперемии может приобретать такой оттенок. Молекула CO присоединяется к атому железа гема и блокирует возможность связи гемоглобина с кислородом. Кроме того, в присутствии CO кривая диссоциации HbO_2 сдвигается влево и даже те молекулы гемоглобина, которые связаны с кислородом, хуже отдают его тканям. При наличии в воздухе 0,1% CO более 50% молекул Hb превращаются в карбоксигемоглобин, а уже при содержании в крови 20—25% $HbCO$ необходимо обеспечить пострадавшему вдыхание чистого кислорода. Это увеличивает до 20 раз скорость диссоциации $HbCO$. Даже в условиях дыхания относительно чистым атмосферным воздухом 0—2% гемоглобина крови может быть связано с CO, а после выкуренной сигареты содержание $HbCO$ может увеличиться до 5% и более, что снижает КЕК [20].

При действии сильных окислителей кислород может образовывать прочную химическую связь с железом гема, и атом железа становится трехвалентным — образуется метгемоглобин (MetHb), который сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина влево, ухудшая условия высвобождения кислорода

в тканевых капиллярах. У здоровых людей в обычных условиях из-за постоянного поступления в кровь окислителей (перекисей, нитропроизводных органических веществ и др.) до 3% гемоглобина крови может быть в виде MetHb.

Низкий уровень содержания в крови MetHb поддерживается благодаря действию антиоксидантов (глутатион и аскорбиновая кислота), присутствующих в эритроцитах, а его восстановление в гемоглобин происходит в процессе ферментативных реакций с участием эритроцитных ферментов дегидрогеназ. При недостаточности этих систем или при избыточном попадании в кровь таких веществ, как, например, фенацетин, противомаларийные лекарственные препараты, обладающих высокими оксидантными свойствами, может развиваться метгемоглобинемия.

Гемоглобин взаимодействует и с рядом других растворенных в крови веществ. В частности, при взаимодействии с лекарственными препаратами, содержащими серу, может образовываться сульфгемоглобин, сдвигающий кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, а при взаимодействии с глюкозой образуется гликозилированный (гликированный) гемоглобин HbA1c (у здорового человека до 4—6% от общего содержания в крови гемоглобина), сдвигающий кривую диссоциации влево. Определение содержания гликированного гемоглобина в крови используется для ранней диагностики гипергликемии и риска развития сахарного диабета.

В крови плода преобладает фетальный гемоглобин (HbF), обладающий большим сродством к кислороду, чем гемоглобин взрослого. У новорожденного в эритроцитах содержится до 70% фетального гемоглобина. В первые часы после рождения PO_2 артериальной крови составляет около 50 мм рт. ст. и HbO_2 — 75—90%. Гемоглобин F заменяется на HbA в течение первого полугодия жизни.

У пожилых людей напряжение кислорода в артериальной крови и насыщение гемоглобина кислородом постепенно снижаются. Ориентировочно величину напряжения кислорода можно рассчитать по формуле:

$$P_{A}O_2 \text{ (мм рт. ст.)} = 103,5 - 0,42 \cdot \text{возраст (лет)}.$$

Так, например у мужчины в возрасте 75 лет $P_{A}O_2$ равно около 72 мм рт. ст. и приближается к критическому уровню, ниже которого сатурация гемоглобина может становиться меньше нормальной и возрастает риск развития гипоксемии. Вероятность такого риска увеличивается при снижении атмосферного давления, дыхании в условиях сниженного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, уменьшении объема альвеолярной вентиляции.

Объем кровотока, необходимый для связывания требуемого количества кислорода

МОК, протекающей через сосуды МЦР легких для связывания требуемого количества кислорода, может быть рассчитан исходя из данных о потреблении кислорода (в покое около 250 мл), содержании кислорода в артериальной и венозной крови: $МОК = 250 / (O_{2арт.} - O_{2вен.})$.

При содержании гемоглобина 150 г/л и его нормальной сатурации в 1 мл артериальной крови содержится 0,2 мл O_2 и поскольку ткани использовали около 25% кислорода артериальной крови, в притекающей к легким венозной крови осталось 75% O_2 в составе оксигемоглобина, или 0,15 мл/мл. Таким образом, в покое $МОК = 250 / (0,2 - 0,15) = 5$ л/мин. Теоретически объем деоксигенированной до 75% венозной крови, достаточный для связывания за 1 мин 250 мл O_2 , составляет лишь 25% от МОК. Можно было бы полагать, что объем крови 3,75 л/мин, составляющий 75% от $МОК = 5$ л, перекачивается сердцем как будто бы необоснованно, требуя затрат энергии и создавая постоянную дополнительную нагрузку на работу сердца. Однако необходимость перекачивания в покое через легкие МОК, равного около 5 л, вытекает из особенностей взаимодействия гемоглобина с кислородом (сатурации, под которой понимают отношение в молекуле гемоглобина занятых кислородом участков связывания к их общему числу) и его десатурации в тканях. Молекулы гемоглобина венозной крови, возвращающейся в покое из тканей в малый круг кровообращения, десатурированы примерно на 25%, то есть отдали одну, вероятно, удерживаемую наиболее слабыми связями, молекулу кислорода из 4, которые были присоединены к ним в артериальной крови при полной сатурации. Несмотря на глубокие исследования свойств молекулы гемоглобина и их роли в присоединении кислорода, полученные данные о кинетике реакции связывания и отдачи кислорода гемоглобином остаются противоречивыми [30—33].

Десатурированный гемоглобин в венозных капиллярах тканей связывается с углекислым газом и транспортирует его в легкие, где CO_2 вытесняется из связи с гемоглобином при присоединении молекулы кислорода (см. рис. 5). Таким образом, суммарное количество оксигемоглобина и частично десатурированного в тканях гемоглобина создают ту же его концентрацию и то же количество эритроцитов в тех же 5 л венозной крови, и при его сатурации в эритроцитах капилляров легких в условиях покоя молекула не полностью десатурированного гемоглобина вновь может присоединить лишь одну молекулу кислорода.

Выполнение физической нагрузки, сопровождаемое увеличением потребности в кислороде и питательных веществах мышечной и других тканей, требует не только увеличения вентиляции легких, но и МОК. Как уже отмечалось, в условиях нагрузки количество кислорода, извлекаемого тканями из артериальной крови, возрастает и $KЭO_2$ может достигать 75—85%. В смешанной венозной крови, притекающей в капилляры легких, содержание кислорода уменьшается. Так, при потреблении человеком 3 л кислорода в 1 мин, в крови которого содержится 150 г/л гемоглобина, а ткани извлекают из артериальной крови около 75% кислорода, сердце должно перекачать $МОК = 3000 / (0,2 - 0,05) = 20$ л.

Для перемещения этого объема крови через сосуды малого круга необходимо увеличить примерно

в 4 раза линейную скорость кровотока по сравнению с условиями покоя, и время нахождения микрообъема крови в капилляре уменьшается с 750 мс до 0,25 с и менее. Успевают ли кислород за столь короткое время диффундировать из альвеол в кровь и соединиться с гемоглобином? Положительный ответ на этот вопрос следует из измерений методом пульсоксиметрии сатурации гемоглобина кислородом при выполнении испытуемыми тяжелой физической нагрузки. Результаты измерений свидетельствуют, что у здоровых, физически тренированных молодых людей, при нормальной функции респираторной и сердечно-сосудистой систем при выполнении такой нагрузки сатурация гемоглобина остается на уровне 93—95% вплоть до момента исчерпания резервов доставки кислорода в кровь [18].

Значение гемоглобина для формирования КЕК и МОК

Содержание кислорода в составе оксигемоглобина, создающее КЕК, зависит от концентрации гемоглобина и его сатурации. Концентрация гемоглобина оказывает существенное влияние на МОК, необходимый для доставки определенного количества кислорода. Например, при снижении КЕК, обусловленном концентрацией гемоглобина 120 г/л, для связывания в покое в малом круге кровообращения 250 мл крови в 1 мин и утилизации тканями 25% кислорода артериальной крови, понадобится МОК на 1,2 л больше, чем при нормальном уровне гемоглобина (~5 л/мин): $МОК = 250/0,16 - 0,12 = 6,2$ л.

Таким образом, при снижении содержания гемоглобина при анемиях кровотоков, необходимый для связывания и обеспечения метаболических потребностей тканей адекватным количеством кислорода, должен быть увеличен, что будет сопровождаться повышенной нагрузкой как на сердце, так и в покое и приводить к снижению резервных возможностей насосной функции сердца, особенно при физической нагрузке.

Так, например, если при физической нагрузке с потреблением 2 л кислорода в 1 мин при извлечении кислорода тканями 60% и содержании гемоглобина 150 г/л, потребуется $МОК = 2000/0,2 - 0,08 = 16,7$ л, то при выполнении той же нагрузки при содержании гемоглобина в крови 120 г/л, понадобится $МОК = 2000/0,16 - 0,064 = 20,8$ л или на 4,1 л/мин больше. Такая величина МОК может оказаться за пределами резервных возможностей насосной функции сердца даже здорового, мало физически тренированного человека и не может быть обеспечена при анемии.

Снижение кислородной емкости крови имеет место не только при уменьшении концентрации гемоглобина, но и при его нормальном количестве, когда в крови содержатся уже упоминавшиеся дисгемоглобины (метгемоглобин, карбоксигемоглобин, сульфгемоглобин). Во всех этих случаях для связывания кровью в малом круге количества кислорода, эквивалентного его потреблению тканями, требуется больший, чем в нормальных условиях МОК через сосуды МЦР малого круга [18].

Растворенный в средах диффузии кислород создает его напряжение, от величины которого зависит сродство к кислороду гемоглобина и образование оксигемоглобина, от величины градиента этого напряжения зависит скорость диффузии и расстояние, на которое диффундируют молекулы кислорода. С учетом ключевой роли растворенного кислорода в газообмене возникает вопрос, почему в эволюции возникла необходимость в гемоглобине крови и других белках, связывающих кислород в тканях (миоглобин, нейроглобин, цитоглобин)? Ответ на этот вопрос следует из результатов расчета МОК, который бы понадобился для растворения и доставки тканям уже известного нам количества кислорода (около 250 мл/мин), потребляемого в покое организмом человека. Приняв во внимание, что в 1 л артериальной крови растворяется 3 мл кислорода и допустив, что из нее тканями извлекается весь кислород, рассчитаем необходимый объемный кровоток за 1 мин: $МОК = 250/0,003 = 83,3$ л.

Чтобы перекачивать такой объем крови за 1 мин при величине ударного объема 70 мл, сердцу пришлось бы сокращаться с частотой 1190 уд/мин. Учитывая, что $МОК = \Delta A D c g d / R$, при нормальном сопротивлении кровотоку в сосудистой системе пришлось бы создавать и поддерживать на входе в большой круг кровообращения (аорте) существенно более высокое артериальное давление крови. Все это привело бы к высокой нагрузке на миокард и, вероятно, потребовало бы создания сосудистых сетей иной архитектуры, нежели существующие у человека и других высших организмов.

В процессе эволюционного развития и увеличения энергозатрат живыми организмами шел поиск способов увеличения КЕК, который был реализован с использованием белков, способных не просто присоединять кислород, но и изменять их сродство к кислороду в зависимости от напряжения этого газа в крови, создаваемого его содержанием в атмосферном и альвеолярном воздухе.

В качестве такого белка у большинства живых организмов был использован гемоглобин, находящийся в эритроцитах. У других организмов таким белком, связывающим кислород, стал гемоцианин, содержащий вместо атомов железа, атомы меди. Наибольшее сродство гемоглобина к кислороду и образование HbO_2 наблюдаются в капиллярах малого круга кровообращения при напряжении растворенного в плазме крови кислорода около 100 мм рт. ст., которое достигается при дыхании атмосферным воздухом при нормальном атмосферном давлении (760 мм рт. ст.). Низкое сродство гемоглобина к кислороду и диссоциация HbO_2 имеют место в крови тканевых капилляров, где напряжение кислорода снижено.

Как обсуждалось ранее в статье о регуляции кровотока в сосудах МЦР, гемоглобин играет важную роль в превращениях оксида азота, имеющего ключевое значение в расширении артериол, поддержании должного кровотока через тканевые капилляры и в регуляции многих других процессов в организме [34, 35].

Ряд причин обусловили необходимость размещения гемоглобина в эритроцит. Растворенный в плазме крови гемоглобин менее эффективно связывает кислород, что могло бы привести к недостаточной доставке кислорода и развитию гипоксии тканей. Разрушение гемоглобина сопровождается образованием токсичных для организма веществ билирубина и порфиринов.

Имея молекулярную массу около 8 кДа, гемоглобин, растворенный в плазме крови, фильтруется через почечный фильтр и может закупоривать почечные канальцы и нарушать выделительную функцию почек. Эритроциты предотвращают возможность фильтрации содержащегося в них гемоглобина.

Гемоглобин для создания достаточной КЕК должен содержаться в крови в высоких концентрациях — 120–150 г/л у женщин и 130–170 г/л у мужчин, то есть в концентрации, в 2 раза превышающей общую концентрацию белков (60–85 г/л) в плазме крови. Его размещение в плазме крови привело бы к существенному увеличению ее вязкости и онкотического давления.

Вероятно, эти обстоятельства предопределили тот факт, что в процессе эволюционного развития было найдено компромиссное решение о наиболее эффективном способе использования этого белка для связывания и транспорта кислорода, углекислого газа и использования его буферных свойств для поддержания pH крови. Этим способом стало помещение гемоглобина в эритроциты в процессе их образования в красном костном мозге, где синтез гемоглобина и образование эритроцитов осуществляются одновременно и контролируются гормоном эритропоэтином.

В условиях нормального эритропоэза и нормального содержания в крови эритроцитов и гемоглобина в одном эритроците находится около 30 пг, или около 350 млн молекул гемоглобина, что является важным условием для сохранения средних величин объема эритроцита около 90 фл (фемтолитров) и диаметра около 7,6 мкм. Количество молекул гемоглобина, помещаемых в один эритроцит, предопределяет содержание общего числа эритроцитов в крови, в которых будет размещен весь находящийся в ней гемоглобин. Оно составляет понятие нормального содержания эритроцитов в крови: $3,9 - 5,1 \cdot 10^{12}$ кл/л у мужчин и $3,7 - 4,9 \cdot 10^{12}$ кл/л у женщин.

Анализ различий КЕК, определяемой содержанием гемоглобина в крови и, как следствие, числом эритроцитов в крови у мужчин и женщин показывает, что эти показатели меньше у женщин, чем у мужчин. Такое различие обусловлено меньшими базальными затратами энергии на поддержание процессов жизнедеятельности (около 1500 ккал/сут в организме женщины молодого возраста), чем затратами мужского организма (около 1700 ккал/сут) и меньшей потребностью в кислороде — около 230 мл/мин в покое для женщин и около 280 мл/мин для мужчин. Для доставки меньшего количества кислорода в легкие и кровь, связывания его кровью и доставки тканям у женщин требуются меньшие функциональные па-

раметры респираторной системы (жизненная емкость легких около 3,6 л, минутный объем дыхания около 4—5 л/мин), сердца (МОК около 4 л), объем крови около 6% массы тела, меньшее содержание в крови гемоглобина (120–150 г/л) и эритроцитов ($3,7-4,9 \cdot 10^{12}/л$), чем эти параметры для организма мужчин (4,8 л, 5—6 л/мин, 5 л/мин, 8%, 130—170 г/л, $3,9-5,1 \cdot 10^{12}/л$ соответственно). Приведенные данные еще раз подчеркивают, насколько тесно в организме связаны метаболизм и функция органов и тканей, обслуживающих его энергетические и пластические потребности.

Очевидно, что и у здорового человека, и у пациентов с сохраненными диффузионными параметрами легких количество кислорода, которое может быть связано кровью в легких и затем доставлено в ткани, будет зависеть от объемного кровотока в сосудах МЦР малого круга кровообращения, содержания в крови гемоглобина и его соединений. Поэтому появление в крови дисгемоглобинов (карбоксигемоглобин более 1,2%, гликированный гемоглобин более 4—6%, сульфгемоглобин и другие формы гемоглобина) вызывает уменьшение КЕК и может вести к существенному снижению резервов связывания и доставки кислорода клеткам. Показано, что гипергликемия сопровождается ростом в крови уровня гликозилированного гемоглобина [36], который может не только влиять на количество кислорода, связываемого кровью в легких, но и привести к снижению диссоциации оксигемоглобина и отдаче кислорода тканям вследствие увеличения сродства гликозилированного гемоглобина к кислороду [37].

Сопряжение процессов газообмена и кровотока в малом круге кровообращения

Через сосуды МЦР малого круга за 1 мин протекает практически такой же МОК, что и через сосуды большого круга. В основе механизмов, поддерживающих это равенство, лежат последовательный характер анатомического соединения сосудов большого и малого круга кровообращения и физиологические механизмы регуляции гемодинамики. Среди них механизмы, постулируемые законом Франка — Старлинга, в соответствии с которым увеличение сердечного выброса левого желудочка сопровождается эквивалентным увеличением сердечного выброса правого желудочка.

Важную роль в поддержании этого равенства, а также соответствия между объемами вентилируемого через легкие воздуха и кровотока (перфузии) легких, играют рефлекторные механизмы сопряжения дыхания и кровообращения, когда при изменении напряжения углекислого газа (PCO_2) и напряжения кислорода (PO_2) в артериальной крови однонаправленно изменяются вентиляция и перфузия легких [18] и отношение вентиляция/перфузия у здорового человека поддерживается на уровне 0,8—1,0 [20]. При тяжелой физической нагрузке (рис. 10), психоэмоциональном возбуждении и других случаях гипервентиляции легких максимальная вентиляция легких (МВЛ) и альвеолярная вентиляция могут достигать

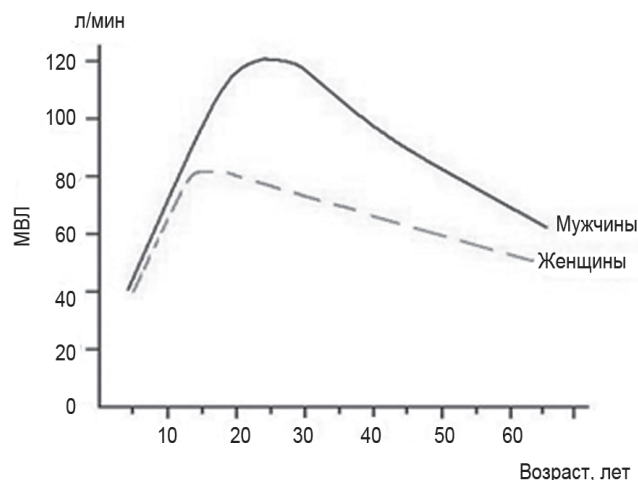


Рис. 10. Средние значения объемов МВЛ в зависимости от возраста [38]

многих десятков л/мин, в то время как МОК может увеличиться до 20—25 л/мин и, очевидно, в таких условиях отношение вентиляция/перфузия может быть больше 1,0.

Процессы газообмена и кровотока взаимосвязаны на уровне альвеол и капилляров малого круга кровообращения и обусловлены рядом приспособительных механизмов. Одним из них является механизм гипоксической вазоконстрикции, когда при снижении в крови напряжения кислорода ниже 73 мм рт. ст. мелкие артериальные сосуды легких суживаются и кровоток в них и в капиллярах уменьшается. Благодаря этому механизму происходит автоматическая подстройка величины кровотока к вентиляции альвеол и в хорошо вентилируемых участках легких, обеспечивающих большую доставку кислорода в кровь, кровоток усиливается, а в плохо вентилируемых — уменьшается. Таким образом, механизм гипоксической вазоконстрикции позволяет перераспределять легочный кровоток из плохо вентилируемых участков легких в хорошо вентилируемые. Недостаточность функционирования этого механизма сопровождается нарушением сопряжения вентиляции и перфузии и наблюдается при таких заболеваниях, как пневмония, сепсис, муковисцидоз.

Механизмы гипоксической вазоконстрикции окончательно не выяснены. Предполагается, что в их основе лежит чувствительность к напряжению кислорода эндотелиальных клеток легочных сосудов, расположенных в газообменной области контактов стенок альвеол и стенок капилляров [39]. Гипоксический сигнал эндотелиальных клеток распространяется ретроградно и, достигая гладких миоцитов стенки артериол, вызывает их сокращение и сужение сосудов. Ключевая роль в передаче внутриклеточных сигналов для реализации гипоксической вазоконстрикции, поддержания соответствия между вентиляцией и перфузией в легких и, тем самым, эффективной доставки кислорода в кровь отводится протеинкиназе, активируемой аденозинмонофосфатом [39]. Вероятно, нарушение путей передачи гипоксического сигнала при

перечисленных выше заболеваний является причиной подавления или выключения механизма гипоксической вазоконстрикции и разобщения вентиляции и перфузии в легких [40].

Сужение сосудов малого круга и увеличение сопротивления кровотоку происходит также и при увеличении напряжения углекислого газа в крови и при снижении рН. Перечисленные приспособительные механизмы создают условия для более эффективной диффузии и связывания кислорода гемоглобином.

В артериальных сосудах легких, в отличие от системных артериальных сосудов, отсутствует механизм миогенной саморегуляции их тонуса и изменение давления крови в легочном стволе оказывает сильное влияние на кровоток в сосудах МЦР легких. При увеличении давления в артериях открываются капилляры, ранее бывшие закрытыми, что сопровождается снижением суммарного сопротивления кровотоку в малом круге. Подобные изменения кровотока в легких могут наблюдаться при тяжелой физической нагрузке, когда МОК через сосуды легких увеличивается более чем в 4 раза. Для увеличения возможности протекания такого большого МОК в артериях легких увеличивается артериальное давление, зависящее от него. Как следствие, происходит растяжение капилляров и количество крови, протекающей через каждый капилляр, может возрасти в 2 раза, и, кроме того, увеличивается число открытых капилляров, что способствует увеличению не только кровотока, но и их газообменной площади. В результате расширения капилляров, увеличения их плотности и снижения сопротивления кровотоку предотвращаются существенный приток давления крови в артериях легких, нагрузка на миокард правого желудочка и риск развития отека легких [18].

Высокая растяжимость легочных сосудов предотвращает подъем давления крови в капиллярах легких (в норме равно примерно 7 мм рт. ст.) и развитие отека легких при небольшом увеличении давления в левом предсердии. Однако при повышении давления в левом предсердии до 25—30 мм рт. ст., происходит подъем давления крови в капиллярах легких, что может привести к быстрому развитию отека легких [18].

В начале вдоха, вследствие растягивающего действия на стенки сосудов эластичной легочной ткани, просвет мелких сосудов может увеличиваться, что ведет к снижению суммарного сопротивления кровотоку при умеренной глубине вдоха. Однако при его углублении, когда увеличение объема легких при их растяжении возрастает примерно на 50% и более от общей емкости легких, сопротивление кровотоку начинает увеличиваться пропорционально увеличению глубины вдоха вследствие удлинения сосудов и уменьшения диаметра по мере их растяжения [27].

В легких между сетью сосудов малого и большого круга кровообращения имеются вено-венозные и артерио-артериальные анастомозы, назначение которых различается. Так, вследствие наличия вено-венозных анастомозов, небольшая часть венозной

крови из бронхиальных вен большого круга постоянно поступает в пульмональные вены малого круга, в которых течет артериальная кровь, поступающая в левое сердце и далее в артериальные сосуды большого круга. Вследствие сброса по вено-венозным анастомозам части венозной крови в артериальную она оказывается насыщенной кислородом не на 100%, а на 96—98% [20].

Артерио-артериальные анастомозы открываются в условиях гипоксии, наблюдаемой при прекращении вентиляции участка легкого. При этом богатая кислородом кровь из бронхиальной артерии направляется в капиллярную сеть малого круга и оказывает защитное действие на ткань легкого от гипоксического повреждения.

