



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№6/2012



Победитель VIII
Национального
конкурса
«Золотая Литера»
Номинация
«Лучшее
специализированное,
отраслевое издание»

Журнал входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследований

Редакционная коллегия:

АХТЕМИЙЧУК Ю. Т. (Украина)
БАРКОВСКИЙ Е. В.
БЕЛЕЦКИЙ А. В.
БЮХЛЕР М. В. (Германия)
ВЕКСНЕР С. (США)
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ДЕДОВ И. И. (Россия)
ЖАРКО В. И.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КУБАРКО А. И.
МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)

МАНАҚ Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПОТАПНЕВ М. П.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
СУСЛИНА З. А. (Россия)
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Зам. гл. редактора
В. С. УЛАЩИК
Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ГОДОВАЛЬНИКОВ Г. В.
ДЕЙКАЛО В. П.
ДЕМИДЧИК Ю. Е.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
ЛИПНИЦКИЙ И. Э.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.

МАСЛО И. Б.
ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СИРЕНКО В. И.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШРУБОВ В. И.



Дорогие коллеги!

Коллектив редакции и редколлегия журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляют вас с Днем медицинского работника! Преданные своей профессии вы щедро дарите людям доброту, внимание и заботу. От всей души желаем вам крепкого здоровья, благополучия и успехов в работе!

Профессия медика — жертвенная. Это борьба за здоровье и жизнь человека, бессонные ночи и волнения, которые не проходят бесследно. Синдром эмоционального выгорания (СЭВ) — состояние физического и эмоционального истощения — вследствие продолжительного воздействия различных профессиональных факторов средней интенсивности все чаще наблюдается у медработников. Предложенные голландским врачом Н. ван Тульпом (1599—1674) символы медицины — горящая свеча и девиз врачевания: «*Aliis lucens uxor*» (светя другим, сгораю сам), уже не воспринимаются как аллегория.

Главный источник СЭВ — принадлежность к помогающей, «апостольской» профессии. Этому способствует и давление социальных норм, предписывающих жесткие стереотипы эмоционального реагирования — быть сдержанным, заботливым, понимающим, сочувствующим.

Кроме того, врач является своеобразным барьером на пути обеспечения пациентов льготными медикаментами и другими привилегиями.

СЭВ никогда не возникает без «вклада» самих медиков. Врач нередко переоценивает свою лепту в развитие профессиональных трудностей, «нагружает» себя идеями перфекционизма, катастрофизации последствий при неудачах, ответственности за все, что связано с его деятельностью, недооценивая предыдущий позитивный опыт в работе. Вспомним фрагмент из русской летописи XII века, гласивший: «... дело не получилось, ибо совершалось тяжким рвением».

Чаще СЭВ встречается у специалистов, работающих с тяжелыми, хроническими, неизлечимыми или умирающими больными (психиатры, онкологи, кардиологи, пульмонологи), реже — среди врачей, оказывающих помощь непродолжительное время или при болезнях с благоприятным прогнозом (акушеры-гинекологи, хирурги, офтальмологи). У медработников государственной системы здравоохранения частота СЭВ выше, чем среди персонала коммерческих лечебных учреждений и научных работников. Клинически значимая депрессия у медиков отмечается в 3 раза чаще, чем в общей популяции, треть из них использует лекарства для коррекции эмоционального напряжения, а количество употребляемого алкоголя и суицидов превышает средний уровень.

Последствия СЭВ — это не только депрессия и психозы, но и сердечно-сосудистые, кожные, желудочно-кишечные, иммунологические и другие заболевания. Увы, профессия врача терпит неудачу в стремлении преодолеть болезни у тех, кого считают профессионалами в оказании помощи другим.

В мировой практике состояние здоровья медицинских работников рассматривается как важный фактор оценки качества работы учреждения. Ориентация на повышение стандартов оказываемой пациентам помощи предусматривает большое внимание защите интересов медиков, в частности достижение баланса рабочей нагрузки и возможностей адекватно выполнять ее без последствий для здоровья. Один из выводов заключается в возможности сделать работу менее стрессовой без снижения требований к медицинскому персоналу, но при этом более эффективной за счет добавления «степеней свободы».

Еще в начале нашей эры римский сатирик Ювенал (ок. 50—127 н. э.) в своих «Сатирах» вопрошал: «*Sed quis custodiet ipsos custodies?*» (кто позаботится и поможет тем, кто сам оказывает заботу и помощь?). К сожалению, информированность медработников о СЭВ оставляет желать лучшего. Да и учеба в медицинском вузе совершенно не готовит будущих врачей к стрессовым ситуациям в их практической деятельности. Студенту-медику необходимо привить убеждение, что внимание к своему здоровью — это часть профессиональной культуры врача, и он должен относиться к нему с такой же заботой, как и к здоровью своих будущих пациентов. Чем раньше и больше медики узнают о том, как возникает и чем характеризуется СЭВ, тем больше у них будет возможностей избежать его или уменьшить выраженность.

Только изменение в отношении к тому, как медицинские работники воспринимают психологические нагрузки, и как они справляются с ними, поможет в решении проблемы СЭВ.

С уважением

Ю. К. Абеев

Клиническая медицина

Сахаров И. В. Экспрессия нефрина и подокаликсина в клубочках почки при нефротическом синдроме у детей и ее связь с развитием протеинурии 4

Манкевич Р. Н., Лагир Г. М., Якубчик А. В. Клинико-лабораторная характеристика кишечного иерсиниоза у детей 9

Оригинальные исследования

Трушель Н. А., Пивченко П. Г. Морфологические предпосылки формирования атеросклеротических бляшек артерий виллизиева круга у человека 13

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Соловей Н. В., Карпов И. А., Левшина Н. Н. Синегнойная бактериемия в многопрофильных стационарах Минска: проблема панрезистентности 17

Горбич О. А., Чистенко Г. Н., Юркевич И. В., Казачкова Л. П., Матвеева Т. В. Внебольничные пневмонии у детей и подростков, вызванные атипичными микроорганизмами 22

Нармухамедова Н. А. Анализ деятельности врачей общей практики в Республике Узбекистан 26

Лекции и обзоры

Шепелькевич А. П., Холодова Е. А., Кабак Н. С., Марчук С. И. Генетические предикторы минеральной плотности кости 29

Лемешев А. Ф. Диагностика хронической обструктивной болезни легких 36

Михневич Э. А. Гипоурекемическая терапия подагры .. 42

Щербинская И. П., Филонов В. П., Запорожченко А. А., Соловьева И. В., Быкова Н. П., Мараховская С. В., Кулеша З. В., Арбузов И. В., Худницкий С. С., Строенко Е. В., Жевняк И. В. Влияние шума и вибрации на здоровье населения 48

Абаев Ю. К. Искусство общения с пациентом 51

Дискуссии

Комментарий к статье П. И. Лобко и А. Р. Ромбальской (№ 5, 2011 г., стр. 46—51) 56

Обмен опытом

Сивец Н. Ф., Гурко В. Н., Шафалович С. В., Дурович П. Г., Павленко В. Н., Михайлов В. В., Котов В. П. Желчно-каменная болезнь: осложнения и дренирование ложа желчного пузыря при лапароскопической холецистэктомии 57

Шотт В. А. Основные преимущества нового способа формирования желудочно-тощекишечного соустья при резекции желудка по Бильрот-2 59

Срочные публикации

Шмак А. И., Ревтович М. Ю., Котов А. А. Трастузумаб и HER-2-позитивный рак желудка — начало персонализированного подхода в лечении 62

В помощь практическому врачу

Смычек В. Б., Васильченко Н. И. Методика количественной оценки реабилитационного потенциала у пациентов с мозговым инсультом 67