Контактная информация:

Кубарко Алексей Иванович — д. м. н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Держинского, 83, 220789, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-17-39.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стеценко С. В. Морфогенез бронхиальных, альвеолярных и сосудистых структур в легком человека: дисс. на соиск. уч. степени доктора мед. наук. Киев, 1988 [Stetsenko S. V. Morphogenesis of bronchial, alveolar and vascular structures in the human lungs: Thesis for the degree of the doctor of medical science. Kiev, 1988. (in Russian)]
2. Schachtner S. K., Wang Y., Scott-Baldwin H. Qualitative and quantitative analysis of embryonic pulmonary vessel formation. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000. 22 (2): 157—65.
3. De Mello D. E., Sawyer D., Galvin N., Reid L. M. Early fetal development of lung vasculature. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 16: 568—81.
4. Hall S. M., Hislop A. A., Haworth S. G. Origin, differentiation, and maturation of human pulmonary veins. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; 26: 333—40.
5. Silverthorn D. U., Johnson B. R., Ober W. C. et al. *Human Physiology: An Integrated Approach*. N.-Y. Pearson Education, Ink. 2019. 960 p.
6. Hislop A. A. Airway and blood vessel interaction during lung development. *J. Anat.* 2002; 201: 325—34.
7. Shi W., Xu J., Warburton D. Development, repair and brosis: what is common and why it matters. *Respirology*. 2009; 14: 656—65.
8. Mitzner W., Wagner E. M. Vascular remodeling in the circulations of the lung. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1999—2004.
9. Tuder R. M., Yun J. H. Vascular endothelial growth factor of the lung: friend or foe. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8: 255—60.
10. Shifren J. L., Doldi N., Mesiano S., Jaffe R. B. In the human fetus, vascular endothelial growth factor is expressed in epithelial cells and myocytes, but not vascular endothelium: implications for mode of action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 316—22.
11. Ng Y. S., Rohan R., Sunday M. E. et al. Differential expression of VEGF isoforms in mouse during development and in the adult. *Dev. Dyn.* 2001; 220: 112—21.
12. Farkas L., Farkas D., Ask K. et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung brosis in rats. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1298—311.
13. Farkas L., Gauldie J., Voelkel N. F., Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary brosis: a tale of angiogenesis, apoptosis and growth factors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 1—15.
14. Zeng X., Gray M., Stahlman M. T., Whitsett J. A. TGF-beta1 perturbs vascular development and inhibits epithelial differentiation in fetal lung in vivo. *Dev. Dyn.* 2001; 221: 289—301.
15. Шмелев Е. И. Идиопатический фиброз легких: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (12): 103—8. [Schmelev E. I. Idiopathic pulmonary fibrosis: current state of the problem. *Terapevtichesky arkhiv*. 2016; 88 (12): 103—8. (in Russian)]
16. Kottmann R. M., Hogan C. M., Phipps R. P., Sime P. J. Determinants of initiation and progression of idiopathic pulmonary brosis. *Respirology*. 2009; 14: 917—33.
17. Lu Q., Patel B., Harrington E. O., Rounds S. Transforming growth factor b1 causes pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis via alk 5. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2009; 296: L825—L838.
18. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Inc. 2006.
19. Козлов В. И. Организация путей микроциркуляторного кровотока. Физиология кровообращения: физиология сосудистой системы. Л.: Наука. 1984. [Kozlov V. I. Organization of microcirculatory blood flow pathways. *Physiology of blood circulation: physiology of the vascular system*. L.: Nauka, 1984. (in Russian)].
20. Шмидт П., Тевс Г. Физиология человека. В 3 т. М.: Мир, 2010. [Schmidt R., Thews G. *Human physiology*. M. Mir, 2010. (in Russian)]
21. Иванов К. П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома. *Вестник ПАМН*. 2014; 1—2: 57—63 [Ivanov K. P. Modern medical problem of microcirculation and hypoxic syndrome. *RAMS vestnik*. 2014; 1—2: 57—63. (in Russian)]
22. Slonim N. B., Hamilton L. H. *Respiratory Physiology*. The C. V. Mosby Company; 1987.
23. MacIntyre N. R. Tissue Hypoxia: implications for the respiratory clinician. *Resp. Care*. 2014; 59 (10): 1590—6; doi: <https://doi.org/10.4187/respcare.03357>
24. West J. B. *Pulmonary Pathophysiology — The Essentials*. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 2007.
25. Henry W. Experiments on the quantity of gases absorbed by water, at different temperatures, and under different pressures. *Phil. Trans. R. Soc.* 1803; 93: 29—274; doi: 10.1098/rstl.1803.0004.
26. Bevan J. *Antomy and Physiology*. N.-Y. — London; 1979.
27. Comroe J. H., Forster R. E., Dubois A. B. et al. *The Lung, Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1977.
28. Хрущенко А. А., Арефьев К. М. Возможности моделирования болезненных состояний легких человека. *Научно-технические ведомости СПбГПУ*. 2011; 3 (129): 118—23. [Khrushchenko A. A., Arefiev K. M. Possibilities of modelling human lung painfull conditions. *Nauchno-tekhnicheskie vedomosti SPbGPU*. 2011; 3(129): 118—23 (in Russian)].

29. Forster R. E., Dubois A. B., Briscoe W. A., Fisher A. B. *The Lung. Physiologic Basis of Pulmonary Function Tests. Year book medical publishers, Inc. Chicago — London, 1986: 329 p.*

30. Северин Е. С., Алейникова Т. Л., Осипов Е. В., Силаева С. А. *Биологическая химия. Москва: Медицинское информационное агентство, 2008. [Severin E. S., Aleynikova T. L., Osipova E. V. Silaeva S. A. Biological Chemistry. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008. (in Russian)]*

31. Gibson Q. H., Kreuzer F., Meda E. et al. *The kinetics of human hemoglobin in solution and in the red cell at 37 °C. J. Physiol. Lond. 1955; 129: 65—89.*

32. Huxley H., Kutchai H. *The effect of the red cell membrane and a diffusion boundary layer on the rate oxygen uptake by human erythrocytes. J. Physiol. 1981; 316: 75—83.*

33. Хрущенко А. А., Арефьев К. М. *Расчет кислородного массообмена в легких человека. Вестник Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. 2014; 1(10): 16—25. [Khrushchenko A. A., Arefiev K. M. The calculation of oxygen mass exchange in human lungs. Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo politekhnicheskogo universiteta. 2014; 1 (10): 16—25. (in Russian)]*

34. Chakraborti S., Balakotaiyah V., Bidani A. *Diffusing capacity reexamined: relative roles of diffusion and chemical reaction in red cell uptake of O₂, CO, CO₂, and NO. J. Appl. Physiol. 2004; 97: 2284—302.*

35. Кубарко А. И. *Микроциркуляция: регуляция кровотока в малых сосудах. Здравоохранение. 2019; 9: 11—25.*

[Kubarko A. I. *Microcirculation: regulation of microcirculation blood flow. Zdravookhranenie. 2019; 9: 11—25. (in Russian)]*.

36. Панарина А. А., Пестрякова А. А., Садыхова А. В. и др. *Состояние системы гемоглобина и активность ферментов эритроцитов человека в условиях гипергликемии in vitro. Вестн. СамГУ. 2015; 10 (132): 174—80. [Panarina A. A., Pestryakova A. A., Sadykhova A. V. i dr. The state of hemoglobin system and of human erythrocytes enzyme activity in conditions of hyperglycemia in vitro. Vestnik SamGU. 2015; 10 (132): 174—80. (in Russian)]*

37. Князев Ю. А., Вахрушева Л. Л., Чеснокова Т. Т. и др. *Гликозилированный гемоглобин и АТФ крови при сахарном диабете у детей. Вопросы медицинской химии. 1985; 31 (3): 67—71. [Knyazev Yu. A., Vakhrusheva L. L., Chesnokova T. T. i dr. Glycated hemoglobin and ATP of blood in childish diabetes mellitus. Voprosy meditsinskoj khimii. 1985; 31 (3): 67—71. (in Russian)]*

38. Astrand P.-O., Rodahl K. *Textbook of Work Physiology. Physiological Bases of Exercise. McGraw-Hill Book Company. 1977.*

39. Evans A.M., Mahmoud A.D., Moral-Sanz J., Hartmann S. *The emerging role of AMPK in the regulation of breathing and oxygen supply. Biochem. J. 2016; 473: 2561—72; doi:10.1042/BCJ20160002.*

40. Grimmer B., Kuebler W. M. *The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. J. Appl. Physiol. 2017; 123: 1635—46; doi: 10.1152/jappphysiol.00120.2017.*

Поступила 28.08.2019.

Принята к печати 28.10.2019.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ С. В. Жуковская и соавт. Эстрадиол как прогностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ И. Е. Гурьянова и соавт. Клиническая эпидемиология и молекулярная генеалогия наследственного ангионевротического отека

Лекции и обзоры

- ✓ Л. В. Шалькевич и соавт. Координационная функция у детей: значимость определения и методы выявления нарушений
- ✓ Ю. К. Абаев Хороший доктор. Часть 6. Трудный пациент

Обмен опытом

- ✓ Д. Д. Мычко и соавт. Оптимизация продолжительности сеанса лучевой терапии при раке молочной железы
- ✓ В. В. Пономарев и соавт. Первые результаты применения клеточной терапии в лечении болезни Паркинсона в Республике Беларусь

Круглый стол

- ✓ Медицинские ассоциации Беларуси: проблемы и пути решения

Сокровища медицинской мысли

- ✓ В. Л. Боголюбов Личность врача



¹В. Г. БОГДАН, ²В. Я. ЯНУШКО, ³М. А. ПАНЧЕНКО, ^{1,3}М. П. ПОТАПНЕВ, ⁴С. И. КРИВЕНКО

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко, Минск, Беларусь

³РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

⁴Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Представлен анализ эффективности клинического применения нового метода лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) аутологичного и аллогенного происхождения. Установлено, что локальное применение ПОРФТ позволяет достичь более высокого клинического и социального эффекта у пациентов с хронической артериальной недостаточностью IIa и IIb стадии, предупредить прогрессирование заболевания и в большинстве случаев добиться регресса клинических признаков, избежать развития критической ишемии в нижней конечности и выполнения хирургического лечения, сохранить ее функциональное состояние и опоро-способность, повысить качество жизни.

Ключевые слова: хроническая артериальная недостаточность, терапевтический ангиогенез, аутологичная и аллогенная плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов.

The article presents the data of the clinical effectiveness of a new method of treating patients with atherosclerosis of lower limb arteries using platelet-rich plasma (PRP) of autologous or allogeneic origin. It has been established that local application of PRP allows achieving a higher clinical and social effect in patients with chronic arterial insufficiency of stages IIa and IIb, preventing the progression of the disease, and in most cases - regressing clinical signs, avoiding the development of critical ischemia of the lower limb with the need to perform surgical treatment, improve the quality of life, preserve the functional state and support physical capabilities of the lower limb.

Key words: chronic arterial insufficiency, therapeutic angiogenesis, autologous and allogeneic platelet-rich plasma.

HEALTHCARE. 2019; 47—54.

TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF LOWER LIMB ARTERIES USING PLASMA ENRICHED BY SOLUBLE PLATELET FACTORS

V. G. Bogdan, V. Ya. Yanushko, M. A. Panchenko, M. P. Potapnev, S. I. Krivenko

Лечение пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с проявлениями хронической артериальной недостаточности (ХАН) остается одной из центральных проблем современной медицины в связи с высокой медицинской, социальной и экономической значимостью по ряду причин:

- широкая распространенность заболевания (встречается у 2—3% населения; составляет 20—25% в структуре сердечно-сосудистой патологии, а при наличии факторов риска (курение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет) возрастает до 30%, в том числе у пациентов старше 60 лет до 35—50%);

- неуклонно прогрессирующее течение (500—1000 новых случаев на 1 млн населения в год);

- высокий процент инвалидизации (ежегодно в развитых странах выполняется 8,2—22 ампутации на 100 000 населения, в Республике Беларусь — 13,4 на 100 000 населения);

- значительный удельный вес в структуре летальности (летальность в странах Европы составляет 3,5 случая на 100 000 населения, в том числе после высокой ампутации бедра — 11,2—47,8%) [1—5].

Вследствие нарушенного кровотока в артериях развивается хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК), при которой поступление кислорода к тканям нижних конечностей ограничено. Первым клиническим признаком ХИНК является перемежающаяся хромота — симптомокомплекс, сопровождающийся болями переходящего характера при ходьбе или невозможностью движений.

Дистанция безболевого ходьбы (ДБХ) — дистанция ходьбы до появления первых болевых ощущений (тредмил-тест — ходьба пациента по ровной поверхности (угол 0°) со скоростью движения дорожки 3 км/ч) относится к объективным критериям ХИНК. Формирование коллатеральных кровеносных сосудов у пациентов с ХИНК под влиянием ишемии не всегда способно компенсировать сосудистую недостаточность и обусловлено наличием эндогенных ингибиторов ангиогенеза, недостаточной продукцией проангиогенных факторов, повреждением эндотелиальных клеток при основном заболевании, гипергликемией у пациентов с сахарным диабетом, а также имеющейся гиперхолестеринемией.

Все лечебные мероприятия, направленные на улучшение кровоснабжения при ХИНК, условно можно разделить на 2 группы: восстановление магистрального кровотока и стимуляция коллатерального кровообращения (снижение вязкости крови, периферическая вазодилатация, неоангиогенез, активизация метаболических изменений в тканях). Основными принципами лечения пациентов с ХИНК являются снижение числа ампутаций, повышение качества и увеличение продолжительности жизни. В соответствии с общими рекомендациями по ведению пациентов с ХИНК (с учетом класса и уровня доказательности) обязательным является создание мультидисциплинарной бригады (IC), полный отказ от курения (IA), дозированные физические нагрузки под наблюдением врача-специалиста (IA).

Рекомендации по медикаментозной терапии ХИНК следующие:

- всем пациентам с ХИНК показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) (IA);
- у всех пациентов рекомендуется снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) до уровня менее 1,8 ммоль/л или снижение на 50% и более при исходных значениях ХС-ЛПНП 1,8—3,5 ммоль/л (IC);
- у пациентов с ХИНК и артериальной гипертензией необходим контроль уровня артериального давления — менее 140/90 мм рт. ст. (IA);
- у пациентов с ХИНК и сахарным диабетом строгий контроль гликемии (IC) обязателен;
- антиагрегантная терапия показана пациентам с ХИНК для снижения риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или смерти (IA);
- не рекомендуется применять пероральную антикоагулянтную терапию варфарином для снижения

риска нежелательных сердечно-сосудистых ишемических событий у пациентов с ХИНК (IIIС) [5].

Показания к хирургическому лечению ХИНК (протезирование, шунтирование, эндоваскулярная хирургия, гибридные вмешательства) должны быть строго обоснованы: критическая ишемия, клинически выраженные проявления со значительным снижением качества жизни [5]. Поскольку улучшение гемодинамики в пораженной конечности хирургическим путем возможно лишь в 40—70% случаев, радикальный хирургический подход перестал быть доминирующим, хотя и остается приоритетным [5, 6]. Актуальной является проблема лечения пациентов с дистальными формами артериальной окклюзии в связи с затруднением или невозможностью выполнения реконструктивных вмешательств и худшей конечной эффективностью оперативного вмешательства [4]. Именно эта категория пациентов вносит основной «вклад» в показатель неудовлетворительных результатов лечения ХИНК. За последние годы комплексное лечение ХИНК расширилось за счет дополнительного включения технологий биотерапии заболевания с целью стимуляции неоангиогенеза. Это связано с разработкой новых биотехнологических продуктов для осуществления «терапевтического ангиогенеза» с целью управления ангиогенезом, артериогенезом, образования капилляров и формирования коллатерального кровообращения в ишемизированных тканях с помощью целого ряда растворимых факторов (РФ), клеточных продуктов или кодирующих их генных продуктов с ангиогенным действием [6—10].

В настоящее время обосновано экспериментально и проведен ряд клинических испытаний по применению ангиогенных РФ. В экспериментах с моделированной ХИНК эффективный ангиогенез установлен под действием VEGF, FGF-1, FGF-2, FGF-5, ангиопоэтина-1, тромбоцитарного ростового фактора (PDGF), HGF, MCP-1, GM-CSF, HIF-1 α , калликреина [7, 8]. Выявлена безопасность однократного введения высоких доз (30 мкг/кг веса) основного фактора роста фибробластов (bFGF) пациентам с перемежающейся хромотой, отмечалось увеличение ДБХ, транскутального давления кислорода, балльной оценки клинического состояния по Rutherford [11]. Вместе с тем установлено, что введение рекомбинантных ангиогенных РФ внутримышечно способствует получению быстрого эффекта, но короткое время действия препаратов

ограничило их клиническое внедрение [12]. Отсутствие исследований с длительным сроком наблюдения за пациентами не позволяет оценить риск нежелательного ангиогенеза как онкогенного, так и связанного с неонкогенными заболеваниями, в частности неоангиогенеза атеросклеротических бляшек [7]. Специфические риски и осложнения такой терапии связаны с применением VEGF у пациентов с гипотензией, FGF-2 — с мембранозной нефропатией [13].

Другой подход к терапевтическому ангиогенезу при ХИНК заключается в применении не отдельных РФ, а их комплекса в составе обогащенной тромбоцитами плазмы (плазма, обогащенная тромбоцитами (ПОТ); плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ)). Применение аутологичной ПОРФТ считается наиболее безопасным, так как она готовится из крови самого пациента. ПОРФТ не относится к классическим лекарственным средствам и по своим биологическим характеристикам приближается к биомедицинским клеточным продуктам (БМКП) [14, 15]. Клинические исследования показали, что локальное введение аутологичной ПОТ в область ишемизированной конечности приводит к положительному ответу, о чем свидетельствует увеличение показателей лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), длительности ДБХ, качества жизни пациентов [16, 17]. В настоящее время существует необходимость разработки регламентированных технологий получения и рациональных схем применения ПОРФТ для лечения пациентов с ХИНК, проведения дополнительных исследований с комплексной оценкой эффективности ПОРФТ аутологичного и аллогенного происхождения, а также регистрации БМКП на основе аутологичных и аллогенных тромбоцитарных концентратов [6, 18].

Цель исследования — оценить эффективность клинического применения нового метода лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с использованием ПОРФТ аутологичного и аллогенного происхождения.

Материал и методы

Клиническая апробация метода лечения ХИНК с использованием ПОРФТ проведена у 27 пациентов с ХИНК атеросклеротического генеза, которые проходили плановое лечение в отделениях гнойной и сосудистой хирургии 4-й городской клинической больницы

им. Н. Е. Савченко г. Минска. Исследование классифицировано как проспективное, одноцентровое, открытое, рандомизированное, одобрено этическим комитетом 4-й городской клинической больницы им. Н. Е. Савченко г. Минска (протоколы от 1 февраля 2017 г. № 3/2017 и от 7 февраля 2017 г. № 5/2017). У каждого пациента получено письменное информированное согласие на проведение местного лечения с использованием аутологичной либо аллогенной ПОРФТ.

Критерии включения в исследование: пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей (I70.2) с ХАН IIa и IIb стадии по А. В. Покровскому — Фонтейну и (или) полная проходимость проксимального артериального русла — гемодинамически незначимый стеноз аортобедренного сегмента менее 50% и (или) дистальное поражение или анатомо-функциональная недостаточность коллатеральных путей кровотока.

Критерии исключения:

- острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации;
- инфаркт миокарда в течение последнего года;
- ХАН нижней конечности III и IV стадии по А. В. Покровскому — Фонтейну;
- кахексия;
- онкологические заболевания в течение последних 5 лет;
- алкогольная и (или) наркотическая зависимость;
- кожные инфекции в области инъекции.

Критерии исключения для применения аутологичной ПОРФТ: возраст старше 65 лет; уровень гемоглобина в периферической крови менее 110 г/л, гематокрит менее 0,33 л/л, количество тромбоцитов менее $200 \cdot 10^9/\text{л}$; отказ пациента от проведения аутологичного забора периферической крови для приготовления ПОРФТ; наличие абсолютных и относительных противопоказаний к аутодонорству крови, регламентированных «Инструкцией о порядке предоперационной заготовки аутологичной крови и ее компонентов», утвержденной приказом Министра здравоохранения Республики Беларусь от 03.09.2012 г. № 981.

Критерии исключения пациентов для применения аллогенной ПОРФТ: групповая несовместимость (по системе АВ0) донора крови, от которого получена плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, аллогенная; возраст старше 80 лет.

Все пациенты методом простой рандомизации распределены на 2 группы. В группе сравнения ($n=13$, средний возраст $57,5\pm 2,2$ года) применяли только стандартную консервативную терапию при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей, включающую антиатеросклеротическую диету, прием антиагрегантов, инфузионную терапию с пентоксифиллином, препаратами никотиновой кислоты, дозированные физические нагрузки (ходьбу), физиотерапевтическое лечение.

Пациенты основной группы ($n=14$, средний возраст $60,9\pm 1,3$ года) получали стандартную фармакотерапию и дополнительно внутримышечные инъекции аутологичной ПОРФТ ($n=7$) или аллогенной ПОРФТ ($n=7$) в соответствии с инструкцией по применению «Метод лечения пациентов с атеросклерозом нижних конечностей с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов» № 101—0918, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 14 декабря 2018 г. Для последующего анализа суммировали данные пациентов основной группы, получавших аутологичную ПОРФТ, и пациентов, получавших аллогенную ПОРФТ, так как при сходных клинико-функциональных характеристиках они различались только верхним пределом возраста (до 65 лет и до 80 лет соответственно). Как видно из таблицы, пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы ($p>0,05$) по полу, возрасту и характеру основной патологии.

Получение аутологичной плазмы, обогащенной ростовыми факторами тромбоцитов. ПОРФТ получали в условиях отделения переливания крови и лаборатории клеточных биотехнологий Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. Перед процедурой сдачи крови для приготовления аутологичной ПОРФТ пациентам за 14 сут не назначали кортикостероиды, за 7 сут — нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, за 5 сут — антикоагулян-

ты. Пациентов с ХИНК транспортировали из 4-й городской клинической больницы г. Минска после подписания информированного согласия на дачу крови для приготовления ПОРФТ и ее применения. Концентрат тромбоцитов (КТ) из 350 мл периферической крови пациентов (аутодоноров) получали в соответствии с «Инструкцией о порядке осуществления организациями переливания крови, заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов на территории Республики Беларусь», утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2011 г. № 38. Затем КТ в объеме 40—45 мл переносили с помощью устройства для взятия крови ВК10-01 в пластмассовую пробирку объемом 50 мл и дополнительно центрифугировали, доводя концентрацию тромбоцитов до $1200\text{—}1500\cdot 10^9/\text{л}$. Полученную стандартизованную взвесь тромбоцитов замораживали при температуре от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и хранили в течение 1—5 сут. После размораживания ПОРФТ центрифугировали при 3000—3500 об/мин, осадок удаляли, а супернатант расфасовывали в стерильных условиях по 2—4 мл в пробирки или флаконы, маркируя как плазму, обогащенную ростовыми факторами тромбоцитов. После проведения контрольных исследований заполняли аналитический паспорт на изделие медицинского назначения (ИМН) и выдавали в учреждение здравоохранения по месту лечения пациента (рис. 1).

Получение ПОРФТ аллогенной. Аллогенную ПОРФТ получали в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий Министерства здравоохранения Республики Беларусь в соответствии с ТУ ВУ 190572781.042-2018. У пациентов аллогенную ПОРФТ применяли в соответствии с групповой принадлежностью крови донора и пациента по системе АВ0. Лечащий врач информировал пациента в доступной для него форме об общих рисках, связанных с лечением, и возможных нежелательных эффектах при использовании аллогенной ПОРФТ.

Характеристика пациентов с ХИНК

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Средний возраст, лет	60,9±1,3	57,5±2,2
Пол, м/ж	13/1	12/1
Исходная степень ХАН (IIa/IIб)	2/12	5/8
Длительность заболевания, лет	4,7±0,9	4,8±1,1
Сопутствующая патология, %	100	100

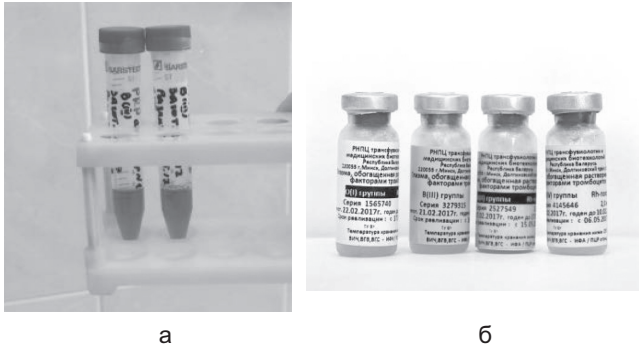


Рис. 1. Образцы ИМН: а — плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов, аутологичная; б — плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, аллогенная

Методика применения ПОРФТ. Предварительно пациенту выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий нижних конечностей, оценивали их проходимость. На основании полученных результатов проводили маркировку (картирование) проекции артериальных стволов по медиальной и латеральной поверхности голени.