Мирзахмедов М. М., Наврузов С. Н. Выбор метода лечения болезни Гиршпрунга у взрослых 72

Юбилей

Олег Данилович Мяделец (к 60-летию со дня рождения) 74

Круглый стол

Хроническая бронхообструктивная патология: своевременная диагностика, адекватное лечение 75

Clinical Medicine

Sakharov I. V. Hephtrin and podokalixin expressions in glomerules under nephritic syndrome in children and their association with proteinuria development

Mankevitch R. N., Lagir G. M., Yakubtchik A. V. Clinic-laboratory characteristics of intestinal yersiniosis in children

Original Investigations

Trushel N. A., Pivtchenko P. G. Morphological background for atherosclerotic plaques formation in human Willis's artery

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Solovey N. V., Karpov I. A., Levshina N. N. Bacteremia caused by Pseudomonas aeruginosa at Minsk multiprofile hospitals: problem of pan-drug resistance

Gorbich O. A., Tchistenko G. N., Yurkevich I. V., Kazatchkova L. P., Matveyeva T. V. Community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens in children and adolescents

Narmukhamedova N. A. Assessment of general practitioners' activities in the Republic of Uzbekistan

Lectures and Reviews

Shepelkevich A. P., Kholodova E. A., Kabak N. S., Martchuk S. I. Genetic predictors of bone mineral density

Lemeshev A. Ph. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis

Mikhnevich E. A. Hypoureemic therapy for gout

Shcherbinskaya I. P., Filonov V. P., Zaporozhchenko A. A., Solovyeva I. V., Bykova N. P., Marahovskaya S. V., Kulesha Z. V., Arbuzov I. V., Hudnitsky S. S., Stroyenko E. V., Zhevnyak I. V. Noise and vibration load on population under urbanization conditions

Abayev Yu. K. Art of communicating with patients

Discussions

Opinion on P. I. Lobko and A. R. Rombalskaya (No. 5, 2011, p. 46—51)

Sharing Experience

Sivets N. F., Gurko V. N., Shafalovich S. V., Durovich P. G., Pavlenko V. N., Mikhailov V. V., Kotov V. P. Cholelithiasis: complications and gallbladder bed drainage during laparoscopic cholecystectomy

Shott V. A. Main advantages of new technique of gastro-jejunum anastomosis formation in stomach resection by Bilioth-2

Urgent Publications

Shmak A. I., Revtovich M. Yu., Kotov A. A. Trastusumab and Her-2 positive cancer of stomach — start in treatment personified approach

Help to Practitioner

Smychek V. B., Vasilchenko N. I. Method for evaluating quantitatively rehabilitation potential of patients survived cerebral stroke

Mirzakhmedov M. M., Navruzov S. N. Choice of method for managing Hirschsprung's disease in adults

Anniversaries

Oleg Daniilovich Myadelets (to the 60th anniversary)

Talking at Round Table

Chronic broncho-obstructive pathology: timely diagnosis, adequate management



И. В. САХАРОВ

ЭКСПРЕССИЯ НЕФРИНА И ПОДОКАЛИКСИНА В КЛУБОЧКАХ ПОЧКИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ И ЕЕ СВЯЗЬ С РАЗВИТИЕМ ПРОТЕИНУРИИ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Охарактеризовать экспрессию нефрина и подокаликсина при нефротическом синдроме у пациентов в возрасте до 18 лет и установить их роль в патогенезе нефротического синдрома.

Материал и методы. Исследование проведено на текущем и архивном материале пункционных нефробиопсий. В основную группу включены 47 детей с нефротическим уровнем протеинурии. Группа сравнения составила 17 детей с клиническими проявлениями в виде изолированной гематурии. Материал нефробиопсий окрашивали с использованием антител к человеческому нефрину и подокаликсину. Для морфометрического анализа при помощи микроскопа с цифровой камерой фотографировали 5 клубочков биоптата. Полученные изображения анализировали с помощью программы «AperiolmageScore» и подсчитывали показатель экспрессии.

Результаты. В основной группе наблюдалось преимущественно умеренно выраженное и слабое окрашивание, в группе сравнения — выраженное и умеренно выраженное. Между группами установлены статистически значимые различия показателя экспрессии нефрина и подокаликсина. Разницы экспрессии при наличии и отсутствии протеинурии на момент биопсии не обнаружено. В основной группе выявлена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем протеинурии и экспрессией нефрина.

Заключение. Выявленная связь между протеинурией и экспрессией нефрина указывает на зависимость между повреждением щелевой диафрагмы подоцитов и клиническими проявлениями при нефротическом синдроме. Снижение экспрессии подокаликсина косвенно указывает на снижение отрицательного заряда гломерулярного фильтра при протеинурии.

Ключевые слова: нефротический синдром, биопсия почки, иммуногистохимия, нефрин, подокаликсин.

Протеинурия является одним из самых частых симптомов болезней почек. Наиболее выраженной протеинурия бывает при нефротическом синдроме (НС), когда ее уровень превышает 3 г/сут у взрослых и 50 мг/кг/сут у детей. Среди возможных механизмов протеинурии выделяют 2 основных: снижение отрицательного заряда гломерулярного фильтра и повреждение щелевой диафрагмы (ЩД) подоцитов. В пользу каждого из этих механизмов свидетельствуют многочисленные исследования. Протеинурия чаще всего развивается при патологии подоцитов — эпителиальных клеток почечных клубочков.

Подоциты — это высокоспециализированные клетки со сложной пространственной структурой. Они синтезируют компоненты гломерулярной базальной мембраны, участвуют в регуляции проницаемости гломерулярного фильтра, а также поддерживают форму ка-

пилляров, препятствуя их расширению под действием гидравлического давления. Подоцит состоит из тела, от которого отходят отростки, а от них — малые ножки, интердигитирующие друг с другом и полностью покрывающие капилляры клубочка.

Между смежными малыми ножками расположены фильтрационные щели шириной около 40 нм. В них в виде мостика располагается тонкая мембрана — ЩД, которая является главным барьером, обеспечивающим размер-селективную фильтрацию макромолекул плазмы. Она представляет собой видоизмененный плотный межклеточный контакт [1]. ЩД построена из нескольких белков, которые структурно и функционально связаны с белками внутри клетки. Развитие протеинурии может быть связано с патологией нескольких молекул подоцитов, том числе белков ЩД. Схема расположения этих белков представлена на рис. 1.

Нефрин — первый из обнаруженных белков ЩД. Он был открыт М. Kestila и соавт. в 1998 г. [2]. Нефрин состоит из 1241 кислотного остатка. В почке только подоциты экспрессируют его; известно также об экспрессии нефрина и в других органах — в β -клетках поджелудочной железы и в нервной системе (мозжечок и спинной мозг) [3, 4]. Нефрин имеет короткий внутриклеточный, трансмембранный и внеклеточный домен с 8 IgG-подобными фрагментами и одним фибронектин-III-подобным [5]. Длина внеклеточного домена нефрина составляет около 35 нм. Молекулы нефрина из соседних малых ножек гомофильно взаимодействуют друг с другом в середине фильтрационной щели и формируют каркас ЩД. В ЩД в комплексе с нефрином находятся также белки Neph1, Neph2, ZO-1, FAT1, FAT2, P-cadherin и др. Внутриклеточный домен нефрина через белки подоцин и CD2AP связан с актиновым цитоскелетом клетки и принимает участие в передаче внутриклеточных сигналов.