Для первого введения ПОРФТ (аутологичной или аллогенной) полученную фасовку предварительно размораживали при комнатной температуре, содержимое забирали в инсулиновый шприц. После стандартной обработки поверхности кожи конечности раствором антисептического средства осуществляли введение ПОРФТ в мышцы голени пациента, находящегося в горизонтальном положении, по медиальной и латеральной поверхности в предварительно картированные проекции артериальных стволов в десяти точках с каждой стороны в объеме 0,3 мл на одну инъекцию, всего 20 инъекций с общим объемом 6 мл (рис. 2). Совместное использование ПОРФТ с лекарственными средствами для местной анестезии нежелательно ввиду снижения клинического эффекта. Затем поверхность кожи обрабатывали раствором антисептического средства повторно, пациент находился под наблюдением в течение 30 мин.

Второе введение ПОРФТ (аутологичной или аллогенной) проводили через 1 мес также в мышцы голени по медиальной и латеральной поверхности той же конечности в предваритель-

но картированные проекции артериальных стволов в десяти точках с каждой стороны в объеме 0,2 мл на одну инъекцию как описано выше (всего 20 инъекций, общий объем составляет 4 мл). Медицинское наблюдение за пациентом осуществляли в течение 30 мин после введения ПОРФТ (аутологичной или аллогенной). В течение 2 сут после первого и второго введения ПОРФТ (аутологичной или аллогенной) пациенту снижали физическую активность. В течение 2 нед не рекомендовали прием нестероидных противовоспалительных средств, антиагрегантов и антикоагулянтов, выполнение значимых физических нагрузок, посещение сауны. Начиная с 3-й недели после второго введения ПОРФТ, пациенту назначали дозированную ходьбу с постепенным увеличением пройденного расстояния и скорости.

Контроль за пациентом осуществляли в течение 30 мин после каждого введения ПОРФТ (контроль реакций и осложнений на введение), а также через 1, 2, 3 и 6 мес после первого введения (контроль эффективности применения ПОРФТ). Основные критерии эффективности включали: определение ДБХ (в м); тредмил-тест по ровной дорожке со скоростью движения 3 км/ч; лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); показатели линейной скорости кровотока (ЛСК, мм/с) по данным ультразвукового дуплексного сканирования задней большеберцовой артерии; установление стадии ХАН нижней конечности по А. В. Покровскому — Фонтейну;

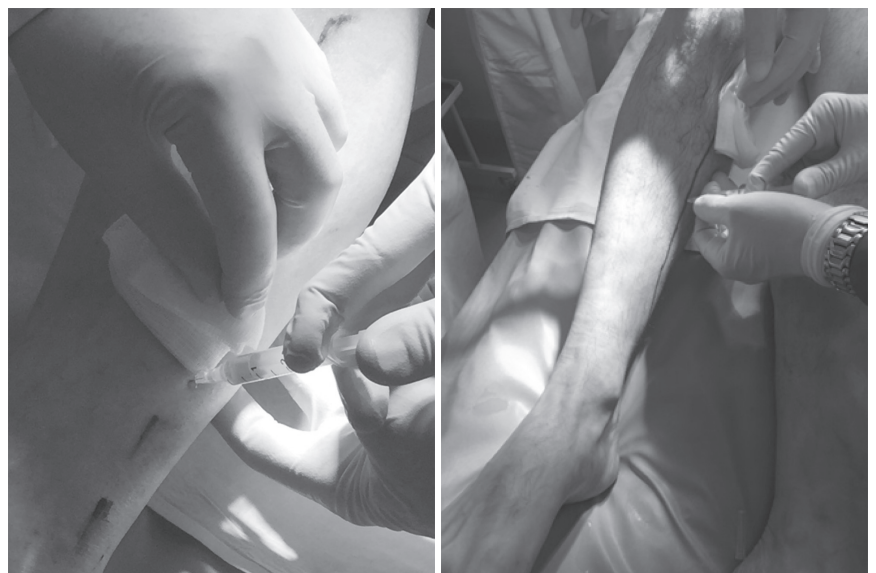


Рис. 2. Введение ПОРФТ в мышцы голени пациента с ХИНК

сохранность конечности; оценку качества жизни с использованием показателей визуальной аналоговой шкалы состояния здоровья (EQ-5D-3L-VAS) опросника EuroQol-5D-3L.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 10-Index, StatSoft Inc.). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Неблагоприятных реакций и осложнений при введении ИМН на основе ПОРФТ (аутологичной или аллогенной) не отмечалось ни в виде реакции на введение (во время введения и через 30 мин после него), ни в виде постинъекционных осложнений через 6 мес после первого или второго введения ПОРФТ. Включение ПОРФТ в комплексное лечение пациентов привело к статистически значимому ($p < 0,05$) увеличению ДБХ, начиная с 1-го месяца наблюдения, со 150 [100; 195] (исходно) до 185 [150; 200] м (рис. 3). В дальнейшем установлена устойчивая положительная динамика увеличения этого показателя через 2, 3, 6 мес после первого введения ПОРФТ (210 [170; 250], 220 [190; 400], 230 [190; 410] м соответственно) с достоверными различиями ($p < 0,05$) как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с предыдущим сроком наблюдения в каждой группе.

Статистически значимые различия с группой сравнения (без применения ПОРФТ) отмечены начиная с 3-го месяца наблюдения (после полного курса 2-кратного введения ПОРФТ). Выявлено увеличение ($p < 0,05$) ДБХ в основной группе на 35 м (через 3 мес) и 80 м (через 6 мес) относительно группы сравнения.

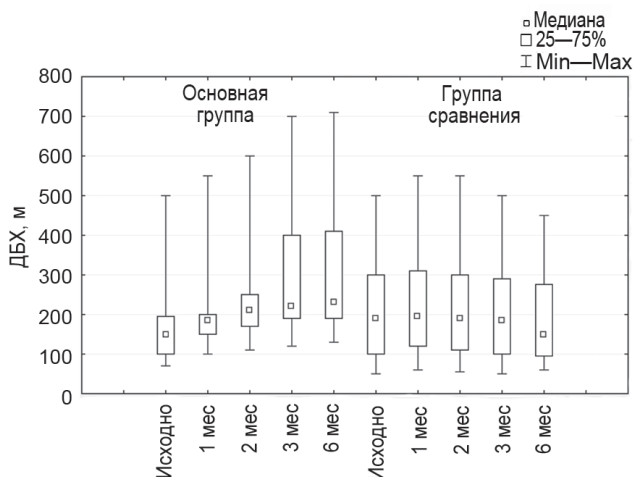


Рис. 3. Изменение ДБХ у пациентов с ХИНК

Динамика показателей ЛПИ представлена на рис. 4. Влияние ПОРФТ на ЛПИ характеризовалось достоверным ($p < 0,05$) повышением его уровня относительно значений до лечения (0,56 [0,47; 0,7]). Статистически значимое ($p < 0,05$) превышение относительно группы сравнения к 6-му месяцу наблюдения составило 0,7 [0,6; 0,8] и 0,6 [0,5; 0,7] соответственно.

У пациентов основной группы характер изменений ЛСК по данным ультразвукового дуплексного сканирования задней большеберцовой артерии за период исследования в целом имел положительную динамику (рис. 5). Установлено, что использование ПОРФТ приводило к достоверному ($p < 0,05$) увеличению скоростных параметров кровотока на 3-й и 6-й месяцы наблюдения (33,5 [28; 45] мм/с и 34 [29; 46] мм/с соответственно) относительно исходного уровня (30 [23; 36] мм/с).

Клиническое использование разработанного метода лечения ХИНК позволило не только

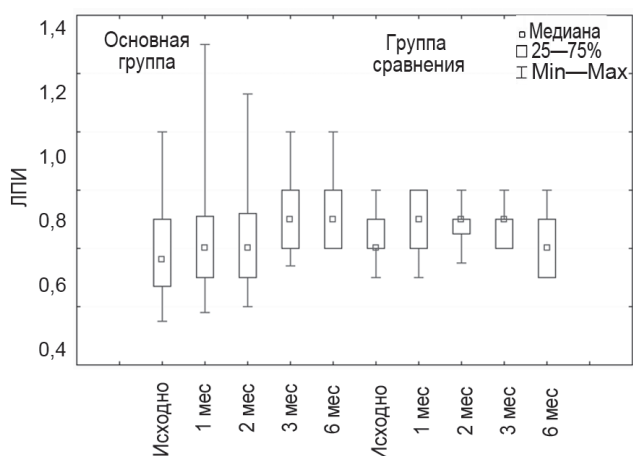


Рис. 4. Динамика значений ЛПИ у пациентов с ХИНК

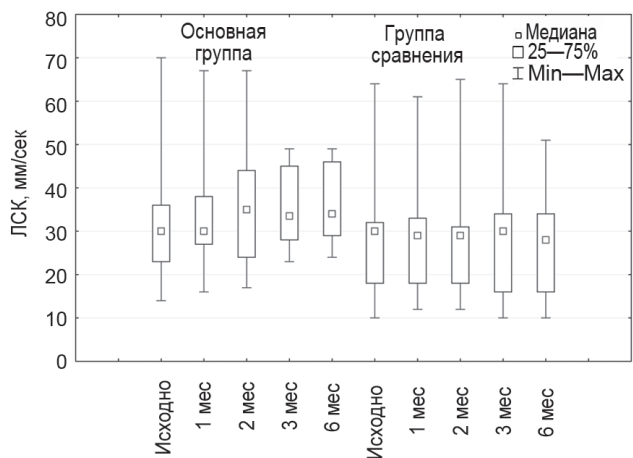


Рис. 5. Изменение показателей ЛСК у пациентов с ХИНК

предупредить прогрессирование процесса ишемии, но и в ряде случаев спустя 180 сут наблюдения добиться регресса клинической симптоматики с изменением стадии ХАН с IIб до IIа у 2/14 до 10/14 пациентов основной группы ($\chi^2=9,33$; $p=0,002$), тогда как в группе сравнения соотношение пациентов с ХАН IIб стадии практически не изменилось.

У всех пациентов, включенных в исследование, в течении всего периода наблюдения нарушения функционального состояния и опороспособности нижних конечностей не отмечались.

Проведенный анализ качества жизни пациентов с использованием показателей визуальной аналоговой шкалы состояния здоровья (EQ-5D-3L-VAS) опросника EuroQol-5D-3L подтвердил выявленные закономерности (рис. 6).

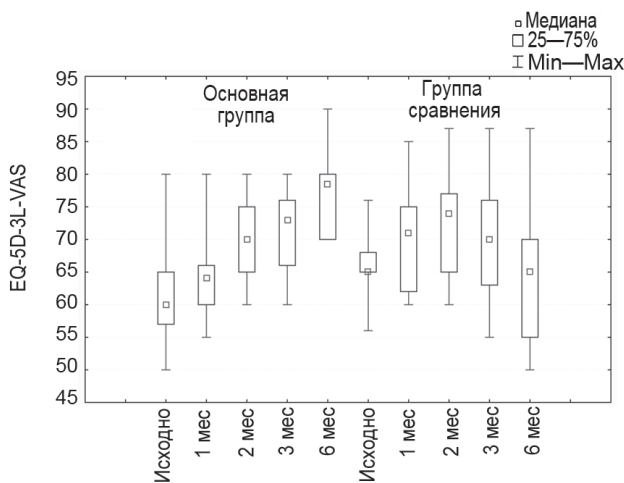


Рис. 6. Изменение показателей EQ-5D-3L-VAS в исследуемых группах

Так, показатели индивидуальной количественной оценки качества жизни, связанные со здоровьем (EQ-5D-3L-VAS) у пациентов основной группы во все периоды наблюдения (через 2, 3, 6 мес) составили 70,0 [65,0; 75,0], 73,0 [66,0; 76,0] и 78,5 [70,0; 80,0] балла соответственно и были достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем (60,0 [57,0; 65,0]). Кроме того, применение ПОРФТ позволило и в отдаленном периоде повысить ($p<0,05$) качество жизни на 13,5 пункта относительно группы сравнения и на 18,5 пункта ($p<0,05$) по сравнению с исходными значениями. В группе сравнения положительный эффект от проведенного лечения сохранялся лишь в течение 2-месячного периода наблюдения и проявлялся повышением

($p<0,05$) первичных показателей качества жизни, что было сопоставимо ($p>0,05$) с показателями в основной группе. В дальнейшем качество жизни постепенно снижалось ($p<0,05$) и через 6 мес вернулось к исходному уровню.

Таким образом, установлена безопасность и клиническая эффективность применения ПОРФТ в комплексной терапии пациентов с ХИНК с ХАН IIа и IIб стадиями заболевания по отобранному объективному критерию оценки через 2, 3 и 6 мес наблюдения после введения ПОРФТ.

Выводы

1. Впервые разработаны стандартизированная технология получения и метод применения плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, аутологичного и аллогенного происхождения для лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза в случаях диффузного поражения дистальных отделов артериального русла.

2. Предложенный метод лечения безопасен и позволяет повысить эффективность комплексного лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с ХАН IIа и IIб стадии по А. В. Покровскому — Фонтейну: предупредить прогрессирование заболевания и в большинстве случаев добиться регресса основных клинических признаков (увеличение дистанции безболезненной ходьбы, лодыжечно-плечевого индекса, линейной скорости кровотока по данным ультразвукового дуплексного сканирования задней большеберцовой артерии со снижением стадии хронической артериальной недостаточности), избежать развития критической ишемии нижней конечности с необходимостью выполнения хирургического лечения, объективно повысить качество жизни пациентов, сохранить функциональное состояние и опороспособность нижней конечности за счет нивелирования проявлений хронической ишемии после проведенного лечения.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработать и внедрить технологию получения и метод клинического применения растворимых факторов тромбоцитов в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза» (номер государственной регистрации 20141391).

Контактная информация:

Богдан Василий Генрихович — д. м. н., профессор, полковник медицинской службы, начальник военно-медицинского факультета. Белорусский государственный медицинский университет. 220013, г. Минск, пр. Независимости, 71. Сл. тел. +375 17 285-66-83.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Г. Б., В. Я. Я.
Сбор и обработка материала: В. Я. Я., М. А. П.
Статистическая обработка данных: В. Я. Я., М. А. П.
Написание текста: В. Г. Б., В. Я. Я., С. И. К.
Редактирование: В. Г. Б., М. П. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tenders M., Aboyans V., Bartelink M. L. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2851—906.
2. Teraa M., Conte M. S., Moll F. L., Verhaar M. C. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (2): 938—45.
3. Лазаренко В. Л., Симоненков А. П., Лазарев Е. В. Лечение критической ишемии нижних конечностей с использованием серотонина. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2003; 9 (2): 26—30 [Lazarenko V. L., Simonenkov A. P., Lazarev Ye. V. The treatment of critical limb ischemia using serotonin. *Angiologiya and sosudistaya khirurgiya.* 2003; 9 (2): 26—30 (in Russian)]
4. Янушко В. А., Турлюк Д. В., Ладыгин П. А., Исачкин Д. В. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии. *Новости хирургии.* 2011; 19 (6): 115—28. [Yanushko V. A., Turlyuk D. V., Ladygin P. A., Isachkin D. V. Current approaches to diagnostics and treatment of multi-layered lower limb arteries lesions below the inguinal fold at the critical ischemia stage. *Novosti khirurgii.* 2011; 19 (6): 115—28 (in Russian)]
5. Российские рекомендации «Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей». Москва.: 2013. 74 с. [Russian recommendation "National guideline on management of patients with lower limb arterial diseases". Moscow. 2013. 74 s. (in Russian)].
6. Богдан В. Г., Потапнев М. П., Янушко В. Я. и др. Хроническая ишемия нижних конечностей: возможности применения клеточной терапии и генно-инженерных технологий. *Здравоохранение.* 2017; 12: 19—27. [Bogdan V. G., Potapnev M. P., Yanushko V. Ya. et al. Chronic Lower limb ischemia: future of cell therapy and genetically engineered technologies appliance. *Zdravookhranenie.* 2017; 12: 19—27 (in Russian)].
7. Choke E., McCarthy M. Chronic lower limb ischemia: therapeutic angiogenesis. *Oxford Textbook of Vascular Surgery.* 2016: 49—57.
8. Silvestre J.-S., Smadja D. M., Levy B. I. Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (4): 1743—802.
9. Tongers J., Roncalli J. G., Losordo D. W. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia microvascular therapies coming of age. *Circulation.* 2008; 118: 9—16.
10. Булгин Д. В., Андреева О. В. Терапевтический ангиогенез с использованием факторов роста и клеток костного мозга: биологические основы и перспективы клинического применения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 17 (3): 89—111. [Bulgin D.V., Andreeva O.V. Therapeutic angiogenesis by growth factors and bone marrow mononuclear cells administration: biological foundation and clinical prospects. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2015; 17 (3): 89—111. (in Russian)]
11. Lazarous D. F., Unger E. F., Epstein S. R. et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of phase I trial. *J. Am. College Cardiol.* 2000; 36 (4): 1239—44.
12. Kumagai M., Marui A., Tabata Y. et al. Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia. *Heart Vessels.* 2016; 3 (5): 713—21.
13. Cooper L. T. Jr., Hiatt W. R., Creager M. A. et al. Proteinuria in a placebocontrolled study of basic fibroblast growth factor for intermittent claudication. *Vasc. Med.* 2001; 6 (4): 235—19.
14. Потапнев М. П., Кривенко С. И., Богдан В. Г. и др. Плазма крови, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов: получение, стандартизация, медицинское применение. *Здравоохранение.* 2018; 10: 38—44. [Potapnev M. P., Krivenko S. I., Bogdan V. G. et al. Platelet-rich derived plasma: manufacture and medical applications. *Zdravookhranenie.* 2018; 10: 38—44 (in Russian)].
15. Sakata J., Sasaki Sh., Handa K. et al. A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocol of care and platelet-rich plasma gel in Japanese wound care program. *Ostomy Wound Manag.* 2012; 58 (4): 36—49.
16. Драгунов А. Г., Александров Ю. В., Хрипунов С. А. Применение внутритканевого введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АОТ), при лечении ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2008; 14 (4): 17—9. [Dragunov A. G., Aleksandrov Yu. V., Khripunov S. A. Interstitial administration of platelet-enriched autoplasm (PEA) in treatment of lower limb ischemia. *Angiologiya and sosudistaya khirurgiya.* 2008; 14 (4): 17—9. (in Russian)]
17. Суковатых Б. С., Орлова А. Ю., Артюшкова Е. В. Влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, и препарата «Миелопид» на течение острой и хронической ишемии нижних конечностей. *Новости хирургии.* 2012; .20 (2): 41—8. [Sukovatykh B. S., Orlova A. Yu., Artyushkova E. B. Influence of platelet-enriched plasma in treatment of lower limb ischemia. *Novosti khirurgii.* 2012; .20 (2): 41—8. (in Russian)]
18. De Pascale M. R., Sommese L., Casamassimi A., Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29(1): 52—61.

Поступила 30.05.2019.

Принята к печати 20.06.2019.



¹К. М. КУБРАКОВ, ¹В. М. СЕМЕНОВ, ²О. В. МАРШАЛКО, ³М. А. ЛИТВЯКОВ, ¹Д. В. ЕВДОКИМОВ

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ D-ЛАКТАТА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь,

²Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь,

³Витебский детский областной клинический центр, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Установить диагностическую ценность теста определения D-лактата в биологических жидкостях пациентов с хирургической инфекцией (ХИ).

Материал и методы. Основная группа обследованных ($n=104$) включала в себя 32 пациента отделения нейрохирургии Витебской областной клинической больницы с нозокомиальным менингоэнцефалитом (МЭ), 48 детей отделения хирургии Витебского областного детского клинического центра с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) и 24 пациента отделения травматологии Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с перипротезной инфекцией (ППИ). Группу сравнения, сопоставимую с основной по возрасту и полу ($p>0,05$), составили 105 пациентов без ХИ. Бактериологический анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), перитонеального экссудата (ПЭ) и синовиального экссудата (СЭ) выполнен на автоматическом микробиологическом анализаторе «АТВ Expression» (Bio Merieux, Франция). Уровень D-лактата определяли тест-системой «D-Лактам» (ООО «СИВитал», Беларусь). Статистическая обработка проведена с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 10.2, включавшей ROC-анализ.

Результаты. Сравнительный анализ концентрации D-лактата в ЦСЖ, ПЭ и СЭ у пациентов основной группы статистически значимо (U-тест Манна — Уитни, $p<0,0001$) превышал соответствующие значения у лиц без ХИ. При выполнении ROC-анализа установлены показатели диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС), приближающиеся к 100% при определенных в ходе исследования лабораторных критериях диагностики: уровнях D-лактата в ЦСЖ — 0,26 ммоль/л; в ПЭ — 0,33 ммоль/л; в СЭ — 0,48 ммоль/л.

Заключение. Определение D-лактата в ЦСЖ при МЭ ($AUC=0,993\%$), в ПЭ при ОДА ($AUC=0,938\%$), в СЭ при ППИ ($AUC=0,968\%$) является высокоинформативным методом для ранней диагностики ХИ ($p<0,0001$).

Ключевые слова: хирургическая инфекция, D-лактат, аппендицит, перипротезная инфекция, менингоэнцефалит, диагностика.

Objective. To establish the diagnostic value of the test for the D-lactate determination in the surgically infected (SI) patients' biological fluids.

Materials and methods. The main group ($n=104$) included 32 patients of the Neurosurgery Department of Vitebsk Regional Clinical Hospital with nosocomial meningoencephalitis (ME), 48 children of the Department of Surgery of Vitebsk Regional Children's Clinical Center with acute destructive appendicitis (ADA) and 24 patients of the Department of Traumatology of Vitebsk Clinical Emergency Hospital with periprosthetic infections (PPI). The group of comparison of 105 patients without surgical infections was comparable to the main one by the age and the sex ($p>0.05$). The cerebrospinal fluid (CF), peritoneal exudate (PE) and synovial exudate (SE) bacteriological analyses were performed on an ATV Expression automatic microbiological analyzer (Bio Merieux, France). The D-lactate level was determined by a «D-Lactam» test system (Sivital Ltd., Belarus). The data was processed statistically using STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA) and MedCalc 10.2 software calculating ROC-analysis.

Results. Comparative analysis values of the D-lactate CF, PE and SE concentrations in the main group exceeded statistically reliably (Mann – Whitney U-test, $p<0.0001$) those of the persons lacking SI. The ROC-analysis determined the D-lactate diagnostic levels to be in CF — 0.26 mmol/l, in PE — 0.33 mmol/l, in SE — 0.48 mmol/l indicating reliably the bacterial infection presence, sensitivity ($p<0.001$), specificity ($p<0.001$) and area under the AUC curve ($p<0001$) being high.

Conclusion. D-lactate determination in CF at ME ($AUC=0.993\%$), in PE at ADA ($AUC=0.938\%$), in SE at PPI ($AUC=0.968\%$) is a highly informative method for the CI early diagnosis ($p<0.0001$).

Key words: surgical infection, D-lactate, appendicitis, periprosthetic infection, meningoencephalitis, diagnosis.

HEALTHCARE. 2019; 12: 55—62.

EARLY DIAGNOSIS OF SURGICAL INFECTION USING TEST FOR DETERMINING D-LACTATE CONCENTRATION IN BIOLOGICAL LIQUIDS

K. M. Kubrakov, V. M. Semenov, O. V. Marshalko, M. A. Litvyakov, D. V. Yeudakimau

Современный период развития медицины характеризуется ростом числа хирургических инфекций (ХИ) и посттравматических нозокомиальных гнойно-воспалительных осложнений (ГВО) [1—3]. Инфекционные заболевания и осложнения в хирургической практике являются одной из ведущих причин летальных исходов пациентов [1, 4, 5]. В хирургических стационарах различные формы ХИ, в том числе ГВО, достигают 35—40%, а летальность при них выросла до 42—60% [1]. В развитых странах ГВО выходят на первое место в структуре летальных исходов пациентов и ежегодно поражают миллионы людей во всем мире [3].

Нерациональное применение антибактериальных препаратов приводит к тому, что классическое гнойное воспаление из-за «стертой» клинической картины часто протекает как более «легкое», что сказывается на своевременности выявления, постановки диагноза и лечения [2].