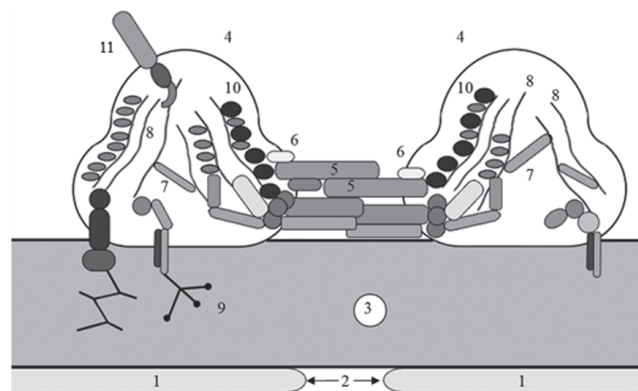


Рис. 1. Схема расположения белков малых ножек подоцитов, ответственных за развитие протеинурии:

- 1 — эндотелиоциты; 2 — фенестра; 3 — гломерулярная базальная мембрана; 4 — малые ножки подоцитов;
- 5 — нефрин; 6 — подоцин; 7 — α -актинин-4; 8 — F-актин;
- 9 — ламинин-11; 10 — CD2AP; 11 — подокаликсин

ЩД имеет упорядоченную структуру, подобную «застежке-молнии» [6]. Между молекулами нефрина смежных малых ножек имеются поры, диаметр которых меньше, чем диаметр молекулы альбумина [8].

Патология ЩД неразрывно связана с повреждением подоцитов. Реакция подоцитов на повреждение достаточно однотипна и проявляется преимущественно феноменом «слияния малых ножек», что описано при многих заболеваниях почек (НС, мембранозная нефропатия, диабетическая нефропатия и др.). До сих пор точно не известно, действительно ли это «слияние» соседних малых ножек или расширение каждой из них. При этом ширина малых ножек увеличивается, а их число на единицу длины окружности капилляра снижается. Следовательно, снижается и число фильтрационных щелей и ЩД, а значит, снижается и концентрация нефрина по окружности капилляра. Эти изменения касаются в основном протеинурических состояний и не характерны для изолированной гематурии (то есть не сопровождающейся протеинурией) [9].

Изменения экспрессии нефрина хорошо изучены при врожденном НС финского типа, связанном с мутациями гена этого белка [9—11].

Со стороны мочевого пространства подоциты покрыты слоем отрицательно заряженного гликокаликса. Главный его компонент, несущий большую часть отрицательного заряда, — гликопротеин подокаликсин. Он входит в апикальный белковый домен подоцитов и расположен выше уровня ЩД. Подокаликсин (открыт в 1984 г. D. Kerjaschki и соавт. [12]) относится к сиаломуцинам и структурно сходен с белком эндотелиоцитов CD34. Внеклеточный домен подокаликсина имеет сложную разветвленную структуру и несет отрицательный заряд, а внутриклеточный связан с цитоскелетом [13]. Гликокаликс выполняет 2 основные функции: участвует в заряд-селективной фильтрации (то есть не пропускает в мочевое пространство отрицательно заряженные молекулы белков) и поддерживает фильтрационные щели в открытом состоянии, обеспечивая функционирование ЩД.

Изменения экспрессии подокаликсина при протеинурии изучено на примере диабетической нефропатии и в экспериментальных моделях нефропатий [14, 15].

Целью настоящего исследования явилось изучение экспрессии нефрина и подокаликсина при НС у пациентов в возрасте до 18 лет и установление их роли в патогенезе НС.

Материал и методы

Исследование проводили на текущем и архивном материалах пункционных нефробиопсий, проведенных во 2-й детской клинической больницы Минска в 2006—2011 гг. Основную группу составили 47 детей (32 мальчика и 15 девочек) с клиническими диагнозами «нефротический синдром», «нефропатия с протеинурией» (НПП, неполный НС — протеинурия без экстраренальных проявлений) и «хронический гломерулонефрит, нефротическая форма» (ХГН НФ). Группа сравнения включала 17 детей (10 мальчиков и 7 девочек) с клиническими проявлениями в виде изолированной гематурии. В группу сравнения не входили больные с IgA-нефропатией.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.0. Количественные признаки представляли в виде Me [LQ; UQ] (медиана и межквартильный размах). Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна—Уитни, трех и более — тест Краскела—Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

При гистологическом исследовании в обеих группах выявили минимальные изменения (МИ), мезангиальную пролиферацию (МзП) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Клинико-морфологическая характеристика обследованных групп пациентов представлена в табл. 1.