Актуальность проблемы ранней диагностики ГВО в хирургии определяется возрастающей частотой и тяжестью ХИ, стремительно увеличивающейся антибиотикорезистентностью возбудителей, а также малой эффективностью традиционных схем и подходов в лечении [6, 7].

Диагностика любой ХИ основывается на характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными анализами и современными инструментальными методами исследования [8]. Классическая картина ХИ включает местные и общие симптомы. Проявления местных признаков воспаления определяются локализацией, характером и стадией воспалительного процесса [9].

Общая реакция организма на любой ГВО выражается в повышении температуры тела, ознобopodobном состоянии, головной боли, слабости, недомогании, разбитости, в крайне тяжелых случаях отмечается угнетение сознания. У пациентов наблюдается учащение пульса, снижение артериального давления; присоединяется дисфункция печени и почек, застой в малом круге кровообращения [9, 10]. Классическими признаками наличия воспалительного процесса являются лейкоцитоз, смещение лейкоцитарной формулы влево, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [9, 10].

Наибольшие трудности в диагностике ГВО встречаются у нейрохирургических пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). В большей степени это касается тех пациентов, у которых

на фоне травмы возникло субарахноидальное кровоизлияние, клиническая картина которого может скрывать вторичный МЭ, особенно в ранние сроки развития осложнения и на фоне проведения антибактериальной терапии [9, 11, 12]. Это касается и пациентов с послеоперационным МЭ, у которых сложно дифференцировать диагностические признаки асептических и бактериальных МЭ, поскольку они протекают одинаково, особенно на ранних сроках развития ГВО [2, 13].

Ранняя дифференциальная диагностика вызывает трудности и у травматологических пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ) и асептической нестабильностью искусственного сустава, артрозными и невоспалительными поражениями коленных суставов [6, 7, 14]. В мире частота развития гнойных осложнений после эндопротезирования суставов составляет около 1%, возрастая в 4 раза после выполнения повторных вмешательств [4]. Однако показатель ППИ может быть намного выше из-за наличия низковирулентных штаммов возбудителей. Такой вариант ППИ ошибочно расценивают как асептические случаи, что приводит к длительным срокам лечения, многочисленным ревизионным операциям и функциональной потере трудоспособности [4]. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует единого диагностического критерия выявления ППИ [5]. Современная диагностика базируется на оценке особенностей проявления клинической картины заболевания, результатов исследования крови, периартикулярного и синовиального экссудата (СЭ), анализа микробиологических посевов, пункционном заборе мягких тканей периартикулярной области с гистологическим анализом, а также данных рентгенографии и сцинтиграфии костей и суставов [6]. Для дифференциальной диагностики септических и асептических осложнений наиболее приемлемым диагностическим тестом является забор и анализ СЭ [7].

Одно из самых распространенных urgentных состояний в брюшной хирургии — острый деструктивный аппендицит (ОДА). Из экстренных хирургических операций, выполняемых на органах брюшной полости у детей, ведущее место занимают вмешательства по поводу ОДА, достигая 70% [16]. Частота деструктивных форм ОДА составляет 20—74%. Генерализованные формы аппендицитов у детей развиваются в 2,5 раза чаще, чем местные. У детей младшего

возраста с ОДА гнойные осложнения в виде местного перитонита встречаются в 8 раз чаще, чем у взрослого населения [17, 18].

Назначение антибактериальных препаратов пациентам с ОДА в послеоперационном периоде является современной практикой большинства хирургических стационаров. Однако представления зарубежных и отечественных хирургов о том, всем ли детям с ОДА необходима антибактериальная терапия, весьма противоречивы. Отсутствие данных о клинической и микробной эффективности антибактериальных препаратов у детей приводит к длительному и нерациональному их применению, что может не только причинить вред ребенку, получающему терапию, но и спровоцировать развитие резистентности у возбудителя, а также сказаться на лечении пациентов, для которых антибиотики окажутся неэффективными в случае развития воспаления [11].

Во время плановых и экстренных операций на органах брюшной полости нередко выявляют выпот, который часто бывает мутным из-за содержания нейтрофильных лейкоцитов. Аликвота перитонеального экссудата (ПЭ) берется на посев для выявления наличия бактериального возбудителя и определения антибиотикорезистентности.

Мировая практика показывает, что исход любой гнойной патологии зависит от быстроты ее течения, времени обнаружения воспалительного процесса и верификации его возможного возбудителя [19]. По мнению профессора Ю. Я. Венгерова и соавт., экспресс-определение патогена на ранних стадиях развития гнойного процесса влияет на выбор рациональной антибактериальной терапии, а также организацию и проведение противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции [19, 20]. В связи с этим возникает необходимость как можно более раннего выявления ГВО, для чего выполняется анализ непосредственно из очага ХИ или посев внутренних сред организма на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам.

В настоящее время наряду с бактериологическими методами диагностики для уточнения природы воспалительных поражений все чаще исследуют кровь, цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) и другие биологические жидкости на содержание в них прокальцитонина, лактата, С-реактивного белка, фибриногена и др. [12, 13, 21—24].

При этом следует иметь в виду, что результаты бактериологических посевов положительны лишь в 40—50% случаев и многим стационарам практически не доступны, как и современные методы определения ДНК возбудителей с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Поэтому в большинстве случаев назначение антибактериальной терапии проводится эмпирически.

Для определения бактериальной природы возбудителя и оптимизации антибиотикотерапии разработаны тест-системы, позволяющие устанавливать уровень D-лактата в биологических жидкостях, который продуцируется исключительно бактериальными агентами в окружающую среду обитания. Организм человека практически не продуцирует D-лактат, его концентрация в сыворотке крови определяется в мкмоль/л. Длительные и изнуряющие физические нагрузки приводят лишь к незначительному его повышению, которое обычно не регистрируется существующими тест-системами и не имеет существенного диагностического значения [25]. В то же время установление повышенной концентрации D-лактата свидетельствует о наличии бактериального патогена в биологическом материале или контаминации из мест с большим его содержанием, например при перитоните из кишечника [25].

Ряд исследователей, оценивающих роль D-лактата в дифференциальной диагностике бактериальных инфекций, пришли к выводу, что определение D-лактата является надежным диагностическим тестом и одним из лучших маркеров по сравнению с бактериоскопическими и культуральными методами исследования [25]. Но проблемы остаются из-за отсутствия надлежащего золотого стандарта ранней диагностики ХИ и ограниченной применимости метода.

Цель исследования — установить уровни D-лактата в биологических жидкостях пациентов с ХИ и определить их диагностическую ценность для ранней диагностики гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений в хирургической практике.

Материал и методы

Выполнено открытое нерандомизированное когортное многоцентровое проспективное исследование. Участие пациентов было добровольным. Протокол исследования одобрен решением этического комитета Витебского

государственного ордена Дружбы народов медицинского университета.

Для расчета порогов концентрации D-лактата в биологических жидкостях и определения диагностической ценности сформированы 3 основные группы из 104 пациентов с гнойными заболеваниями или послеоперационными (посттравматическими) нозокомиальными ГВО.

В 1-ю группу включены 32 пациента из нейрохирургического отделения Витебской областной клинической больницы, из них у 22 (68,75%) диагностирована тяжелая ЧМТ, у 2 (6,25%) — опухоль головного мозга, у 7 (21,89%) — нетравматические внутримозговые гематомы и вентрикулярные кровоизлияния, у 1 (3,13%) — гидроцефалия. Мужчин было 25 (78,13%) и женщин — 7 (21,87%) в возрасте от 9 лет до 81 года (медиана составила 54 [33; 62] года). Оперативные вмешательства были выполнены у 27 (84,37%) пациентов. В позднем послеоперационном периоде и спустя 5—6 сут от момента госпитализации у лиц с тяжелой ЧМТ наблюдались клинические признаки МЭ с характерными для воспалительного процесса изменениями ЦСЖ. Диагностические спинномозговые пункции с забором ЦСЖ выполняли под местной анестезией в положении лежа на боку.

Во 2-ю группу вошли 48 детей с ОДА (медиана возраста — 11 [6; 13] лет), которые находились в детском хирургическом отделении Витебского областного детского клинического центра, при этом у 34 (70,83%) из них был неосложненный ОДА, у 14 (29,17%) — ОДА, осложнившийся перитонитом. У 31 (64,58%) ребенка диагностирован флегмонозный ОДА, у 17 (35,42%) — гангренозный. Лапароскопическая аппендэктомия выполнена 43 (89,58%) пациентам, открытая операция — только 5 (10,42%). У 8 (16,67%) детей при наличии оментита дополнительно проведена резекция участка большого сальника. В 8 (16,67%) случаях с неосложненным ОДА и 14 (29,17%) — с перитонитом брюшная полость была дренирована на 4—7-е сутки после операции. Всем пациентам этой группы интраоперационно выполняли забор ПЭ.

3-я группа включала 24 пациента с ППИ тазобедренных суставов, которые проходили лечение в травматологическом отделении Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Из них были 14 (58,3%) мужчин и 10 (41,6%) женщин. Средний возраст всех пациентов составил 51 [40; 60] год. Паци-

ентам выполнили пункцию инфицированной периартикулярной области и сустава с забором СЭ под контролем электронно-оптического преобразователя.

Кроме того, были сформированы 3 группы сравнения, в которые вошли 105 пациентов, по возрасту и полу сопоставимые с пациентами из основных групп ($p > 0,05$), но не имеющие каких-либо воспалительных процессов и госпитализированные в те же отделения для плановых оперативных и диагностических вмешательств.

В 4-ю группу включено 60 пациентов, из них 56 человек с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и 4 — с гидроцефалией. Диагностические спинномозговые и вентрикулярные пункции с забором ликвора были выполнены при подготовке пациентов к плановым оперативным вмешательствам.

В 5-ю группу вошел 21 ребенок, из них 14 — с паховыми грыжами, 6 — с варикоцеле и 1 — с брюшной формой крипторхизма. Интраоперационный забор ПЭ выполняли при плановых операциях.

6-я группа состояла из 24 пациентов: 12 — с дегенеративно-дистрофическими и 12 — с застарелыми травматическими повреждениями интраартикулярных структур коленных суставов.

Лабораторные исследования биологических жидкостей пациентов включали макро- и микроскопический, биохимический и бактериологический виды анализа.

Дополнительная диагностика пациентов состояла в использовании «рутинных» методов исследования (общего и биохимического анализов крови, мочи), постановке коагулограммы, выполнении инструментальных методов исследования (рентгенография легких, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), УЗИ органов брюшной полости).

Концентрацию D-лактата в биологических жидкостях (ЦСЖ, СЭ и ПЭ) определяли с применением тест-системы «D-Лактам» (ООО «СИВитал», Беларусь, ТУ ВУ 391369704.001-2011. Государственная регистрация № 043078 от 28.01.2015).

Время выполнения анализа составляла 30—40 мин от момента доставки клинического материала в лабораторию.

Полученную ЦСЖ и СЭ направляли в РНПЦ «Инфекция в хирургии» и бактериологические лаборатории больниц для установления возбудителей. Микроорганизмы были идентифицированы

с использованием тест-систем ID 32 E, rapid ID 32 STREP, ID 32 STAPH, ID 32 GN на микробиологическом автоматическом анализаторе «ATB Expression» (Bio Merieux, Франция).

ПЭ исследовали на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (Bio Merieux, Франция) в микробиологической лаборатории Витебского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Полученные результаты были интерпретированы согласно рекомендациям EUCAST (2013) [26].

Статистическая обработка результатов исследования проведена программой STATISTICA 10.0. Нормальность распределения признаков оценивали с использованием критериев Колмагорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Непараметрические методы исследования включали: медиану, верхний и нижний квартили $Me [LQ—UQ]$, максимальное и минимальное значения, расчет частоты признака, 95% доверительный интервал (95% ДИ). Сравнение частоты бинарного признака в 2 независимых группах (анализ таблиц 2×2) проводили по критерию χ^2 , применяли двусторонний критерий Фишера, Манна — Уитни. Различия показателей определяли как статистически значимые при $p < 0,05$.

При помощи ROC-анализа, выполняемого программой для статистических расчетов MedCalc 10.2, определяли эффективность диагностических тестов (в частности, результатов клинической апробации определения и количественной оценки концентрации D-лактата в биологических жидкостях). Рассчитаны «отсечные» значения уровня D-лактата, соответствующие оптимальному сочетанию чувствительности и специфичности теста (при определенных критериях лабораторной диагностики) и построены ROC-кривые.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина нозокомиального МЭ включала общемозговой, интоксикационный и менингеальный синдромы с характерной гектической лихорадкой до $38,7 [38,3; 39,2]$ °C и угнетением сознания пациентов до сопора — кома I. Изменения ЦСЖ у пациентов 1-й группы с МЭ ($n=32$) состояли в констатации повышенного содержания общего белка — $3,65 [1,58; 7,93]$ г/л, сниженного уровня глюкозы — $1,4 [1,1; 3,1]$ ммоль/л, плеоцитоза, который у 15 (29,41%) пациентов не поддавался подсчету, а у оставшихся медиана составила $1706 [480; 5000]$ лейкоцитов в 1 мкл,

при этом в 98% случаях преобладали нейтрофилы. У всех пациентов давление ЦСЖ оказалось повышенное — на уровне $182 [164; 205]$ мм вод. ст. Макроскопически ликвор был мутным, что определялось количеством лейкоцитов, цвет его варьировал от белого до желто-зеленого.

Общий анализ ЦСЖ у пациентов 4-й группы включал определение концентрации белка — $0,54 [0,35; 0,89]$ г/л, глюкозы — $3,82 [3,2; 4,6]$ ммоль/л, цитоз — $4 [2; 6]$ клетки в 1 мкл. Ликвор был бесцветным, прозрачным, под давлением $125 [110; 140]$ мм. вод. ст.

При сравнительном анализе (U-тест по Манну — Уитни) получено достоверное различие по количеству общего белка ($p < 0,0001$), плеоцитозу ($p < 0,0001$) и уровню глюкозы ($p < 0,001$), что подтверждает наличие гнойного МЭ у пациентов 1-й группы.

Клиническая картина у детей с ОА (2-я группа) включала болезненность в правой подвздошной области при пальпации и дефанс мышц передней брюшной стенки. Наблюдались перитонеальные положительные симптомы (Щеткина — Блюмберга, Менделя) и гипертермия: у 26 (54,17%) детей — $37,5^\circ\text{C} [37,23; 37,68]$ и у 7 (14,58%) — $38,2^\circ\text{C} [38,0; 38,4]$.

У пациентов 3-й группы наблюдались инфильтрация, гиперемия и гипертермия мягких тканей, послеоперационного рубца, отек бедра, а также у 3 пациентов был выявлен активно функционирующий свищ с серозно-гнойным отделяемым, что соответствовало септической нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренных суставов.

Показатели общего анализа крови у пациентов основной группы (1-я, 2-я, 3-я) достоверно отличались ($p < 0,01$) от таковых у пациентов контрольной группы (4-я, 5-я, 6-я) и проявлялись лейкоцитозом, ускорением СОЭ, выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (табл. 1).

При бактериологическом исследовании из ЦСЖ были выделены 32 микроорганизма в монокультуре, из них 7 изолятов — $21,87\% (95\% \text{ ДИ } (6,73—37,02))$ грамположительные и 25 штаммов — $78,13\% (95\% \text{ ДИ: } 62,98—93,27)$ грамотрицательные патогены. Видовой состав возбудителей нозокомиальных МЭ представлен в табл. 2.

При бактериологическом исследовании ПЭ у 44 пациентов 2-й группы возбудители были выделены у 32 (72,73%) человек. В 12 (27,27%) случаях посева ПЭ оказались стерильными. Грамположительная флора получена в 9 (28,12%) посевах, грамотрицательные микроорганизмы

обнаружены в 23 (71,88%) случаях. Основные возбудители ОДА представлены в табл. 2.

Положительный бактериологический анализ СЭ имели лишь 5 (20,83%) пациентов из 3-й группы. В 2 случаях была обнаружена *K. pneumoniae*, также выделены *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (см. табл. 2).

Уровни D-лактата в ЦСЖ, ПЭ и СЭ у пациентов основной группы характеризовались высокими значениями по сравнению с контрольной. Проведенный сравнительный анализ между группами (соответственно 1-я и 4-я; 2-я и 5-я; 3-я и 6-я) показал, что содержание D-лактата в ЦСЖ при МЭ, ПЭ при ОДА и СЭ при ППИ тазобедренного сустава статистически значимо (U-тест Манна — Уитни, $p < 0,0001$) превышает таковое у пациентов без воспалительных процессов (табл. 3).

С целью определения диагностической ценности уровня D-лактата в ЦСЖ, ПЭ и СЭ для установления бактериального процесса был выполнен ROC-анализ с определением концентрации D-лактата в исследуемых биологических жидкостях для диагностического разделения наличия бактериальной флоры у пациентов с гнойными процессами (табл. 4).

В результате обработки данных, приведенных в табл. 4, оптимальными точками диагностического разделения для диагностики наличия бактериального агента в биологической жидкости определена концентрация D-лактата, превышающая в ЦСЖ 0,26 ммоль/л, в ПЭ 0,33 ммоль/л, в СЭ 0,48 ммоль/л. Данным пороговым концентрациям D-лактата соответствуют высокие показатели диагностической

Таблица 1

Некоторые показатели общего анализа крови у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	1-я	4-я	2-я	5-я	3-я	6-я
Лейкоциты, 10^9 /л	13,1 [12; 18]	7,59 [6; 9]	17,4 [14; 20]	7,59 [6; 9]	9,2 [6,7; 10,1]	5,7 [4,7; 7,2]
	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$		$p < 0,0032$	
Эозинофилы, %	2 [1; 3]	3 [1; 5]	2 [1; 3]	3,5 [1; 5]	4 [3; 5]	2 [1; 4]
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4 [2; 7]	2 [1; 3]	4 [2; 7]	2 [1; 3]	5 [3; 6]	3 [2; 4]
	$p < 0,004$		$p < 0,004$		$p < 0,002$	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	80 [71; 88]	45 [33; 50]	76 [67; 80]	45,5 [33; 50]	70 [62; 76]	60 [58,1; 63,4]
	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$		$p > 0,05$	
Лимфоциты, %	12 [8; 17]	42 [34; 50]	15 [10; 23]	47 [38; 52]	19 [20; 25]	30 [28; 32]
	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$		$p < 0,0006$	
Моноциты, %	2 [1; 3]	6 [4; 8]	2 [2; 5]	6 [3; 7,5]	4 [2; 10]	3 [2; 6]
	$p < 0,008$		$p < 0,002$		$p > 0,05$	
СОЭ, мм/ч	43,5 [44; 52]	11 [8; 13]	17,5 [12; 25]	5 [2,5; 9]	37 [15; 44]	9 [5; 13,7]
	$p < 0,0002$		$p < 0,0009$		$p < 0,0003$	

Таблица 2

Видовой состав возбудителей вторичных МЭ, ОДА и ППИ суставов

Возбудитель	ЦСЖ			ПЭ			СЭ		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Грамположительные штаммы	7	21,87	(6,73—37,02)	9	28,13	(11,65—44,59)	1	20	—
<i>S. aureus</i>	—	—	—	—	—	—	1	20	—
<i>S. epidermidis</i>	4	12,50	(0,39—24,61)	6	18,75	(4,45—33,05)	—	—	—
<i>E. faecalis</i>	1	3,13	—	3	9,38	—	—	—	—
<i>E. faecium</i>	1	3,13	—	—	—	—	—	—	—
<i>S. hemolyticus</i>	1	3,13	—	—	—	—	—	—	—
Грамотрицательные штаммы	25	78,13	(62,98—93,2)	23	71,87	(55,40—88,34)	4	80	—
<i>C. freundii</i>	—	—	—	1	3,13	—	—	—	—
<i>E. cloacae</i>	—	—	—	2	6,25	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	1	3,13	—	17	53,13	(34,68—71,32)	—	—	—
<i>K. pneumoniae</i>	3	9,38	—	1	3,13	—	2	40	—
<i>P. aeruginosa</i>	4	12,50	(0,39—24,61)	2	6,25	—	1	20	—
<i>A. baumannii</i>	17	53,13	(34,85—71,40)	—	—	—	1	20	—
<i>Всего</i>	32	100	—	32	100	—	5	100	—

чувствительности, диагностической специфичности и площади поля под кривой AUC.

Полученные статистические значения указывают на высокую эффективность определения уровня D-лактата в биологических жидкостях как нового, достаточно надежного теста установления бактериальной природы воспалительных процессов в ЦСЖ, ПЭ, СЭ (рисунок).

Таким образом, установление у пациента характерной клинической картины воспалительного поражения и показателей D-лактата, превышающих его пороговые значения в исследуемых биологических жидкостях, указывает на бактериальную природу воспалительного процесса, что требует немедленного назначе-

ния антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Полученные результаты показали, что тест определения D-лактата в биологических жидкостях является значимым, высокондежным диагностическим биомаркером гнойной инфекции с высокой чувствительностью ($p < 0,001$) и специфичностью ($p < 0,001$).

Выводы

1. Установлена достоверно высокая разница показателей D-лактата в цереброспинальной жидкости при бактериальных менингоэнцефалитах, в перитонеальном экссудате при острых деструктивных аппендицитах и в синовиальном

Таблица 3

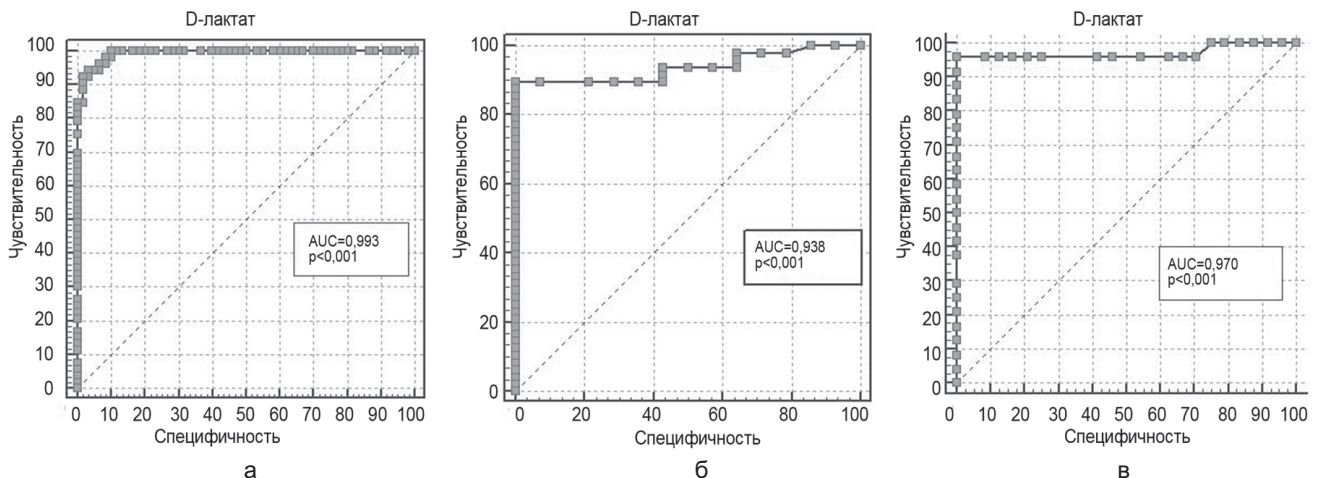
Показатели уровня D-лактата и разброс его значений у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	1-я	4-я	2-я	5-я	3-я	6-я
n	32	60	48	21	24	24
Me	0,71	0,16	1,21	0,26	1,44	0,31
25%	0,37	0,12	0,58	0,2	0,99	0,26
75%	1,67	0,20	2,85	0,31	1,70	0,37
min	0,24	0,06	0,19	0,16	0,28	0,11
max	3,10	0,29	4,89	0,34	2,70	0,48
U-тест по Манну — Уитни	$p < 0,001$		$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	

Таблица 4

Диагностическое значение D-лактата в биологических жидкостях при гнойно-воспалительных процессах

Биологическая жидкость	Точка разделения, ммоль/л	Площадь поля под кривой AUC, 95% ДИ	Чувствительность Se, 95% ДИ	Специфичность Sp, 95% ДИ
Цереброспинальная жидкость (1-я, 4-я группы)	$\leq 0,260$	0,993 (0,95—1,00)	92,45 (81,8—97,9)	96,67 (88,5—99,6)
Перитонеальный экссудат (2-я, 5-я группы)	$\leq 0,335$	0,938 (0,87—0,99)	89,6 (77,3—96,5)	100 (73,5—100,0)
Синовиальный экссудат (3-я, 6-я группы)	$\leq 0,480$	0,970 (0,87—0,99)	95,83 (78,9—99,8)	100 (85,6—100,0)



ROC-кривая определения наличия уровня D-лактата: а — МЭ в ЦСЖ; б — ОДА в ПЭ; в — ППИ в СЭ

экссудате при перипротезной инфекции тазобедренного сустава по сравнению с таковыми у пациентов без гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений (U-тест Манна — Уитни, $p < 0,0001$).