Учитывали важнейшие лабораторные характеристики НС (уровни суточной протеинурии, содержание

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика обследованных пациентов

Группа	Клинический диагноз	ГКС	МИ	МзП	ФСГС	Всего
Основная	НС	Чувствительность	20	3	0	23
		Резистентность	3	4	1	8
		Зависимость	6	1	0	7
		Н. д.	1	0	0	1
		Всего	30	8	1	39
	НПП	Чувствительность	1	1	1	3
		Резистентность	0	0	0	0
		Зависимость	0	0	0	0
		Н. д.	1	0	0	1
		Всего	2	1	1	4
	ХГН НФ	Чувствительность	2	1	0	3
		Резистентность	0	0	0	0
		Зависимость	1	0	0	1
		Н. д.	0	0	0	0
		Всего	3	1	0	4
	Всего...		35	10	2	47
Сравнения	Изолированная гематурия		4	10	3	17

Примечание. Н. д. — нет данных.

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Me	[LQ; UQ]	Me	[LQ; UQ]
Длительность заболевания, лет	3,25	1,00; 5,08	1,67	0,50; 5,42
Возраст на момент биопсии, лет	9,71	6,00; 13,67	13,33	6,42; 15,92
Возраст дебюта, лет	4,38	2,46; 8,38	2,75	1,58; 14,33
Суточная протеинурия, мг/кг/сут	30,77	3,59; 62,11	0,00	0,00; 1,24
Общий белок, г/л	56,30	46,50; 62,55	69,20	65,00; 74,00
Альбумин, г/л	30,00	22,00; 36,10	42,00	38,00; 44,00
Мочевина, ммоль/л	5,20	3,40; 6,40	4,20	3,90; 6,10
Креатинин, ммоль/л	60,00	48,00; 65,40	73,40	50,60; 79,00
Холестерин, ммоль/л	7,10	6,10; 10,10	4,30	3,80; 4,41
Скорость клубочковой фильтрации	121,02	103,10; 146,40	106,91	98,54; 126,32

общего белка, альбумина и холестерина в сыворотке крови), показатели, характеризующие азотовыделительную функцию почек (содержание мочевины и креатинина), а также скорость клубочковой фильтрации. Также учитывали возраст пациентов, длительность заболевания от начала до момента биопсии, возраст дебюта заболевания, ответ на терапию глюкокортикостероидами (чувствительность, резистентность, зависимость). Клиническая характеристика групп представлена в табл. 2.

У некоторых пациентов с НС на момент биопсии протеинурия отсутствовала, что связано с ранее проведенным лечением. Статистический анализ осуществляли как с учетом этих больных, так и с их исключением. Содержание общего белка в сыворотке крови у большинства обследованных было снижено незначительно, а медиана входила в пределы возрастной нормы (52—76 г/л). В то же время содержание альбумина снижалось более существенно (возрастная норма — 38—54 г/л). Холестерин в сыворотке крови был умеренно повышен (норма — 3,13—5,25 ммоль/л). В целом, лабораторные показатели у обследованных пациентов оказались характерными для НС (протеинурия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия).

В группе сравнения вышеуказанные показатели статистически значимо отличались от таковых в основной группе. Содержание мочевины и креатинина не имело значимых отличий, что также объясняется проведенным лечением до биопсии. Различия между группами по основным лабораторным данным, характеризующим НС, позволяют исключить влияние протеинурии и гипоальбуминемии на морфологическую характеристику группы сравнения.

Между группами не наблюдалось значимых различий ($P > 0,05$) по возрасту (см. табл. 2) и полу ($P = 0,49$).