2. Определены критические уровни D-лактата в цереброспинальной жидкости (0,26 ммоль/л), перитонеальном (0,33 ммоль/л) и синовиальном (0,48 ммоль/л) экссудате, при превышении которых можно говорить, основываясь на установленных показателях диагностической чувствительности, диагностической специфичности и площади поля под кривой AUC (92,45, 96,67, 0,993; 89,6, 100, 0,938; 95,83, 100, 0,970 соответственно), о наличии у пациента воспалительных изменений бактериальной природы.

3. Превышение содержания D-лактата в исследуемой биологической жидкости пороговых значений с учетом характерной клинической картины заболевания с высокой достоверностью указывает на наличие бактериальной инфекции у пациентов хирургического профиля.

Контактная информация:

Кубраков Константин Михайлович — к. м. н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Пр-т Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск.

E-mail: k-kubakov@yandex.ru.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. М. К.

Сбор и обработка материала: К. М. К., М. А. Л., Д. В. Е.

Статистическая обработка данных: К. М. К.

Написание текста: К. М. К.

Редактирование: В. М. С., О. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абаев Ю. К. Проблема инфекции в хирургии. Медицинские новости. 2010; № 5-6: 6—11. [Abayev Yu. K. Infection problem in surgery. *Meditsinskie novosti*. 2010; 5-6: 6—11. (in Russian)]
2. Kourbeti I., Vakis A., Ziakas P. et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J. Neurosurg.* 2015; 122(5): 1113—9.
3. Liao K., Wang J., Lin H. et al. Risk of death in patients with post-traumatic cerebrospinal fluid leakage—analysis of 1773 cases. *J. Chin. Med. Assoc.* 2016; 79(2): 58—64.
4. Hau T. Biology and treatment of peritonitis: The historic development of current concepts. *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 186(4): 475—84.
5. McCoy C., Englum B., Keenan J. et al. Impact of specific postoperative complications on the outcomes of emergency general surgery patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78(5): 912—9.
6. Klim S., Amerstorfer F., Gruber G. et al. Fibrinogen — a practical and cost efficient biomarker for detecting periprosthetic joint infection. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 247—58.
7. Balato G., Franceschini V., Ascione T. et al. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2017; 138(2): 165—71.
8. Hyder J., Wakeam E., Arora V. et al. Investigating the “Rule of W,” a mnemonic for teaching on postoperative complications. *J. Surg. Educ.* 2015; 72(3): 430—7.
9. Costerus J., Brouwer M., Bijlsma M. et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 30(1): 135—41.
10. Sa-ngasoongsong P., Wongsak S., Jarungvittayakon C. et al. Comparison of synovial fluid and serum procalcitonin for diagnosis of periprosthetic joint infection: A pilot study in 32 patients. *Biomed Res. Int.* 2018; 2018: 1—6.
11. Solovey N. V., Karpov I. A., Davydov A. V. et al. Diagnosis treatment and prophylaxis of community-acquired bacterial meningitis: the review of the guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* 2017; 19(2): 102—15.
12. Xiao X., Zhang Y., Zhang L. et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16(1): 1—9.
13. Huy N., Thao N., Diep D. et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2010; 14(6): 1—15.
14. Shahi A., Tan T., Kheir M. et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: And the winner is?. *J. Arthroplasty.* 2017; 32(9): S232—5.
15. Lee Y., Koo K., Kim H. et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection. *J. Bone Joint Surg.* 2017; 99(24): 2077—84.
16. Muehlstedt S., Pham T., Schmeling D. The management of pediatric appendicitis: a survey of North American Pediatric Surgeons. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39(6): 875—879.
17. Warner B., Kulick R., Stoops M. et al. An evidenced-based clinical pathway for acute appendicitis decreases hospital duration and cost. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33(9): 1371—5.
18. Moreno M. New approaches for appendicitis in children. *JAMA. Pediatr.* 2017; 171(11): 1132.
19. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В. Бактериальный гнойный менингит. Справочник фельдшера и акушерки. 2014; 10: 10—7. [Vengerov Yu. Ya, Nagibina M. V. Bakterial purulent meningitis. *Spravochnik feldshera i akusherki*. 2014; 10: 10—7. (in Russian)]
20. Chen Z., Wang Y., Zeng A. et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 413(19-20): 1512—5.
21. Prada-Arias M., Vazquez J., Salgado-Barreira A. et al. Diagnostic accuracy of fibrinogen to differentiate appendicitis from nonspecific abdominal pain in children. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35(1): 66—70.
22. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В., Коваленко Т. М. и др. Актуальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 7(1): 78—85. [Vengerov Yu. Ya, Nagibina M. V., Kovalenko T. M. i dr. Current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of purulent bacterial meningitis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 7(1): 78—85 (in Russian)]
23. Dastyh M., Gottwaldova J., Cermakova Z. et al. Calprotectin and lactoferrin in the cerebrospinal fluid; biomarkers utilisable for differential diagnostics of bacterial and aseptic meningitis? *Clin. Chem. Laborat. Med.* 2015; 53(4): 599—603.
24. Lopez-Cortes L., Marquez-Arbizu R., Jimenez-Jimenez L. et al. Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. *Crit. Care Med.* 2000; 28(1): 215—9.
25. Chen, Z., Wang, Y., Zeng, A. et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 413(19-20): 1512—5.
26. Leclercq R., Cantyn R., Brown D. et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(2): 141—60.

Поступила 11.07.2019.

Принята к печати 27.10.2019.



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.

1213. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. Клинические рекомендации по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом. **Stroke.** Представлены обновленные рекомендации для врачей-клиницистов по уходу за пациентами с острым ишемическим инсультом, определяющие последовательность действий при оказании догоспитальной помощи, методы диагностики, объем и состав внутривенной и внутриаартериальной инфузии, алгоритм стационарного лечения, включая меры вторичной профилактики, которые начинают сразу после госпитализации.



1214. Enabling Healthful Aging for All — The National Academy of Medicine Grand Challenge in Healthy Longevity. Обеспечение здорового долголетия для всех — проект Национальной медицинской академии. **N Eng J Med.** В течение XX столетия ожидаемая продолжительность жизни удвоилась. Сегодня в мире 617 млн человек в возрасте старше 65 лет; к 2050 г. их число достигнет 1,6 млрд (20% населения планеты), а количество лиц в возрасте старше 80 лет увеличится со 126 до 447 млн. В сочетании со снижением рождаемости это создаст экономические, социальные и медицинские проблемы ухода за пожилыми пациентами. Признавая, что старение населения является основным вызовом XXI века, Национальная академия медицины США реализует проект «Здоровое долголетие для всех», направленный на улучшение здоровья и рост качества жизни пожилых людей. Проект требует системных, междисциплинарных подходов, инновационных решений для поддержки и вовлечения населения в заботу о своем здоровье.



1215. The Intrapartum Nitrous Oxide Group (i-now) Data Collection on the Use of Nitrous Oxide During Labor: Demographics, Maternal Satisfaction, Conversion Rate to a Different Analgesic Modality and Baby Safety. Использование закиси азота при родах: частота, удовлетворенность матери и безопасность ребенка. **Anesthesiology.** В исследовании, проведенном в 5 стационарах США, установлена эффективность применения закиси азота в родах: роженицы отмечают удовлетворительный анальгетический эффект, доказана безопасность его применения для плода и новорожденного. Из недостатков отмечена высокая частота конверсии на другой вид обезболивания.



1216. Association of Neurocognitive and Physical Function With Gait Speed in Midlife. Связь нейрокогнитивных и физических функций со скоростью походки. **JAMA.** Скорость походки, измеренная при разных условиях ходьбы: обычная, с ускорением, максимальная, является показателем уровня нейрокогнитивных функций, психической активности и функционального состояния человека. Уменьшение скорости походки свидетельствует о снижении когнитивных функций и повышении риска смертности у лиц среднего и пожилого возраста.



1217. Association of Physical Activity and Fracture Risk Among Postmenopausal Women. Связь физической активности с риском переломов у женщин в постменопаузе. **JAMA.** В США ежегодно регистрируются 1,5 млн переломов у женщин, расходы на лечение которых составляют \$ 12,7 млрд, 14% из них — переломы бедра, смертность после которых достигает 20%. У пожилых женщин с высокой физической активностью отмечается более низкий риск перелома бедра, но более высокий — перелома костей, образующих коленный сустав. Учитывая распространенность патологии у пожилых людей, необходимо стимулировать их умеренную физическую активность, особенно эффективна ходьба.



1218. Discrimination, Abuse, Harassment, and Burnout in Surgical Residency Training. Дискриминация, жестокое обращение, притеснения и эмоциональное выгорание у резидентов хирургических специальностей. **N Engl J Med.** По результатам опроса Американской хирургической ассоциации, во время прохождения обучения 31,9% резидентов сообщили о дискриминации по половому признаку, 16,6% — по расовому, 30,3% — о словесном или физическом насилии, 10,3% — о сексуальных домогательствах. Женщины-резиденты в 65,1% случаях указали на гендерную дискриминацию и сексуальное домогательство в 19,9%. Хирурги-руководители, по мнению резидентов, злоупотребляли служебным положением в 51,9% и инициировали сексуальные домогательства в 27,2% случаях. Дискриминация, словесное или физическое насилие и сексуальные домогательства приводят к раннему эмоциональному выгоранию резидентов.



1219. Мобильное приложение PharmBonus. Разработано профессиональное мобильное приложение, позволяющее получить доступ к клиническим протоколам и приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и официально зарегистрированным инструкциям лекарственных средств. Приложение позволяет проводить дистанционное обучение: изучение презентаций и видео-лекций, обмен мнениями с коллегами. Доступ к приложению для специалистов системы здравоохранения бесплатный.



Ознакомиться с предыдущими материалами данной рубрики можно на сайте www.zdrav.by в разделе «Дайджест медицинской литературы».

Подготовил Ю.Г. Дегтярев



РАЦИОНАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГАСТРОПАТИЯХ

Ведущие гастроэнтерологи, врачи общей практики, терапевты, хирурги, клинические фармакологи при поддержке редакции журнала «Здравоохранение» обсудили современные представления о механизмах развития и рациональной комбинированной лекарственной терапии гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами. С материалами дискуссии можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by.

Ю. Х. Мараховский, зав. кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Задача нашего экспертного круглого стола — выработать согласованное представление о рациональной комбинированной лекарственной терапии при гастропатии. Согласно публикациям в европейских и российских журналах, должны использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), поскольку они имеют доказанную пользу. Но у практического врача возникает вопрос: что предпринять, чтобы минимизировать серьезные нежелательные реакции при приеме НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек? Частота острых кровотечения составляет 40—50% от всех желудочно-кишечных кровотечений, при этом кровотечения из верхних отделов ЖКТ наблюдаются в 5 раз чаще, чем из нижних. Требуются дополнительные расходы, связанные с проведением обследований, для уточнения ситуации, специальное лечение с необходимостью обеспечения гемостаза, включая и варианты хирургического вмешательства. Актуальность темы демонстрирует рамочная программа SOS европейского региона, утвержденная в этом году. Для программы планируется провести исследование с включением 35 миллионов случаев. В России имеются особенности назначения анальгетической терапии, которая содержит в себе ряд дефектных характеристик, что определяет важность формирования новых рекомендаций. В Российской Федерации и Республике Беларусь применение опиоидных анальгетиков связано с чрезмерным администрированием, что затрудняет своевременное назначение обезболивающей терапии. В России и Беларуси не проводились собственные эпидемиологические исследования реального риска развития серьезных осложнений в ходе приема различных НПВП. Не имея этих данных, можно ли переносить американские рекомендации на наше население?

Хотелось бы обсудить следующие актуальные вопросы, которые часто задают практические врачи. Вызывают ли ингибиторы протонной помпы (ИПП), в частности омепразол, рак желудка? Какой ИПП эффективнее при лечении гастропатии индуцированной НПВП? Какой ИПП безопаснее? Как осуществить гастропротекцию при приеме клопидогрела? Сколько по длительности нужно принимать ИПП, чтобы развились

такие нежелательные реакции, как дефицит витамина В12, уменьшение магния в крови, перелом бедра? Длительный период приема ИПП в зарубежных публикациях оценивается по-разному. FDA таким сроком считает прием в течение 1 года. В японских рекомендациях указывается срок более 2 лет. Обращают внимание на тот факт, что на практике до 40% рекомендаций не используется.

В. Э. Сушинский, зав. кафедрой врачей общей практики БГМУ, кандидат медицинских наук, доцент:

— Проблема боли и воспаления часто становится причиной первичного медицинского обращения. Боль и воспаление — универсальные механизмы, выработанные эволюцией, поэтому они присутствуют при самых разных заболеваниях. НПВП зарекомендовали себя как действительно мощное эффективное лекарственное средство в борьбе против боли и воспаления. Высокий риск возникновения осложнений при применении НПВП возникает у людей с возраст-ассоциированными заболеваниями. Из этого может вытекать проблема коморбидных заболеваний: одновременного наличия у пациента патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, обструктивных заболеваний легких и других. Перечисленное нередко приводит к полипрагмазии, при которой необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия. В перечне часто назначаемых лекарственных средств значимое место занимают антитромбоцитарные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК). Многим пациентам мы вынуждены параллельно с АСК назначать лекарственные средства, относящиеся к группе НПВП. При их широком применении нужно помнить о возрасте пациента, его анамнезе, прежде всего о наличии у пациента хронической язвы. Необходимо определить целесообразность назначения у этих пациентов ИПП. При консультировании пожилого человека любому врачу нужно рассматривать в совокупности все лекарственные средства, которые он принимает.

Согласно утверждениям американских коллег, около 95% медицинских специалистов не знают, какие лекарственные средства принимали их пациенты. Разные специалисты из различных медицинских учреждений не спрашивают у своих пациентов о назначении других врачей. После 65 лет повышается риск НПВП-гастропатии. Врачу общей практики важно обращать внимание на результаты применения лекарственных средств, риски возникновения побочных эффектов. Назначая НПВП, нужно четко осознавать

преследуемую цель, определить, как долго пациент должен принимать НПВП и когда их можно отменить, в каких случаях назначить ИПП. Линейка НПВП широкая, поэтому отдельного осмысления требует выбор конкретного лекарственного средства. После назначения важно определить, как протекает лечение, имеются ли осложнения. При наличии нежелательных эффектов необходимо направить пациента на дополнительные обследования, на консультацию к врачу — «узкому» специалисту.

Ю. Х. Мараховский:

— Для подбора индивидуальной терапии нужно учитывать генетический полиморфизм метаболизма, определить который мы сегодня не имеем возможности. Риск — это потенциальная возможность. Это нужно очень хорошо понимать. Что мы можем сделать, чтобы приблизиться к индивидуализации терапии? Среди европеоидов как этнической популяции частота встречаемости быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов по ИПП составляет 70%. Это их отличительная особенность. Назначая в обычной дозе ИПП, из-за их быстрого метаболизма невозможно получить ожидаемый эффект. Мы провели специальное исследование среди пациентов, которые с прободной язвой попали к хирургам. Выяснили, что 78% из них являются быстрыми метаболизаторами ИПП. Пациенты, которые принимали ИПП, получили осложненную язву из-за недостаточной дозировки в связи с быстрой метаболизацией ИПП.

О. В. Якоб, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (филиал), кафедра терапии неотложных состояний (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор:

— Остановлюсь на генетическом полиморфизме. Чтобы ответить на поставленные вопросы, нужно обратиться специалистам разных направлений. На базе Военно-морской академии проходило обследование около 800 пациентов, которые получали антикоагулянтную и антитромботическую терапию. Среди них большая часть страдала эрозивными поражениями ЖКТ. Основная жалоба — чувство тяжести. Абсолютно диспепсическое явление. Среди участвующих в исследовании 12% пациентов имели кровотечение, 30% не имели поврежденный ЖКТ совсем. У 60% обследованных был обнаружен *Helicobacter pylori*, который мы определяем как условно независимый фактор риска при возникновении гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений. На практике в качестве осложнения, независимо от принимаемого препарата, превалирует эрозия пищевода. Альтернативы для ИПП у нас нет. Это единственный препарат, который в течение 18 ч способен удерживать pH около 4 или чуть больше в зависимости от дозы. Сахарный диабет — еще одно осложнение, которое сопутствует средней и старшей возрастной группе. При настойчивом расспросе почти 50% человек рассказывают о признаках диспепсии. У половины пациентов с сахарным диабетом после обследования были обнаружены проблемы с ЖКТ, на которые они не жаловались. Язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозии, требующие лечения, представлены в большом количестве, но они не имели клинических

проявлений. Появление новых антиагрегантов, к сожалению, не защитит от риска развития кровотечения и поражения ЖКТ. Согласно исследованиям PLATO, после 1 года применения тикагрелора частота кровотечений была выше, чем среди тех, кто использовал клопидогрел при оценке по методу Каплана — Майера. Исследования TOPIC доказали, что более высокая частота кровотечений BARC \geq 2 у пациентов без переключения ДАТ (продолжен прием новых ингибиторов P2Y12).

В 2009 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA, 2009) поспешило опубликовать предостережение о нежелательности применения клопидогрела и ИПП, особенно омепразола и эзомепразола (наиболее изученные представители этого класса) и рекомендовало к применению менее изученный препарат пантопразол, который, предположительно, не влияя на CYP2C19. В метаболизме клопидогрела и ИПП участвуют изоферменты цитохрома P450, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. При этом омепразол сильнее подавляет изофермент CYP2C19, а пантопразол — CYP2C9, CYP3A4. Пантопразол реализует свой эффект через CYP2C9 и CYP3A4. Конечно, была иллюзия, что он не станет работать через CYP2C19, и клопидогрел будет свободен от воздействия. В 2003 г. было доказано, что омепразол поддерживает pH на уровне 4. Исследования в 2016 г. в отношении генетики ИПП четко показали, что использование омепразола сопровождается увеличением экспрессии гена при *bcl-2* синтезе протеина Ki-67. За счет этого омепразол продуцирует пролиферацию эпителия ЖКТ и ускоряет репарацию эрозивно-язвенных поражений. Это имеет значение как при повреждениях с использованием антиагрегантной или антитромбоцитарной терапии, так и при развитии НПВП-гастропатии.

Первый сокрушительный удар, поколебавший устоявшийся стереотип в отношении способности омепразола увеличивать сердечно-сосудистый риск у больных, получающих ДАТТ, нанесло исследование COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial, 2010). Несмотря на то что исследование закончилось раньше планируемого, было доказано, что омепразол не провоцирует развитие кардиоваскулярных событий. Частота развития кардиоваскулярных событий к 180-му дню лечения у пациентов, принимающих омепразол, составила 4,9%, в группе плацебо — 5,7%. В группе больных с острым коронарным синдромом (n=1573) омепразол предупреждал появление значимых гастроинтестинальных событий, не провоцируя возрастание вероятности появления кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо 5,6% vs 4,5%. Позже было подтверждено, что при двойной антитромбоцитарной терапии в острой ситуации омепразол не приводит к развитию или прогрессированию нежелательных кардиоваскулярных событий.

При изучении омепразола значимой стала публикация Американской кардиологической ассоциации систематического обзора, подготовленная под руководством M. Sherwood (2015). Метаанализ 6 отобранных

исследований выявил повышение риска возникновения нежелательных кардиоваскулярных событий у пациентов, принимавших пантопразол (ОР 1,38; 95% ДИ (1,12—1,70)), лансопразол (ОР 1,29; 95% ДИ (1,09—1,52)) или эзомепразол (ОР 1,27; 95% ДИ (1,02—1,58)) по сравнению с больными, не получавшими ИПП. Ученые особо подчеркнули тот факт, что упомянутая связь не была значимой для омепразола (ОР 1,16; 95% ДИ (0,93—1,44)), то есть омепразол может использоваться при проведении ДАТТ, так как не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистый риск. Команда ученых, проанализировав результаты 17 систематических обзоров и метаанализов, 16 рандомизированных контролируемых исследований и 16 обсервационных исследований, выявила особенности параллельного приема ИПП с 10-различными классами лекарственных средств. Изучив полученные данные, Т. Shamliyan и соавт. резюмировали: «В отношении конкретных ИПП одновременный прием пантопразола или эзомепразола, но не омепразола и лансопразола, ассоциирован с повышением риска общей летальности, нефатального инфаркта миокарда и инсульта».

Поэтому вопрос использования омепразола в качестве добавки к двойной антитромбоцитарной терапии для профилактики развития гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений к 2017 г., на мой взгляд, был закрыт. Различий между ингибиторами нет. Наиболее изученным и успешно используемым является омепразол, который может быть назначен при двойной антитромбоцитарной терапии.

Я консультирую в частной клинике, где достаточно часто проводятся генетические исследования. Анализ на полиморфизмы в генах не очень дорогой. Уже поднимался вопрос о быстрых и медленных метаболизаторах. В случае, если клопидогрел не оказывает должного эффекта, это не связано с тем, что он сопряжен с ИПП. При наличии полиморфизма генов не действует ни ингибитор, ни клопидогрел.

Существуют промежуточные метаболизаторы. Важно говорить, что у нас есть определенные группы населения, которые нуждаются в проведении генотипирования, особенно пациенты со стенозом единой проходимой коронарной артерии, тромбозом, сахарным диабетом. При неэффективности клопидогрела и наличии нетипичных генов мы можем выбирать другой антиагрегант. Например, тикагрелор. Но нужно понимать, что он работает через СУР3А4. ИПП важно использовать в качестве защиты. Омепразол и рабепразол входят в перечень рекомендуемых препаратов при проведении двойной антитромбоцитарной терапии.

Т. Д. Тябут, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Мы начинаем обсуждать значимость генетических особенностей метаболизма лекарственных препаратов у каждого конкретного пациента в момент появления побочных эффектов или осложнений терапии. Если говорить об оценке эффективности препаратов этой группы, то стоит обратить внимание на достаточно простую методику — оценить агрегационную функцию тромбоцитов в период приема лекарств.

О. В. Якоб:

— Изучение агрегации тромбоцитов у конкретного пациента может вызвать еще больше вопросов. Можно обнаружить, что клопидогрел не работает. Но существует лабораторная резистентность, которую можно преодолеть, увеличив дозу. Поэтому все равно останутся вопросы, которые сможет решить генетическое исследование. Для защиты слизистой ЖКТ рабепразол будет препаратом выбора, чтобы уменьшить воздействие на цитохром. Чем меньше при коморбидном состоянии задействован цитохром, тем выше эффективность препарата.

Ю. Х. Мараховский:

— В 2010 г. по инициативе Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении в Республике Беларусь было издано специальное письмо, в котором значится, что омепразол не нужно назначать в ситуации, когда необходим прием клопидогрела. Это письмо до сих пор не отменено. Задача клинических фармакологов обратить внимание представителей Центра экспертиз и испытаний на эту ошибку: поверить данным с явно слабым уровнем доказательности. Последующие публикации, созданные на основе исследований с большим количеством пациентов, учетом множества факторов риска и применением специальных методов статистического анализа (учет конфаундинга) показали отсутствие связей нежелательного действия омепразола с клопидогрелом. Сегодня американские врачи пришли к такому же мнению.

И. С. Романова, доцент кафедры клинической фармакологии БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Генотипирование, или генетическое тестирование, пациентов является перспективным направлением в клинической медицине, направленным на предупреждение риска вариабельности терапевтического эффекта при назначении прежде всего лекарственных средств, метаболизирующихся в системе цитохрома P450.

При наличии полиморфизма изоферментов цитохрома P450 в популяции выделяют группы с нормальным, замедленным (при наличии двух инактивных аллелей) и сверхинтенсивным метаболизмом (повышенная ферментативная экспрессия). Соответственно, возникает опасность неэффективности терапии при сверхинтенсивном метаболизме, и токсических проявлений — при замедленном.

На сегодняшний день лабораторная генодиагностика (определенных изоформ цитохрома P450) возможна только на платной основе для небольшого количества лекарственных средств (например, варфарин). Показана пациентам, у которых предполагается длительная терапия вышеуказанным препаратом либо пациентам, у которых уже возникли нежелательные реакции, для определения тактики дальнейшего лечения.

Ю. Х. Мараховский:

— В соответствии с законодательством, если пациенту по медицинским показаниям требуется обследование, оно должно быть сделано за счет бюджетных средств.

Т. Д. Тябут:

— В рекомендациях 2019 г. по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов четко

представлены позиции по ведению пациентов с коронарным синдромом в зависимости от течения, уровня рисков. Наша задача — правильно стратифицировать риски у пациентов. Раздел рекомендаций «Предотвращение событий» говорит о следующем. Активация и агрегация тромбоцитов является пусковым моментом коронарного тромбоза, основой для использования антитромбоцитарных препаратов у пациентов с хроническими коронарными синдромами с учетом благоприятного баланса между предупреждением ишемических событий и повышенным риском кровотечений. Основой антитромботической терапии после ИМ и/или ЧКВ является двойная антитромбоцитарная терапия с применением АСК и пероральных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. АСК в малых дозах (75—100 мг/сут) действует через необратимое ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов и подавление образования тромбоксана. Назначение ИПП пациентам, получающим монотерапию АСК, в рекомендации 2019 г. имеет высокий уровень и класс доказательности — 1А. Побочные эффекты при приеме АСК со стороны ЖКТ увеличиваются с повышением дозы. Данные рекомендации подтверждают эффективность суточной дозы АСК (75—100 мг) для профилактики ишемических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, имеющих или не имеющих в анамнезе ИМ (вторичная профилактика).

Поскольку ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов низкими дозами АСК является предсказуемым результатом мониторинга индивидуального ответа, то диагностическое тестирование обычно не проводится. Другие неселективные НПВП, такие как ибупрофен, обратимо подавляют ЦОГ-1, их побочные эффекты, связанные с увеличением сердечно-сосудистых рисков, указывают на невозможность рекомендовать их в качестве альтернативного лечения у пациентов с непереносимостью аспирина. Единственный утвержденный в Беларуси протокол диагностики и лечения, который содержит информацию о профилактическом назначении ИПП, — протокол по диагностике и лечению ревматических заболеваний. В нем указано, в каких случаях можно использовать ИПП. При наличии факторов риска возникновения осложнений со стороны ЖКТ ИПП следует применять в следующих дозировках: омепразол, рабепразол, пантопразол или эзомепразол — по 20—40 мг/сут, лансопразол — 30—60 мг/сут и др.

В 2017 г. появился клинический прокол по лечению инфаркта миокарда, утвержденный Министерством здравоохранения, но в нем отсутствует информация о профилактике, необходимой при проведении двойной антиагрегантной терапии. В разрабатываемые протоколы нужно ввести информацию о профилактических мероприятиях, проводимых при антиагрегантной терапии, как это сделано в международных рекомендациях. ИПП снижают риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты, и могут быть полезным дополнительным средством для повышения безопасности лечения. Долгосрочное использование ИПП приводит к гипомagneмии, но значение мониторинга уровня сывороточного магния остается неопределен-

ным. Препараты данной группы, ингибирующие CYP2C19, особенно омепразол и эзомепразол, могут изменить фармакодинамические реакции клопидогрела. С 1948 г. с целью профилактики тромбозов начинают использовать АСК. В настоящее время с учетом возрастания значимости коморбидной патологии мы должны оценивать не только эффективность, но и безопасность, в первую очередь желудочно-кишечную, назначаемых препаратов. В чем разница в назначении высоких и низких доз АСК? АСК в высоких дозах подавляет активность ЦОГ-1 не только в тромбоцитах, но и в сосудистой эндотелии, в слизистой ЖКТ. Эффективность и безопасность АСК связана как с основным механизмом действия, так и с дозами препарата. Чем меньше доза, тем меньше побочных эффектов. Поэтому в клинической практике используют низкие (75—150 мг) дозы АСК, которые в основном подавляют ЦОГ-1 в тромбоцитах и в меньшей степени в других клетках и тканях. Наши пациенты часто спрашивают, можно ли применять АСК через день? Существует определенное накопленное влияние АСК. При ежедневном приеме доз 75—150 мг в течение недели достигается необходимая степень подавления агрегации всего циркулирующего пула тромбоцитов, который обновляется за 7 дней. Поэтому для определенной категории пациентов возможен прием через день.

Еще одна важная проблема терапии — резистентность к антиагрегантным препаратам. У пациентов часто развивается клиническая резистентность, которая проявляется рецидивированием тромбозов коронарных артерий или стентов. Среди причин ее развития указываются и генетические особенности пациента, и влияние поведенческих факторов. Курение, чрезмерная алкоголизация населения влияют на функционирование главной метаболической системы организма — системы цитохромов, принимающей активное участие в метаболизме лекарственных средств, а также увеличение индекса коморбидности, числа заболеваний сердечно-сосудистой системы, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, количества пациентов с метаболическим синдромом. По данным ВОЗ, в Беларуси практически 37% населения имеют избыточную массу тела, ожирение. У детей и подростков эта цифра увеличивается. При переходе для наблюдения к терапевту, врачу общей практики у лиц молодого возраста имеется несколько коморбидных поражений органов и систем, которые будут менять метаболизм лекарственных препаратов. Статистика мультиморбидности не радует: с 1985 до 2005 г. она увеличилась на 300%. Практически при всех вариантах острого коронарного синдрома, рисках кардиоваскулярной смерти у пациентов, получающих АСК в качестве средства первичной или вторичной профилактики, исходы и прогноз лучше, чем у пациентов, не получающих профилактическое лечение. Но здесь опять возникает проблема побочных эффектов со стороны ЖКТ, и наша задача — оценить эффективность и безопасность препарата в зависимости от пола, возраста, коморбидной патологии, возможной полипрагмазии.

Руководство американского колледжа кардиологов и Американская ассоциация сердца рекомендуют

для первичной профилактики применять АСК у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска. Результаты метаанализа Antithrombotic Trialists Collaboration в 2002 г. доказали положительное влияние АСК как средства вторичной профилактики. Удалось снизить сердечно-сосудистые риски: ИМ, инсульт, смертность от сердечно-сосудистого заболевания или осложнения. Эффективность применения АСК для вторичной профилактики доказана, но лечение часто прекращается из-за повреждения слизистой оболочки желудка. ИПП рекомендуются для пациентов с факторами риска желудочно-кишечных осложнений, получающих АСК. Исходное повреждение желудка предрасполагает к развитию язвы при приеме АСК, а воздействие омепразола при проведении терапии аспирином значительно снижает вероятность этого заболевания. Существует много работ, посвященных взаимодействию аспирина и омепразола. С появлением данных о том, что ИПП могут увеличивать кардиоваскулярные риски, в научной литературе постоянно ведутся дискуссии на эту тему. Метаанализ публикаций об использовании аспирина и омепразола для вторичной профилактики, представленный в 2017 г., предлагает несколько ключевых положений. Низкие дозы АСК считаются краеугольным камнем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако использование аспирина даже в малых дозах связано с неблагоприятным воздействием на ЖКТ. В этой ситуации терапия ИПП является наиболее приемлемой стратегией снижения негативных эффектов АСК, связанных с повреждением верхних отделов и ЖКТ.

Сочетание низкой дозы АСК с ИПП является наиболее эффективным методом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким риском развития поражения ЖКТ. При сравнении эффективности ИПП и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов омепразол превосходит эффективность блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Статистические данные подтверждают не только эффективную профилактику НПВП-гастропатии (перфорации, язвы, кровотечения), но и эрозивных поражений, эзофагитов.

В настоящее время опубликованы данные нескольких метаанализов, оценивающих сердечно-сосудистую безопасность при применении ИПП. Наибольшие риски нарастания кардиоваскулярных событий есть у всех ИПП, но они значительно меньше, чем риски возникновения желудочно-кишечных кровотечений без их назначения. Мы должны убрать приоритетность какого-то одного препарата из этой группы препаратов. Существует доказательная база, которая подтверждает, что минимальное увеличение ОР, колеблющееся в пределах 1,02—1,08, свойственно всем ИПП. Выбирая препарат для каждого конкретного пациента, нужно оценивать его индивидуальные особенности, такие как коморбидность, факторы риска, и выбирать наиболее эффективный и безопасный из имеющихся в стране. Омепразол, указанный в рекомендации по диагностике и лечению ревматических заболеваний, как один из представителей класса ИПП можно использовать в виде препарата «Омес», доказавшего свои фармакокинетические и фармакодинамические свойства, сопоставимые с оригинальным препаратом.

Остается проблема регистрации побочных эффектов на практике. Необходимо четко выполнять Инструкцию о порядке предоставления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные средства, утвержденную постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 апреля 2015 г. № 48.

Е. В. Голованова, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова (г. Москва), доктор медицинских наук:

— Существует классификация, которая наглядно представляет большое количество факторов риска развития НПВП-ассоциированных поражений ЖКТ. Факторы риска разделяются на умеренный, высокий и максимальный. Так, пожилой возраст в 3—5 раза увеличивает риск развития НПВП-гастроэнтеропатий. При язвенной болезни с кровотечением в анамнезе риск развития НПВП-ассоциированных поражений в 4 раза выше. У пожилых пациентов с язвенной болезнью и кровотечением — в 17 раз. Это важно учитывать, потому что большая часть пациентов, которым нужно назначать НПВП — люди в возрасте. Существуют пути снижения риска развития НПВП-ассоциированных поражений ЖКТ. Так, использование селективных НПВП уменьшает риск развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ на 30%. Селективные препараты, безопасные для ЖКТ, чаще всего отсутствуют в бесплатных списках. Это мелоксикам, нимесулид, коксибы. Выдаются бесплатно обычно более дешевые препараты, неселективные НПВП, такие как диклофенак и др. Это усиливает риск развития повреждений. ИПП практически в 2 раза уменьшают риск развития повреждений ЖКТ, снижают вероятность желудочно-кишечных кровотечений.

В консенсусе ACCF/ACG/ANA (2008), в котором приняли участие эксперты Американской ассоциации кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, дана оценка показаний к проведению антиагрегантной терапии (в том числе применению АСК) и НПВП. Рекомендовано обязательно оценивать факторы риска, прежде всего максимальные и умеренные, а также проводить тест на наличие *H. pylori*. У пациентов с положительным ответом на *H. pylori* при остальных равных условиях в 2—3 раза выше риск развития повреждения ЖКТ при приеме НПВП. При обнаружении факторов риска с высокой и умеренной градацией рекомендуется назначать ИПП на весь период приема повреждающего препарата. Если таких факторов риска не обнаружено, то оценивается наличие других факторов, с меньшим риском. При выявлении хотя бы одного фактора риска имеется основание для назначения ИПП. Таким образом, в реальной клинической практике почти всем пациентам необходимо назначать ИПП на время приема НПВП и антиагрегантов.

В российских клинических рекомендациях по рациональному применению НПВП от 2018 г. предлагается оценивать сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные риски: если риски низкие, то можно назначать любой НПВП; если умеренные, то рекомендуется селективный или неселективный в сочетании с ИПП. Важно сохранять дифференцированный индивидуальный подход к назначению НПВП.

Какой ИПП выбрать? В России омепразол является наиболее востребованным из всех ИПП, его продажа составляет почти 90% от всех продаж ИПП. Почему? Этот препарат первым появился в мире и в России, он хорошо изучен, показал эффективность и безопасность. Действие омепразола на беременных, лактирующих женщин отдельно не изучалось, но он все равно назначался через консилиум. На основании данных о длительном его применении сделали вывод о том, что препарат безопасен для беременных. Теперь в инструкции к омепразолу, в частности к омезу, прописано, что его можно применять беременным и детям. Длительное применение омепразола тоже безопасно. Омепразол под торговым названием «Омез» включен в Оранжевую книгу FDA. Это значит, что он имеет доказанную не только биологическую, но и терапевтическую эквивалентность, а также безопасность. Не каждый генерический (воспроизведенный) препарат обладает такими свойствами. Для изучения действия омепразола при НПВП-ассоциируемых повреждениях ЖКТ проведено достаточно большое количество рандомизированных контролируемых исследований. Изучалась сравнительная эффективность омепразола с ранитидином, мизопростолом и т. д. Эти исследования показали его результативность для заживления всех типов поражений, а также длительную ремиссию после лечения, отсутствие высокой частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Доза АСК не влияет на эффективность омепразола у пациентов, которые проходят двойную антиагрегантную терапию.

Иногда можно услышать мнение, что пантопразол эффективнее омепразола. Исследования, в которых сравнивался пантопразол в двух дозировках 20 и 40 мг и омепразол в минимальной терапевтической дозировке 20 мг показали, что у больных с ревматоидным артритом, принимающих НПВП, достоверных различий не выявлено. Пантопразол в максимальной дозировке давал такую же положительную динамику, как и омепразол в минимальной дозировке. Таким образом, пантопразол не доказал своего преимущества в профилактике поврежденной слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема АСК.

Все ИПП имеют сопоставимый риск лекарственного взаимодействия с НПВП, которые метаболизируются через CYP2C19. Риск межлекарственных взаимодействий омепразола и НПВП невысокий: по данным сайта drugs.com, не выявлено лекарственных взаимодействий омепразола с НПВП (диклофенак, ибупрофен, мелоксикам, парацетомол).

Таким образом, пациентам, которые длительно применяют НПВП, АСК или клопидогрел, рекомендуется длительно применять и омепразол. Безопасность длительного приема омепразола показана в РКИ: больные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью принимали омепразол в стандартной терапевтической дозе длительно (до 12 лет), при этом отмечено, что злокачественное перерождение слизистой оболочки желудка и пищевода отсутствовало.

Ю. Х. Мараховский:

— Хотел бы обратить внимание на значение *H. pylori* в индукции различных проявлений гастропатии,

в том числе эрозивно-язвенного типа. В Витебском регионе было проведено специальное исследование для определения факторов риска гастропатии у пациентов с ревматоидным артритом при длительном приеме НПВП. Было выяснено, что, во-первых, американские рекомендации не позволяют достоверно определить факторы риска, а во-вторых, что в этой группе пациентов *H. pylori* не является существенным фактором риска для развития гастропатии эрозивно-язвенного типа, индуцированной НПВП. Это свидетельствует о наличии популяционных особенностей, в связи с чем требуется более критическое отношение к выводам исследований, проведенных на американской популяции.

А. В. Воробей, зав. кафедрой хирургии БелМАПО, руководитель Центра реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси:

— Для хирургов кровотечение — одна из 7 экстренных патологий. В СССР считали, что кровотечение может быть только язвенным. Но исследование, проведенное в 1974 г., показало, что на язвенную болезнь приходится только 70% от всех желудочных кровотечений. О гастропатии и гастродуодените еще не знали. В 2003 г. на язвенную болезнь, по данным российских гастроэнтерологов, приходилось не более 43% кровотечений. Сегодня гастропатия и эрозивный гастродуоденит составляют четверть кровотечений. В 2008 г. нами была написана монография, в которой разбирались неязвенные источники желудочных кровотечений. Сегодня гастропатия занимает 35% кровотечений. По данным ВОЗ, в 1990 г. на язвенную болезнь приходилась только одна треть кровотечений среди гастродуоденальных. В 10-й городской клинической больнице, на базе которой функционирует Городской центр гастродуоденальных кровотечений, в 2018 г. прошли лечение около 1800 пациентов, при этом 39% кровотечений вызваны язвенной болезнью, около 2% — пептической язвой. Гастродуоденитом и гастропатией в общем страдал каждый 10-й пациент.

Сегодня в Беларуси нет проблемы клипирования кровоточащего при язве сосуда. Этой технологией владеют практически в каждом крупном стационаре. Но с гастропатиями ситуация становится все хуже. Каждый 10-й пациент попадает с кровотечением в стационар на почве гастропатии или из-за ее последствий. Пожилого пациента с атеросклерозом и диффузно кровоточащей слизистой спасти сложно, последние годы мы оказываемся в очень тяжелом положении. Поменялась специфика кровотечений и их тяжесть. У пациентов с гастропатией при кровотечении риск летальных исходов выше, чем у больных с язвой. Угрожающих жизни язвенных кровотечений — менее 5%, стрессовых язв — около 10%, НПВП — почти 25%.

Ю. Х. Мараховский:

— Проанализировав хирургические протоколы с акцентом на желудочно-кишечные кровотечения, мы обнаружили в них упоминание о двух блокаторах H₂-гистаминовых рецепторов. Думаю, нужно внести изменения в хирургический клинический протокол.

А. В. Воробей:

— Согласен. В протоколах гастроэнтерологов гастропатия встречается всего 2 раза в связи с циррозом печени, при этом не объясняется, что под ней понимается.

Ю. Х. Мараховский:

— Совершенно верно. Важно определиться с самим понятием гастропатии, ее вариантностью. В 2017 г. при разработке протокола отдельный раздел был посвящен гастропатии, но он не прошел экспертную оценку. Его пришлось убрать, потому что протокол рассматривался 3 года. Надеюсь, что в следующем году мы включим этот раздел.

И. С. Романова:

— Для организма человека все лекарственные средства являются ксенобиотиками и он направляет все силы на то, чтобы как можно быстрее вывести чужеродные вещества. Комплекс биохимических, физико-химических процессов (биотрансформация) делает лекарственное средство более полярным, водорастворимым, соответственно легко выводимым из организма. Выделяют 2 реакции: первой фазы — метаболическая трансформация, второй фазы — конъюгация. Центральное место в метаболизме большинства лекарственных препаратов, в том числе ИПП, отводится цитохрому P450 (согласно инструкции по медицинскому применению). В метаболизме ИПП принимают участие 2 основные изоформы цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A4, и две дополнительные — CYP2C9, CYP2D6. Согласно исследованию *in vitro* наибольшее ингибирующее воздействие на CYP3A4 отмечено у пантопразола. Наибольшее ингибирующее действие по отношению к CYP2C19 проявляет лансопразол, наименьшее — омепразол, эзомепразол, пантопразол, еще ниже эффект у рабепразола. В клинической практике мы обсуждаем два основных принципа в лекарственном взаимодействии: фармакокинетическое и фармакодинамическое. Фармакокинетическое проявляется на всех этапах фармакокинетики препаратов: всасывании, распределении, метаболизме, выведении. Влияние изменений концентрации препарата при межлекарственном взаимодействии обнаруживается либо в крови, либо в месте его действия.

Ю. Х. Мараховский:

— Сегодня серьезной проблемой становится лекарственное взаимодействие с БАДами, в которых содержатся экстракты растений, оказывающих существенное влияние на метаболизм через цитохром P450.

И. С. Романова:

— К сожалению, мы обычно упускаем влияние пищевых продуктов, БАДов на эффективность назначаемых лекарственных средств. Чаще уделяется внимание межлекарственному взаимодействию. В частности, данные о лекарственном взаимодействии ИПП с другими препаратами можно найти на фармацевтической площадке www.drugs.com. Все ИПП в большей или меньшей степени имеют риски лекарственного взаимодействия. Эти данные отражены в инструкции по медицинскому применению к каждому ИПП. Преимущественно обсуждается взаимо-

действие с препаратами для лечения ВИЧ-инфекций, с антиконвульсантами, седативными препаратами, миорелаксантами, многими антидепрессантами, витамин К-зависимыми антикоагулянтами, антиагрегантами, диазепамом, фенобарбиталом, метотрексатом, циклофосфамидом.

Повышение pH желудочного сока на фоне применения ИПП — один из гипотетических механизмов, лежащих в основе взаимодействий между ними и другими препаратами. Благодаря способности снижать кислотность желудочного сока, ИПП могут потенциально изменять растворимость других веществ или нарушать их высвобождение из лекарственных форм с pH-зависимой растворимостью. Такой тип взаимодействия является специфическим для группы препаратов, а следовательно, его характер не различается между отдельными ИПП.

Лекарственное взаимодействие возможно также при назначении ИПП с субстратами, ингибиторами либо индукторами белков-переносчиков системы Р-гликопротеина. Лекарственных средств, заинтересованных в транспортной системе Р-гликопротеина, достаточно много. К ним относятся дигоксин, циметидин, такролимус, нифедипин, кетоконазол, amitриптилин. У этих препаратов есть риски взаимодействия с ИПП.

Важную позицию в межлекарственном взаимодействии занимает система цитохрома P450. Нужно помнить, что существуют факторы, которые могут повлиять на активность изоферментов цитохрома P450 и тем самым определять индивидуальный фармакологический ответ. Такими факторами являются сопутствующие заболевания (печени, почек, кишечника, сердечно-сосудистой и респираторной систем), совместное применение лекарственных средств, которые могут быть ингибиторами или индукторами цитохрома P450 (имеет значение характер пищевого рациона, компоненты которого также могут быть ингибиторами или индукторами цитохрома P450, например некоторые фруктовые соки), и, конечно, генетический полиморфизм изоформ цитохрома P450.

Данные, касающиеся лекарственного взаимодействия *in vitro*, иногда не отражают получаемые клинические эффекты *in vivo*.

Обычно перечисляют достаточно много препаратов, которые могут вступать во взаимодействие с омепразолом. Это связано с тем, что омепразол действительно хорошо изучен. Оценивалось влияние омепразола на фармакокинетику антацидов, метопролола, НПВП, препаратов железа и теofilлина, но проведенный анализ не выявил клинически значимых изменений.

Установлено, что омепразол в суточной дозировке, не превышающей 20 мг, оказывает стереоселективный эффект на метаболизм в печени варфарина, препятствуя CYP2C19-опосредованной трансформации R-энантиомера (но не S). Как следствие, в крови незначительно нарастает среднее содержание R-варфарина. Соответственно, эта дозировка не будет клинически значимой для пациентов, которым необходима длительная терапия кардиопротективными препаратами.

Совместное назначение омепразола и НПВП безопасно, так как риск лекарственного взаимодействия низкий в связи с тем, что большинство НПВП метаболизируются через CYP2C9 (диклофенак, мелоксикам, нимесулид), а основной путь метаболизма омепразола — CYP2C19. Следовательно, ИПП можно рекомендовать совместно с НПВП пациентам, имеющим высокий риск со стороны ЖКТ. Именно для таких пациентов следует рассмотреть назначение ИПП на весь срок приема НПВП. Юрий Харитонович, как вы к этому относитесь?

Ю. Х. Мараховский:

— Полностью поддерживаю. Но на практике при длительном применении назначенных препаратов нужно обеспечить адекватный мониторинг их эффективности и безопасности. Для этого требуются соответствующие технологии, рядом из которых мы не располагаем. Клинические фармакологи не всегда выполняют свою основную задачу — проведение терапевтического мониторинга лекарственных препаратов. Сколько извещений о нежелательных реакциях отправили клинические фармакологи по НПВП в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении? Согласно официальным данным, нежелательные эффекты при желудочно-кишечных заболеваниях составляют всего 3% от всех сообщений.

И. С. Романова:

— Мне сложно оценить обстановку в целом по республике, но в Минске в 2018 г. врачами-клиническими фармакологами в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении направлено более 70 извещений о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата (из них семь на НПВП).

Ю. Х. Мараховский:

— Доказательства не требуются, нужно сообщить только факт. Но часть специалистов боятся наказания, не хотят отправлять сообщение, потому что думают, что их потом могут обвинить в неправильном назначении.

И. С. Романова:

— Врачи-клинические фармакологи процедуру заполнения извещения о нежелательной реакции знают прекрасно. Пользуясь случаем, хотелось бы обратить внимание практикующих врачей, оказывающих стационарную и амбулаторную помощь нашим пациентам, провизоров и фармацевтов на необходимость заполнения извещения не только о нежелательной реакции, но и об отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата.

Любое лекарственное средство, в том числе ИПП, может вызывать побочные эффекты. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении в разделе «Безопасность» представляет информацию о нежелательных реакциях, которые могут возникнуть при длительном приеме ИПП, уровень исследований разный: от проспективных исследований до анализа «случай — контроль».

Установлено влияние на всасывание витаминов В₁₂ и минералов, в частности риск развития гипомегалобластии, чего можно ожидать у пациентов, которые в том числе длительно принимают петлевые или тиазидные диуретики.