Для иммуногистохимического окрашивания препаратов использовали поликлональные овечьи антитела к человеческому нефрину и моноклональные мышинные к человеческому подокаликсину («R&D Systems», США). Для визуализации применяли вторичные поликлональные кроличьи антитела («Abcam», Великобритания) и систему EnVision («DAKO Cytomation», Дания). В качестве хромогена использовали диаминобензидин с контрокрашиванием препарата гематоксилином Майера.

Для морфометрического анализа при помощи микроскопа с цифровой камерой фотографировали 5 случайно выбранных клубочков биоптата. Полученные изображения анализировали с помощью программы «AperiImageScore» с алгоритмом «PositivePixel-Countv9». Для оценки интенсивности окрашивания использовали показатель экспрессии (ПЭ) Positivity, который рассчитывали как отношение числа позитивных пикселей к площади капиллярного тельца.

Результаты и обсуждение

Нефрин. Экспрессия нефрина наблюдалась только в капиллярном тельце клубочков в цитоплазме подоцитов и снаружи капиллярной стенки. При ФСГС экспрессия отсутствовала в склерозированных сегментах клубочков. Такие клубочки не анализировали, чтобы избежать ложного снижения ПЭ. В основной группе наблюдалось умеренно выраженное и слабое окрашивание (рис. 2, а), в группе сравне-

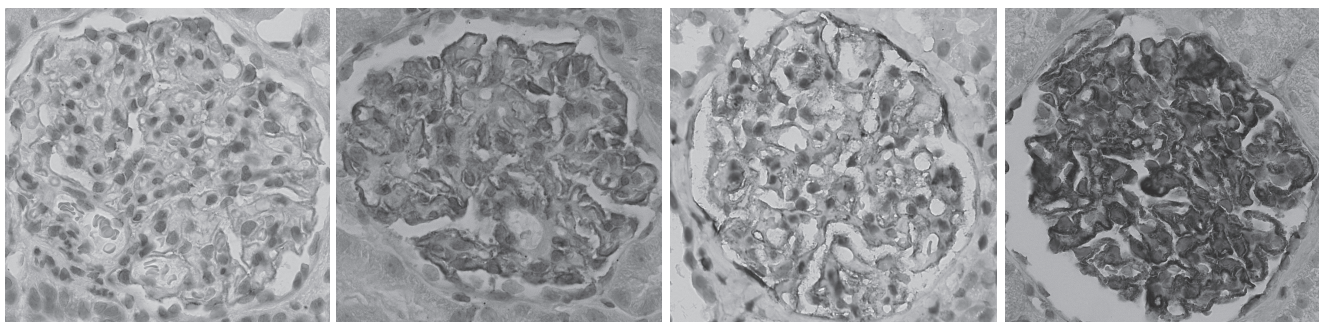


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание на нефрин (а, б) и подокаликсин (в, г) при НС с МИ: а, в — основная группа, б, г — группа сравнения. Хромоген — диаминобензидин. Ув. 400

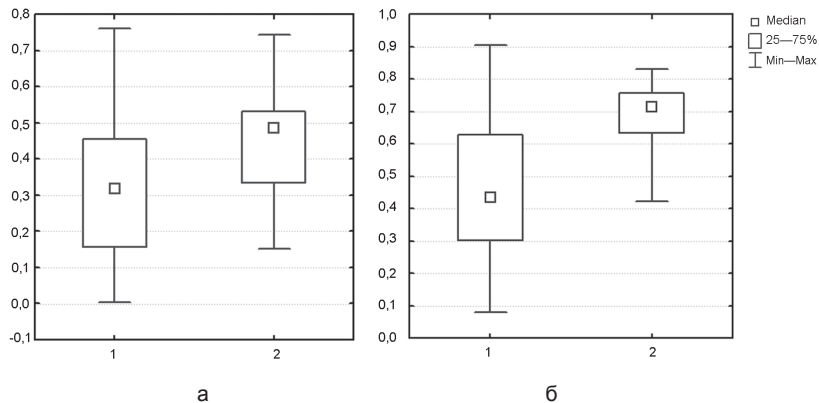


Рис. 3. Экспрессия нефрина (а) и подокаликсина (б):
1 — основная группа; 2 — группа сравнения