Очень редкий побочный эффект — ИПП-индуцированный острый интерстициальный нефрит. Такая ассоциация уже может возникнуть в самом начале лечения ИПП. Данные о таком нефрите появились в 1999 г., на сегодняшний день идентифицировано 64 случая, причем 31% определенно связан с приемом ИПП.

ИПП-индуцируемая гипохлоргидрия может усиливать поступление патогенов с пищей в организм и повышать риск инфекций. Специфические инфекции, связанные с приемом ИПП, включают в себя негоспитальные и госпитальные пневмонии, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, бактериальные гастроэнтериты. Эти риски установлены, но менять режим приема ИПП, пока такая опасность не будет явной, не рекомендуется.

В последних публикациях 2019 г. по выявлению причинно-следственной связи между приемом ИПП и риском развития деменции и болезни Альцгеймера утверждается, что такой связи не обнаружено.

Есть информация о рисках развития полипов желудка на фоне приема ИПП, влиянии на повышение уровня хромогранина А (что может искажать результаты исследований при проведении диагностического обследования с целью выявления нейроэндокринных опухолей). Длительный прием ИПП может ассоциироваться с развитием гиперплазии, эндохромофинных клеток, гиперпластических полипов желудка. Сегодня общепринятое мнение заключается в том, что указанные состояния редко приводят к образованию злокачественных опухолей.

Опубликованы данные, касающиеся длительного приема ИПП у пациентов с ГЭРБ. По данным ФГДС, не было обнаружено рака пищевода у пациентов, которые непрерывно принимали омепразол в дозе 20 мг (80% пациентов) до 12 лет. Вывод исследователей: длительная терапия омепразолом является эффективной и хорошо переносится пациентами с ГЭРБ.

Все обсуждаемые выше риски отражены в инструкции по медицинскому применению ИПП в рубрике «Меры предосторожности».

В клинической практике мы по возможности назначаем ИПП в минимальной эффективной дозе, с учетом всех возможных рисков возникновения нежелательных реакций. Однако на сегодняшний день не разработана стратегия минимизации установленных побочных эффектов ИПП. При взвешенном назначении ИПП их преимущества превышают потенциальные риски.

В случае необходимости ИПП могут назначаться беременным женщинам. Показанием для назначения ИПП в период беременности чаще всего является обострение кислотозависимых заболеваний, проявляющихся изжогой.

Метаанализ, включающий результаты 60 исследований (134 000 пациенток), показал, что имеющиеся на сегодня данные не позволяют предполагать высокий риск нежелательных эффектов ИПП в отношении матери и плода. Международный опыт по применению омепразола в период беременности отражен в шведском медицинском регистре рождаемости.

У 262 новорожденных и их матерей, которые принимали омега-3 в I триместре беременности, риски врожденных дефектов были сопоставимы с общим уровнем врожденных аномалий в регистре.

Еще одна группа пациентов, заслуживающих внимания при назначении ИПП, — пациенты с хроническими заболеваниями печени. Последние публикации, в частности обзор 2018 г., посвященный безопасности применения ИПП у пациентов с патологией печени, включающий результаты 69 исследований, признает омега-3 безопасным при нарушении функции печени, включая цирроз А и В класса, но его доза не должна превышать 20 мг. Пантопразол и лансопразол признаны небезопасными, поскольку при такой патологии концентрация этих препаратов в плазме крови может повышаться в 4—8 раз.

Ю. Х. Мараховский:

— Наши врачи отлично знают, что лечение должно быть комплексным и патогенетическим. Но именно этот тезис заставляет врача страховать и назначать терапию бездумно, без учета анамнеза, индивидуальных факторов риска, лекарственных взаимодействий.

А. В. Воробей:

— Хотел бы процитировать вывод из кандидатской диссертации моего аспиранта П. В. Минковича (2010): «После хирургического лечения пациентов необходимо направить в специализированный гастроцентр для оценки типа метаболизма омега-3 путем жидкостной хроматографии для принятия практического решения об эффективности индивидуальной дозировки омега-3. В качестве скрининг-теста при подозрении на наличие быстрого метаболизма омега-3 может быть рекомендовано проведение динамической интрагастральной рН-метрии с акцентом на ощелачивание в антральном отделе желудка. Индивидуальное повышение дозы ИПП показано при удержании рН на уровне 4,0 менее 50% всей продолжительности рН-метрии».

Ю. Х. Мараховский:

— Да, была разработана и сопоставлена методика интрагастральной рН-метрии и с акцентом на ощелачивание в антральном отделе. Оказалось, что именно эта функциональная характеристика четко отражает скорость метаболизма. Но, к сожалению, после удачной защиты этой работы продолжения не последовало.

Итак, подведем краткий итог. Прежде всего ответим на поставленные вопросы. Практическими врачами ИПП избыточно назначаются, редко своевременно отменяются, достаточно часто назначаются без показаний в период госпитализации и применяются

длительно, при этом без соответствующих показаний. Врачам следует соблюдать основные показания для применения ИПП.

Вызывают ли ИПП, и в частности омега-3, рак желудка? Нет доказательств повышения риска развития рака желудка, связанного с длительным приемом ИПП. Практическим врачам следует запомнить, что ИПП, в частности омега-3, не повышают риск развития рака желудка и другой локализации! Какой ИПП эффективнее при лечении гастропатии, индуцированной НПВП? Все варианты ИПП, зарегистрированные в Республике Беларусь, имеют одинаковую эффективность при гастропатии, индуцированной НПВП. К такому выводу пришли эксперты стран СНГ, и этот согласительный документ опубликован в 2018 г. Для профилактики НПВП-индуцированных язв рекомендуется использовать ИПП у пациентов, которые имеют хотя бы один фактор риска желудочно-кишечных кровотечений: возраст 60 лет и старше, имеющий в анамнезе язву, сопутствующее применение кортикостероидов, антикоагулянтов или антиагрегантов.

Какой ИПП безопаснее? Все варианты ИПП имеют одинаковый спектр безопасности. Как осуществить гастропротекцию при приеме клопидогрела? Назначить ИПП с учетом индивидуального генетического полиморфизма метаболизма. Потенциальный кардиоваскулярный риск одинаково вероятен у омега-3, пантопразола, лансопразола, эзомепразола, при этом с более высокой вероятностью у лиц, имеющих генетический полиморфизм метаболизма. Большинство опубликованных данных недостаточно для доказательства установления определенной связи между использованием ИПП и риском развития серьезных побочных эффектов. Следовательно, при клинических показаниях ИПП могут быть назначены в наименее эффективной дозе для контроля симптомов.

Сколько по длительности нужно принимать ИПП, чтобы развились такие нежелательные реакции побочные эффекты, как дефицит витамина В₁₂, уменьшение магния в крови, перелом бедра? Более 1 года в режиме ежедневного приема. Проведена метааналитическая оценка комбинации ИПП с 10 классами лекарственных средств. Авторы обнаружили незначительное повышение риска нежелательных реакций при комбинации ИПП с антиагрегантами (*antiplatelet drugs*), бисфосфонатами (*bisphosphonates*), антибиотиками (*antibiotics*), антикоагулянтами (*anticoagulants*), метформином (*metformin*), нельфинавиром (*nelfinavir*), причем для всех индивидуальных представителей ИПП.

Подготовила М. Елистратова.

Фото автора.



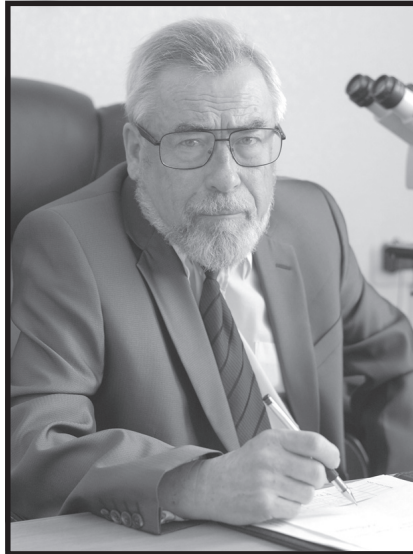
ПАМЯТИ ЮРИЯ ВАСИЛЬЕВИЧА КРЫЛОВА

15 августа 2019 г. после тяжелой болезни перестало биться сердце талантливого педагога и ученого, прекрасного руководителя, доктора медицинских наук, профессора Юрия Васильевича Крылова.

Родился Юрий Васильевич 7 мая 1951 г. в г. Вилейке Минской области в семье служащих (отец — бухгалтер, мать — врач-эпидемиолог). В детстве разрывался между профессиями врача и экономиста — каждый из родителей тянул в свою сторону, но в итоге возобладал интерес к медицине.

Свой трудовой путь Ю. В. Крылов начал в 1974 г. после окончания с отличием Витебского государственного медицинского института по специальности «лечебное дело». С 1974 по 1990 г. Юрий Васильевич прошел путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой патологической анатомии Витебского государственного медицинского университета, руководителем которой был с 1990 по 2005 г. За время заведования кафедрой Юрий Васильевич провел огромную работу по сбору и изготовлению музейных и учебных препаратов, которые по сей день являются наглядным пособием для изучения патологической анатомии студентами лечебного, стоматологического факультетов и факультета подготовки иностранных граждан. Ю. В. Крылов был прекрасным педагогом и лектором, умеющим интересно, доступно и творчески преподнести учебный материал.

Кандидатскую и докторскую диссертации защитил в Москве (в НИИ онкологии им. П. А. Герцена и Медицинской стоматологической академии). В 1995 г. ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук, в 1998 г. — звание профессора по специальности «клиническая медицина». Его работы были посвящены проблемам онкологических заболеваний (кафедра патологической анатомии длительное время специализировалась на изучении морфологии эпителиальных злокачественных опухолей и предопухолевых состояний). По итогам этих исследований в 2006 г. была издана монография «Предрак и рак желудка».



С 25 августа 2003 г. и до конца своих дней Ю. В. Крылов работал в должности начальника Витебского областного клинического патологоанатомического бюро и профессора кафедры патологической анатомии Витебского государственного медицинского университета. Юрий Васильевич был талантливым руководителем — за время его работы начальником бюро была проведена значительная работа по укреплению материальной базы и техническому оснащению учреждения, внедрены в рутинную практику работы иммуногистохимические исследования.

Юрий Васильевич Крылов являлся автором 1 изобретения, более 250 публикаций, включая 4 монографии, 10 учебных пособий для студентов (2 из которых имеют гриф Министерства образования Республики Беларусь) и 2 практических руководств по патологической анатомии для врачей-клиницистов, 5 патентов. Под его руководством выполнены и защищены одна докторская и девять кандидатских диссертаций. В течение нескольких лет Юрий Васильевич был экспертом Высшей аттестационной комиссии Национальной академии наук Беларуси, более 10 лет являлся членом Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Витебской академии ветеринарной медицины. Был председателем Витебского областного обще-

ства патологоанатомов, членом правления Республиканского общества патологоанатомов. В 2001 г. Ю. В. Крылов был избран действительным членом Международной академии экологии.

Увлеченность работой, глубокие профессиональные знания, широкий кругозор, большая эрудиция, умение чувствовать новое, передовое и неумная энергия привлекали к нему коллег и молодежь. Юрий Васильевич, врач высшей категории, постоянно консультировал сложные биопсийные и секционные случаи, был председателем еженедельных городских консультативных прозекторских конференций. В составе комиссий Министерства здравоохранения Республики Беларусь и управления здравоохранения Витебского облисполкома неоднократно участвовал в анализе сложных секционных случаев.

За большой вклад в развитие медицинской науки, подготовку научных и научно-педагогических кадров, внедрение новых перспективных методов диагностики в практическое здравоохранение Ю. В. Крылов награжден орденом «Знак Почета», нагрудными знаками «Отличник здравоохранения», «За заслуги в развитии отраслевого профсоюза», почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Министерства образования Республики Беларусь, Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения, Витебского областного исполнительного комитета, управления здравоохранения Витебского облисполкома.

Юрий Васильевич обладал такими ценными качествами, как трудолюбие, безграничная преданность своему делу, чуткость и отзывчивость к подчиненным, тонкий юмор, неумный оптимизм и жизнелюбие. Для друзей, коллег и учеников он был надежным товарищем, всегда готовым прийти на помощь.

Светлая память о Юрии Васильевиче навсегда останется в сердцах тех, кто имел счастье соприкоснуться в жизни с этим необыкновенным человеком.



¹А. А. КАПЛИЕЎ, ²М. П. КАПЛИЕВА

ПЕРШЫ МЕДЫЦЫНСКІ ЧАСОПІС САВЕЦКАЙ БЕЛАРУСІ «ИЗВЕСТИЯ ГОМЕЛЬСКОГО ГУБЕРНСКОГО ОТДЕЛА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» (да стагоддзя выдання)

¹Інстытут гісторыі Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі, Мінск, Беларусь

²Гомельскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Гомель, Беларусь

Мэта даследавання. Вывучыць і ахарактарызаваць змест першага ў гісторыі Савецкай Беларусі медыцынскага часопіса «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения».

Матэрыял і метады. Асноўнай крыніцай стаў асобнік часопіса «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения» за ліпень 1919 г. з фондаў Нацыянальнай бібліятэкі Беларусі, які быў апрацаваны пры дапамозе агульнанавуковых і спецыяльных метадаў гістарычнага аналізу.

Вынікі даследавання. Часопіс складаўся з трох асобных раздзелаў, якія ўключалі пастановы і дэкрэты савецкага ўрада, блок аўтарскіх артыкулаў і хроніку. Найбольш каштоўныя і поўныя сведчання ўтрымліваюць аўтарскія артыкулы, аналіз зместу якіх дазваляе ўявіць мадэль арганізацыі савецкай аховы здароўя ў Гомельскай губерні, а таксама чыннікі і працэс развіцця эпідэміі інфекцыйных хвароб на Гомельшчыне ў сярэдзіне 1919 г.

Заклучэнне. З-за цяжкасцяў рэвалюцыйнага і ваеннага часу быў надрукаваны толькі адзін нумар часопіса, аднак менавіта ён стаў пачынальнікам традыцыі выдання медыцынскай перыёдыкі ў Савецкай Беларусі.

Ключавыя словы: ахова здароўя, Гомельская губерня, медыцына, медыцынскі часопіс, Савецкая Беларусь, эпідэмія.

Objective. To study and characterize the contents of Izvestiya Gomelskogo gubernskogo otdela zdravookhraneniya, the first medical journal in the Soviet Belarus.

Materials and methods. A copy of Izvestiya Gomelskogo gubernskogo otdela zdravookhraneniya, July 1919, from the National Library of Belarus collection was the main source for studying using general scientific and special historical methods of analysis.

Results. The journal consisted of three separate sections that included resolutions and decrees of the Soviet Government, a block of original articles and chronicles. The most valuable and complete evidence contains original articles, the content analysis that allow understand the model of the organization of Soviet healthcare in the Gomel province as well as the causes and processes of the infectious diseases epidemics development in the Gomel region in the middle of 1919.

Conclusion. The difficulties of the revolutionary period and wartime predetermined the possibility of publishing the single issue of the journal but it became the initiator of the tradition of medical periodicals publishing in the Soviet Belarus.

Key words: healthcare, Gomel province, medicine, medical journal, Soviet Belarus, epidemics.

HEALTHCARE. 2019; 12: 97—103.

IZVESTIYA GOMELSKOGO GUBERNSKOGO OTDELA ZDRAVOOKHRANENIYA, SOVIET BELARUS FIRST MEDICAL JOURNAL (to the centenary of the publication)

A. A. Kapliyev, M. P. Kapliyeva

У 2019 г. спаўняецца 100 гадоў з даты выдання першага медыцынскага часопіса ў гісторыі Савецкай Беларусі — «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения», аднак за выключэннем некалькіх невялікіх артыкулаў у даведніках часопіс застаўся амаль незаўважаным у гістарыяграфіі [1]. З гэтай нагоды, а таксама да стогадовага юбілею выдання прапаноўваем чытачам разгорнуты агляд часопіса, мэтай якога з'яўляецца аналіз прадстаўленых у ім матэрыялаў, а таксама іх ахарактарыстыка як каштоўнай крыніцы па вывучэнню гісторыі медыцыны Беларусі.

Рэгулярнае выданне медыцынскай перыёдыкі на тэрыторыі Беларусі пачалося ў другой палове XIX ст., што было звязана з развіццём медычных таварыстваў,

якія ва ўмовах адсутнасці земстваў і земскай медыцыны сталі галоўным рухавіком пазітыўных змен у арганізацыі аховы здароўя на тэрыторыі Беларусі. У мэтах абмену вопытам і ў якасці пляцоўкі для абмеркавання найбольш надзённых пытанняў аховы здароўя праводзіліся рэгулярныя пасяджэнні чальцоў медычных таварыстваў, а таксама з'езды лекараў беларускіх губерняў Расійскай імперыі, матэрыялы якіх ляглі ў аснову перыядычных «Протоколов» і «Трудов» таварыстваў лекараў Мінскай, Магілёўскай і Гродзенскай губерняў. Гэтыя выданні паклалі пачатак развіццю адмысловага медыцынскага друку на тэрыторыі Беларусі, найбольш яркім прадстаўніком якога ў дарэвалюцыйны час стаў часопіс «Минские врачебные известия» (1910—1915).

У Гомелі мясцовае таварыства лекараў пад кіраўніцтвам доктара медыцыны З. Кастрыцкага пачало існаваць яшчэ ў 1898 г. Тым не менш, праца таварыства сутыкалася з перашкодамі, а ўжо ў 1900 г. фармальна з-за парушэння статуту Гомельскае таварыства лекараў было зачынена, таму выданне ўласнага друкаванага органа ў пачатку XX ст. было фактычна немагчыма для мясцовых медыкаў [2].

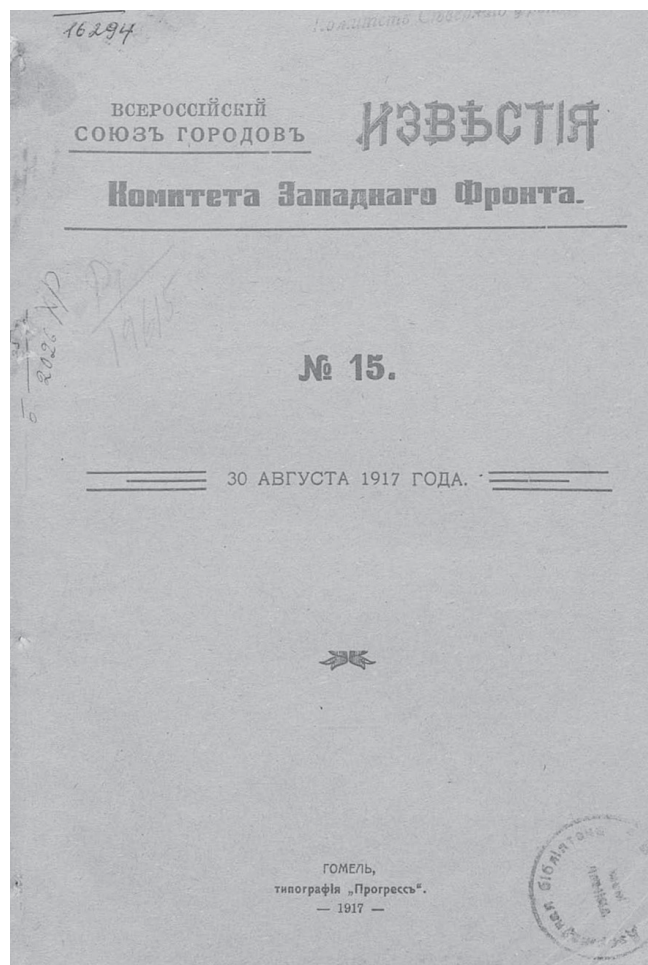
Аднак выданне медыцынскага часопіса пачалося ў Гомелі у гады Першай сусветнай вайны (1914—1918). «Большая медицинская энциклопедия» (1928—1936) у пераліку медыцынскіх перыядычных выданняў з 1792 па 1936 г. згадвае часопіс «Известия комитета Западного фронта Всероссийского союза городов», які выдаваўся ў Мінску і Гомелі з 1916 па 1918 г. (мал. 1) [3].

Усерасійскі саюз гарадоў (Всероссийский союз городов помощи больным и раненым воинам) аказваў медыцынскую дапамогу параненым жаўнерам, ажыццяўляў супрацьэпідэмічныя мерапрыемствы. Грамадская і ваенная значнасць дзейнасці дадзенай арганізацыі абумовіла неабходнасць друку ўласнага перыядычнага выдання. Трэба адзначыць, што пад-

час выдання ў Гомелі (1917) часопіс камітэту Заходняга фронту Усерасійскага саюза гарадоў у асноўным утрымліваў загады і дэкрэты Часовага ўрада, справаздачы і іншыя пытанні, якія найпрост не датычылі аховы здароўя. Таму прылічаць гэта выданне менавіта да медыцынскай перыёдыкі можна толькі ўмоўна [4, 5].

Рэвалюцыйныя пераўтварэнні, якія ахапілі тэрыторыю Беларусі ў 1917 г., для Гомельшчыны былі ўскладнены набліжэннем фронту Першай сусветнай вайны, а затым германскай акупацыяй. Пасля заканчэння Першай сусветнай вайны ў пачатку 1919 г. велізарная тэрыторыя новаўтворанай Гомельскай губерні (мал. 2), якая была арганізавана замест расфарміраванай Магілёўскай губерні і ўключала ў тым ліку тэрыторыі Магілёўшчыны і часткі Віцебшчыны і займала 80 тыс. км² з насельніцтвам амаль 3 млн чалавек, была перададзена ў склад Расійскай Сацыялістычнай Федэратыўнай Савецкай Рэспублікі (РСФСР). Аднак, медыцынская сетка Гомельшчыны і Магілёўшчыны пачала падначальвацца Народнаму камісарыату аховы здароўя (НКАЗ) РСФСР [6].

На месцах НКАЗ падначальваліся гарадскія, павятовыя і губернскія аддзелы аховы здароўя (губздравы), якія ажыццяўлялі непасрэдны кантроль над



Мал. 1. Вкладка часопіса «Известия комитета Западного фронта Всероссийского союза городов» за жнівень 1917 г., які быў надрукаваны ў Гомелі. З фондаў Нацыянальнай бібліятэкі Беларусі



Мал. 2. Карта Гомельскай губерні па стане на 1919 г. З кнігі І. Такоевай «Гомельская губерния: как все начиналось. Неизвестные страницы»

медыцынскімі ўстановамі. Аднак у Гомельскай губерні мясцовы аддзел аховы здароўя доўгі час не ствараўся па да канца не зразумелых чынніках. Напрыклад, на пададзенае хадайніцтва аб арганізацыі аддзела аховы здароўя пасяджэнне губернскага камітэта РКП(б) 28 лютага 1919 г. паставіла: «По... вопросу о губернском комитете народного здравоохранения поручить ЧК проверить заявление» [7]. Далейшыя пасяджэнні губернскага партыйнага камітэта таксама пакінулі пытанне адкрытым, таму Гомельскі губернскі аддзел аховы здароўя пачаў працу толькі 27 красавіка 1919 г. Узначалі аддзел былы чалец калегіі Магілёўскага аддзела аховы здароўя Л. Сянкевіч.

Дзейнасць мясцовых органаў аховы здароўя ўскладнялася катастрафічным становішчам медыцыны. Перыяд паміж заканчэннем Першай сусветнай (1914—1918) і пачаткам Польска-савецкай (1919—1920) войнаў адзначаўся нарастаннем небяспечных тэндэнцый у медыка-санітарным становішчы на тэрыторыі Беларусі, што перш за ўсё выказалася ў хуткім распаўсюджванні інфекцыйных хвароб. Рост колькасці гарадскога насельніцтва за кошт уцекачоў, вайскоўцаў і ваеннапалонных ва ўмовах антысанітарны і разбурэння жыллёвага фонду спрыяў развіццю ў Гомелі і губерні тыфу, халеры, малярыі і іншых эпідэмічных захворванняў [8].

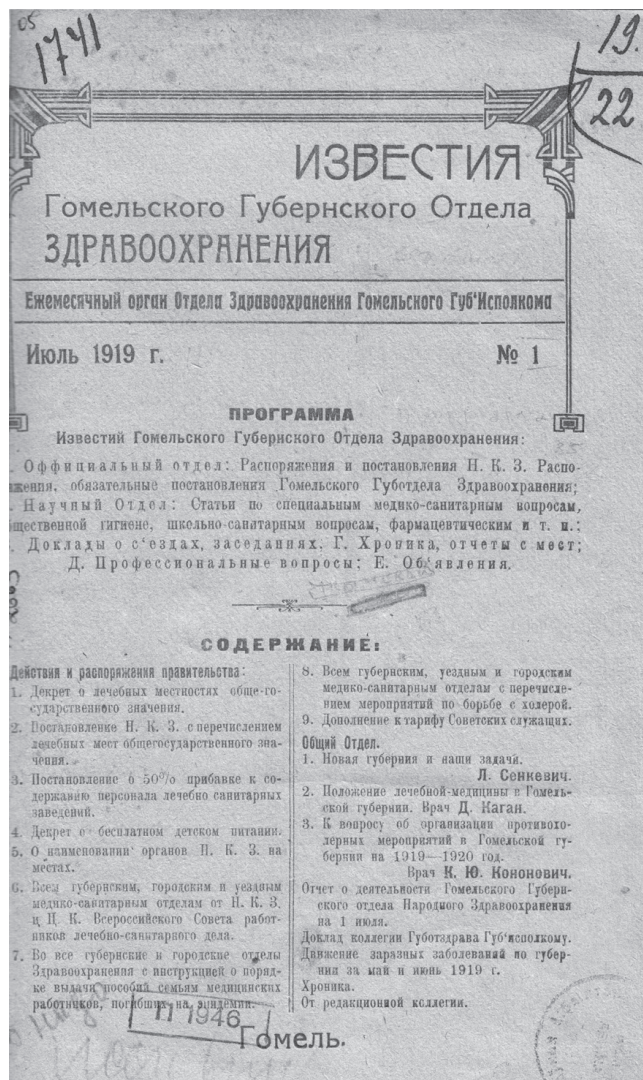
Ужо ў снежні 1918 г. у Гомелі назіралася «огромное число больных», з-за чаго не толькі гомельскія медыцынскія ўстановы, але і тэрытарыяльна блізкі «7-мы заразны» шпіталь у Навабеліцы (зараз — раён Гомеля) аказаліся перапоўненымі [9]. Трэба ўлічваць, што ў горадзе, як і ва ўсёй Беларусі, адчуваўся недахоп медыцынскіх кадраў і «лекавы голад», у шпіталах не хапала нават бялізны ды коўдраў для хворых, што дадаткова спрыяла распаўсюджванню інфекцый.

Разам з тым новы статус цэнтра губерні дапамог Гомелю акумуляваць значныя рэсурсы і стаць моцным аплотам аховы здароўя і барацьбы з інфекцыямі. Аднак каардынаваць намаганні паміж раскінутымі па велізарнай губерні павятовымі аддзеламі аховы здароўя ва ўмовах працягу баявых дзеянняў і набліжэння лініі фронту Польска-савецкай вайны да Гомельшчыны станаўлася ўсё больш цяжкай справай. Добрым сродкам камунікацыі мог стаць рэгіянальны медыцынскі друкаваны орган, які б сумяшчаў функцыі інфармацыйнага бюлетэня і пляцоўкі для абмену досведам паміж лекарамі розных мясцовасцей. Сукупнасць прыведзеных фактараў абумовіла пачатак выдання ў Гомелі першага на прасторы Беларусі савецкага медыцынскага часопіса — «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения» — у ліпені 1919 г.

Матэрыял і метады

Крыніцай даследавання стаў асобнік часопіса «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения» за ліпень 1919 г. з фондаў Нацыянальнай бібліятэкі Беларусі (мал. 3).

Пры працы з часопісам былі выкарыстаны агульнавуковыя метады параўнання і абагульнення, аналізу



Мал. 3. Вокладка часопіса «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения» за ліпень 1919 г. З фондаў Нацыянальнай бібліятэкі Беларусі

і сінтэзу. Пры правядзенні кантэнт-аналізу вылучаны асобныя лагічныя часткі і віды змешчаных у часопісы артыкулаў. Выкарыстанне гісторыка-сістэмнага і гісторыка-генетычнага метадаў дазволіла адзначыць асаблівасці выдання ў комплексе іншых медыцынскіх часопісаў і рэканструяваць асноўныя тэндэнцыі развіцця медыцынска перыядычнага друку ў Беларусі.

Вынікі і абмеркаванне

Рэдакцыя часопіса складалася з супрацоўнікаў Гомельскага губернскага аддзела аховы здароўя і, адпаведна, размяшчалася ў памяшканні губздрава. Выпуск часопіса ажыццяўляўся ў 2-й Савецкай друкарні г. Гомеля. Рэдакцыя планавала доўгатэрміновую працу і з гэтай мэтай прапанавала павятовым аддзелам аховы здароўя дасылаць артыкулы, справаздачы і іншую карэспандэнцыю для публікацыі.

Часопіс у агульнай складанасці займаў 33 старонкі і ў адпаведнасці з задумкай складальнікаў мусіў мець шэсць асноўных «аддзелаў»:

- афіцыйны;
- навуковы;
- даклады аб з'ездах, пасяджэннях;
- хроніка;
- прафесійныя пытанні;
- аб'явы.

Трэба адзначыць, што гэтая структура відавочна запазычана з найбольш буйнога медычнага часопіса тых часоў — друкаванага органа НКАЗ РСФСР «Известия Народного комиссариата здравоохранения», але была спрошчана, улічваючы рэгіянальны характар выдання. Аднак нават адзіны выдадзены нумар гомельскага часопіса не трымаўся вышэйпададзенай структуры. Кантэнт-аналіз дае падставы вылучыць толькі тры лагічныя часткі:

- дзеянні і распараджэнні ўрада;
- агульны аддзел;
- хроніка.

Раздзел «Дзеянні і распараджэнні ўрада» займае прыкладна траціну нумара (с. 1—11). У гэтым раздзеле змешчаны дэкрэты савецкага ўрада, якія тычыліся найбольш надзённых пытанняў аховы здароўя і непасрэднай дзейнасці і побыту медыкаў. Напрыклад, надрукаваны пастанова аб 50% дадатку да зарплаты персаналу лячэбна-санітарных устаноў, інструкцыя аб парадку выдачы грашовай дапамогі сем'ям медыцынскіх працаўнікоў, якія загінулі пры змаганні з эпідэміямі.

Змест дадзенага раздзела яскрава адлюстроўвае цяжкі стан аховы здароўя на тэрыторыі савецкай дзяржавы, а таксама намаганні па барацьбе з эпідэміямі ў перыяд іх успышкі ў 1919 г. Разам з тым трэба адзначыць, што ў якасці крыніцы пададзеныя ў гэтым раздзеле звесткі не з'яўляюцца ўнікальнымі, бо абавязкова друкаваліся ў іншых медыцынскіх часопісах нароўні са зборнікамі загадаў і пастаноў савецкага ўрада. У прыватнасці, большасць пастаноў, надрукаваных у часопісе, які разглядаецца, былі змешчаны ў ліпеньскім нумары «Известий народного комиссариата здравоохранения» [10].

Агульны аддзел ахоплівае большую частку нумара (с. 11—31) і выклікае вялікую цікавасць для даследчыкаў гісторыі медыцыны. Раздзел змяшчае чатыры артыкулы. Першы з іх «Новая губерния и наши задачи» за аўтарствам кіраўніка Гомельскага губернскага аддзела аховы здароўя Л. Сянкевіча з'яўляецца «праграмным» і характарызуе агульны стан арганізацыі аховы здароўя на Гомельшчыне ў кантэксце ўтварэння новай адміністрацыйнай адзінкі. Так, Л. Сянкевіч паведамляе, што рэальная праца губздрава пачалася са з'езда прадстаўнікоў павятовых аддзелаў аховы здароўя 18 траўня 1919 г. Трэба адзначыць, што, па ўсёй верагоднасці, у апарце Гомельскага губернскага аддзела аховы здароўя пераважалі выхадцы з адпаведнай структуры былой Магілёўскай губерні: сябе і сваіх паплечнікаў па аддзелу Л. Сянкевіч у артыкуле называе «магілёўцы» [11]. У астатнім паведамленне спалучала рысы ідэалагічнай нататкі пра агульныя перавагі савецкага ладу і сацыяльнай справядлівасці новай сістэмы аховы здароўя (пера-

размеркаванне магчымасцяў медыцынскай дапамогі на карысць пралетарыяту і сялян) з кароткімі пераказамі і трактоўкамі асноўных палажэнняў бальшавіцкага бачання арганізацыі аховы здароўя (нацыяналізацыя медыцынскіх устаноў і аптэк, барацьба з «сацыяльнымі» хваробамі) [11].

Паказальнай з'яўляецца інфармацыя, пададзена ў артыкуле лекара Д. Кагана «Положение лечебной медицины в Гомельской губернии», які ілюструе рэальнае становішча медыцыны ў пачатковы перыяд станаўлення савецкай сістэмы аховы здароўя на Гомельшчыне. Аўтар зрабіў выснову аб тым, што стан медыцыны Гомельшчыны на момант усталявання савецкай улады характарызаваўся як «разбураны», а край знаходзіўся ў больш горшым палажэнні, чым іншыя рэгіёны Савецкай Расіі, бо пацярпеў ад нямецкай акупацыі, што адлюстравалася ў рабаванні аптэчных складаў і знішчэнні значнай колькасці лячэбных устаноў. Так, нямецкае камандаванне абвясціла запасы шпітальнага абсталявання і медыкаментаў, якія належалі Усерасійскаму земскаму саюзу і Усерасійскаму саюзу гарадоў, ваеннай здабычай і вывезла ў Германію [11].

Д. Каган паведамляў, што з усталяваннем савецкай улады па ўсёй губерні была арганізавана адна тыпная медыцынская арганізацыя ў выглядзе аддзелаў аховы здароўя ў павятовых цэнтрах, што, аднак, ускладнялася перманентнай зменай тэрытарыяльна-адміністрацыйнага ўладкавання і вылучэннем асобных (не звязаных з павятовымі) структур кіравання аховай здароўя ў шэрагу гарадоў (Жлобін, Копысь). У цэлым, на думку Д. Кагана, стан медыцынскай дапамогі насельніцтву ў пачатковы перыяд арганізацыі аховы здароўя ў Гомельскай губерні не адпавядаў нават мінімальным запатрабаванням насельніцтва, што аўтар падмацаваў цытатай з дакладу аднаго з мясцовых лекараў: «Больно становится... когда подумаешь, какую помощь мы, врачи, оказываем человеку, приехавшему в больницу за помощью из деревни за 50 верст. Вместо больницы — закуренная копотью ночлежка, темная днем и неосвещаемая за отсутствием осветительного материала ночью, хлеб в обрез плохо печенный, выпрошенный в долг по крайне высоким ценам, невозможность оказать необходимое оперативное пособие из-за отсутствия перевязочного материала и инструментов» [11].

Сярод асноўных фактараў, якія замаруджвалі развіццё аховы здароўя ў губерні, Д. Каган адзначаў нерэгулярны характар фінансавання, адсутнасць лекавых сродкаў, недахоп медыцынскага персаналу з-за татальнай мабілізацыі ў войска.

Трэці артыкул «К вопросу об организации противохолерных мероприятий в губернии на 1919—1920 гг.» меў пераважна тэарэтычны характар і належаў аўтарству вядомага лекара, загадчыка санітарна-эпідэмічнага пададзела Гомельскага губернскага аддзела аховы здароўя, будучага стваральніка адной з першых на прасторы савецкіх рэспублік санітарных станцый у Гомелі (1922) К. Канановіча (мал. 4).



Мал. 4. Канстанцін Юльянавіч Канановіч. Фотаздымак з фондаў Музея гісторыі медыцыны Беларусі

Аўтар паказаў асноўныя чыннікі развіцця халеры, якая нароўні з іншымі інфекцыйнымі захворваннямі распаўсюджвалася з-за голаду, антысанітарыі і адсутнасці элементарнай асабістай гігіены насельніцтва, выкліканай агульным нізкім дабрабытам ва ўмовах працягу баявых дзеянняў. К. Канановіч рэальна ацэньваў невялікія магчымасці маладой савецкай аховы здароўя ў рамках паўнаважнай агульнадзяржаўнай праграмы барацьбы з інфекцыямі, таму прапаноўваў не адмаўляцца ад напрацовак былой (земскай) арганізацыі ў галіне медыцыны і прытрымлівацца трох асноўных прынцыпаў:

1) прыняць за аснову лячэбна-санітарны строй, які існаваў на той час, з яго паступовым удасканаленнем;

2) прадставіць больш ініцыятывы медыцынскім працаўнікам на месцах, абмежаваўшыся толькі агульнымі ўказаннямі для рэгламентацыі іх дзейнасці;

3) пазбягаць стварэння дарагіх лячэбна-санітарных устаноў, канцэнтруючы рэсурсы на арганізацыі толькі найбольш неабходных для бягучага моманту (халерныя баракі,

транспартныя сродкі для перавозкі заражаных халерай).

Акрамя таго, аўтар вылучаў асаблівую ролю санітарна-асветніцкай працы з насельніцтвам, для ўдасканалвання якой прапанавалася выкарыстоўваць папулярныя перыядычныя выданні, а саму прапаганду прафілактычных мерапрыемстваў і здаровага ладу жыцця весці, выкарыстоўваючы прынцыпы «палітычнай агітацыі» [11].

Апошняе паведамленне раздзелу не з'яўлялася артыкулам, а ўяўляла сабою справаздачу аб дзейнасці Гомельскага губздрава на 1 ліпеня 1919 г. Справаздача, між іншым, дазваляе ўявіць агульную структуру Гомельскага губернскага аддзела аховы здароўя ў пачатковы перыяд яго існавання (мал. 5) [11].

Акрамя галіновых пададдзелаў, пры Гомельскім губздраве працавалі Надзвычайная камісія па барацьбе з эпідэміямі і вучоны савет, а таксама шэраг часовых камісій па бягучых пытаннях працы пададдзелаў [11].

Справаздача распавядае аб агульных абставінах перанясення цэнтра аховы здароўя з Магілёва і першыя крокі губздрава ў Гомелі. Апавяданне пабудавана з асобных частак, якія характарызуюць дзейнасць кожнага з 11 пададдзелаў Гомельскага губернскага аддзела аховы здароўя. Тэкст справаздачы сярод іншага змяшчае вынікі анкетавання, праведзенага губздравам для вывучэння стану арганізацыі медыцыны Гомельскай губерні. Так, на ліпень 1919 г. медыцынскае абслугоўванне амаль 3 млн чалавек забяспечвалі 80 лякарняў з 3239 ложкамі, 117 лекараў, 411 фельчараў і 143 акушэракі. Атрымоўвалася, што на 1000 чалавек даводзілася толькі 1,2 ложка, а на кожнага 20 тыс. чалавек толькі 1 лекар, што, відавочна, не адпавядала запатрабаванням насельніцтва ва ўмовах распаўсюджвання эпідэмічных хвароб і працягу баявых дзеянняў [11].

Згодна са зместам часопіса, апошнім артыкулам павінен быў стаць даклад калегіі Гомельскага аддзела



Мал. 5. Структура Гомельскага губернскага аддзела аховы здароўя ў 1919 г. (выканана аўтарамі)

Сведчанні аб руху інфекцыйных хвароб па Гомельскай губерні за травень і чэрвень 1919 г. [11]

Хвароба	Травень		Чэрвень	
	Захварэла	Памерла	Захварэла	Памерла
Сыпны тыф	5517	248	7292	384
Брушны тыф	1025	30	1450	29
Зваротны тыф	192	1	389	—
Воспа	1035	109	1427	105
Шкарлятына	237	14	395	12
Дыфтэрыя	132	8	448	7
Цынга	19	—	259	—
Грып	35	—	1114	9

аховы здароўя Губернскаму выканаўчаму камітэту, аднак ён фактычна быў аб'яднаны з папярэднім паведамленнем і не вылучаўся ў асобны матэрыял. У канцы раздзела размешчаны дзве табліцы, якія характарызуюць эпідэмічнае становішча Гомельскай губерні ў траўні — чэрвені 1919 г., а менавіта імклівы рост інфекцыйных хвароб (табліца).

Апошні раздзел — «**Хроніка**» (с. 32—33) — толькі ўзмацняе агульную «супрацьэпідэмічную накіраванасць» часопіса. У прыватнасці, аддзел змяшчаў шмат аб'яў аб супрацьхалерных мерапрыемствах, прышчэпках і іншых захадах па барацьбе з эпідэміямі. Аналіз паведамленняў дае тлумачэнне асноўных крокаў па выхадзе з кадравага крызісу, які быў абумоўлены масавымі выклікамі лекараў у войска. Праблему «вакантных месцаў» участковых і адміністрацыйных лекарскіх пасадаў вырашалі чатырма асноўнымі спосабамі:

- 1) прыцягненне да службы па працоўнай павіннасці «вольных» дактароў;
- 2) магчымае скарачэнне штатаў медыцынскіх устаноў;
- 3) прыцягненне лекараў, якія не падлягалі працоўнай павіннасці, да ўдзелу ў розных камісіях, каб вызваліць ад гэтага лекараў працаздольнага ўзросту;
- 4) прыцягненне лекарскіх кадраў шляхам іх пераводу з буйнанаселеных цэнтраў у Гомельскую губерню [11].

Апошняя старонка часопіса інфармавала, што першы нумар «Известий Гомельского губернского отдела здравоохранения» по «независящим [от редакции] причинам выходит со значительным опозданием и в сокращенном размере», а наступныя выпускі будуць выходзіць у пачатку кожнага месяца (трэба адзначыць, што падобныя абставіны былі ўласцівы нават для цэнтральных савецкіх друкаваных органаў: напрыклад, 4-ты нумар часопіса «Известия Народно-го комиссариата здравоохранения» за 1919 г. таксама быў выданы з вялікім спазненнем з-за адсутнасці электрычнай энергіі і прыпыненнем у сувязі з гэтым працы друкарні) [12]. На жаль, ваеннае ліхалецце і рэвалюцыйная разруха абумовілі немагчымасць працягу выдання «Известий Гомельского губернского отдела здравоохранения», і сёння адзіны нумар гэтага часопіса з'яўляецца бібліяграфічнай рэдкасцю [1].

Аднак традыцыя выдання спецыялізаваных медычных часопісаў на тэрыторыі Беларусі працягнулася.

Так, у 1921—1923 г. у Бабруйску намаганнямі мясцовага аддзела аховы здароўя і філіяла прафесійнага саюза савецкіх медыкаў «Всемирно-санктруд» выдаваўся часопіс «Бобруйские медицинские известия», у 1924 г. у Віцебску выходзіў часопіс «Санитарно-статистический бюллетень Витусгорздравотдела», з 1924 г. быў таксама пакладзены пачатак друку часопіса НКАЗ БССР «Беларуская медычная думка» [3]. Спадкаемцам апошняга згаданага выдання з'яўляецца сучасны часопіс «Здравоохранение», чарговы нумар якога паважаны чытач трымае ў руках.

Такім чынам, часопіс «Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения» не толькі з'яўляецца роданачальнікам традыцыі выпуску медыцынскіх перыядычных выданняў пасля ўсталявання ўлады бальшавікоў на тэрыторыі Беларусі, але і ўнікальнай крыніцай у гісторыі станаўлення савецкай сістэмы аховы здароўя на Гомельшчыне. Аналіз выдання дазваляе рэканструяваць раней не даследаваныя абставіны зараджэння адной з найбольш небяспечных эпідэміяў інфекцыйных хвароб у гісторыі Беларусі ў кантэксце працягу рэвалюцыйных пераўтварэнняў і баявых дзеянняў Польшка-савецкай вайны 1919—1920 гг. Змешчаныя ў часопісе артыкулы лекараў — арганізатараў аховы здароўя — дазваляюць не толькі ўявіць агульны стан медыцыны ў 1919 г., але і адчуць настрой і погляды яе непасрэдных будаўнікоў, што часта не адлюстроўваюць нават найбольш каштоўныя для даследчыка гісторыі медыцыны архіўныя справы.

Кантактная інфармацыя

Капліеў Аляксей Аляксандравіч — к. г. н., старшы навуковы супрацоўнік аддзела навейшай гісторыі Беларусі. Інстытут гісторыі Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Вул. Акадэмічная, 1, 220072, г. Мінск. Сл. тэл. +375 17 284-16-10.

Удзел аўтараў:

Канцэпцыя і дызайн даследавання: А. А. К., М. П. К.
Збор і апрацоўка матэрыялаў: А. А. К.
Статыстычная апрацоўка дадзеных: А. А. К.
Напісанне тэксту: А. А. К., М. П. К.
Рэдагаванне: М. П. К.

Канфлікт інтарэсаў адсутнічае**ЛІТАРАТУРА/REFERENCES**

1. Мирский М. Б. Первенец советской медицинской печати Белоруссии. Здравоохранение Белоруссии. 1964; 9: 80—1. [Mirskiy M. B. The Firstborn of the Soviet medical

press of Belarus. Zdravookhranenie Belorussii. 1964; 9: 80—1 (in Russian)]

2. Малчанаў А. Гомельскае таварыства ўрачоў. У кн.: *Энцыклапедыя гісторыі Беларусі. У 6 т. Т. 3. Мінск: Беларуская энцыклапедыя імя П. Броўкі; 1996: 67.* [Malchanau A. Gomel Physicians Society. In: *Encyclopedia of History of Belarus. In 6 vol. Vol. 3. Minsk: Belaruskaya entsyklopediya imia P. Brouki; 1996: 67 (in Belarusian)*]

3. Вейнберг С. Список медицинских журналов с 1792 г. по 1936 г. В кн.: *Большая медицинская энциклопедия. В 35 т. Т. 17. Москва: Государственное словарно-энциклопедическое издательство «Советская энциклопедия»; 1936: 562—76.* [Veynberg S. List of medical journals from 1792 to 1936. In: *Big Medical Encyclopedia. In 35 vol. Vol. 17. Moskva: Gosudarstvennoe slovarno-entsiklopedicheskoe izdatelstvo "Sovetskaya entsiklopediya"; 1936: 562—76 (in Russian)*]

4. Беларусь в годы Первой мировой войны (1914—1918 гг.): сборник документов; редкол.: В. И. Адамушко [и др.]. Минск: Беларусь; 2014. 355 с. [Belarus during the First World War (1914—1918): collection of documents. Minsk: Belarus; 2014. 355 s. (in Russian)]

5. Асташов А. Б. Союзы земств и городов и помощь раненым в Первую мировую войну. Отечественная история. 1992; 6: 169—72. [Astashov A. B. Unions of Zemstvos and cities and assistance to the wounded in the First World War. Otechestvennaya istoriya. 1992; 6: 169—72. (in Russian)]

6. Советское строительство в Гомельской губернии: [сборник к III Съезду Советов Гомельской губернии]. Гомель: Государственное издательство, Гомельское отделение; [1920?]. 223 с. [Soviet construction in Gomel province: [Collection to the III Congress of Soviets of Gomel province]. Gomel: Gosudarstvennoe izdatelstvo, Gomelskoe otdelenie; [1920?]. 223 s. (in Russian)]

7. Дзяржаўны архіў грамадскіх аб'яднанняў Гомельскай вобласці. Ф. 1. Воп. 1. Спр. 12. Арк. 9. [State Archives of Public Organizations of Gomel Region. С. 1. Inv. 1. F. 12. P. 9 (in Belarusian)]

8. Вечерняя газета. 1918; 7: 4. [Vechernyaya gazeta. 1918; 7: 4 (in Russian)]

9. Вечерняя газета. 1918; 6: 3. [Vechernyaya gazeta. 1918; 6: 3 (in Russian)]

10. Известия Народного комиссариата здравоохранения. 1919; 7—8: 3—10 [Izvestiya Narodnogo komissariata zdravookhraneniya. 1919; 7—8: 3—10 (in Russian)]

11. Известия Гомельского губернского отдела здравоохранения. 1919; 1: 1—33. [Izvestiya Gomelskogo gubernskogo otdela zdravookhraneniya. 1919; 1: 1—33 (in Russian)]

12. Известия Народного комиссариата здравоохранения. 1919; 4: 1. [Izvestiya Narodnogo komissariata zdravookhraneniya. 1919; 4: 1 (in Russian)]

Паступіла 26.07.2019.

Прынята да друку 29.11.2019

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, Ю. В. Граховская,

С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.12.2019. Тираж 1442 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.