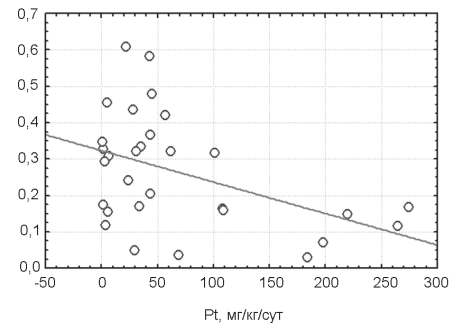


Рис. 4. Корреляционная связь экспрессии нефрина с протеинурией в исследуемой группе

ния — выраженное и умеренно выраженное (рис. 2, б). Медиана ПЭ в основной группе составила 0,32 [0,16; 0,45], в группе сравнения — 0,49 [0,34; 0,53]. Между группами установлены статистически значимые различия ПЭ нефрина ($P=0,015$) (рис. 3, а). Различия оставались значимыми и при исключении из статистического анализа пациентов основной группы без протеинурии на момент биопсии ($P<0,001$).

В основной группе выделены 2 подгруппы больных: пациенты с наличием и с отсутствием протеинурии на момент проведения биопсии. Статистический анализ не выявил значимых различий ПЭ между этими подгруппами ($P=0,29$).

При анализе связи экспрессии нефрина с клиническими проявлениями в основной группе обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем протеинурии и экспрессией нефрина ($\rho=-0,39$, $P=0,036$) при протеинурии более 0 мг/кг/сут (рис. 4). При уровне протеинурии более 30 мг/кг/сут эта связь сильнее ($\rho=-0,68$, $P=0,002$).

Подокаликсин. Подокаликсин экспрессировали в подоцитах и эндотелиоцитах клубочков, а также в эндотелиоцитах сосудов интерстиция (что и служило внутренним позитивным контролем). Как и при оценке экспрессии нефрина из анализа исключали клубочки с сегментарными склеротическими изменениями. Иммуногистохимическое окрашивание в основной группе выражено в большинстве случаев слабее, чем в группе сравнения (рис. 2, в, г). Медиана ПЭ в основной группе составила 0,43 [0,30; 0,63], в группе сравнения — 0,71 [0,63; 0,76]. Между группами установлены статистически значимые различия ПЭ подокаликсина ($P<0,001$) (рис. 3, б) как с учетом, так и без учета случаев без протеинурии на момент биопсии в основной группе.

Экспрессия подокаликсина не имела значимых различий между подгруппами с наличием и отсутствием протеинурии на момент биопсии ($P=0,81$).

Статистически значимой связи экспрессии подокаликсина с клиническими проявлениями в группах не обнаружено. Также не выявлено значимой связи между экспрессией нефрина и подокаликсина.

Не обнаружено статистически значимой разницы экспрессии нефрина и подокаликсина между тремя гистологическими вариантами, а также между па-

циентами с разным ответом на глюкокортикостероидную терапию.

Патология подоцитов имеет ключевое значение в развитии протеинурии. За последнее десятилетие было проведено большое количество исследований, посвященных изучению механизмов протеинурии, но единая теория пока не сформулирована. Несмотря на то что разные авторы обнаружили несколько десятков белков подоцитов, изменения лишь немногих из них ведут к протеинурии.

Белки, экспрессию которых изучали в настоящем исследовании, не только участвуют в фильтрации, но и выполняют структурную функцию. Нефрин и подокаликсин связаны с цитоскелетом и поддерживают пространственную ориентацию подоцитов [7, 16]. Повреждение этих белков может вести к слиянию малых ножек подоцитов, то есть приводить к изменению структуры клеток [17].

Независимо от заболевания ранние изменения подоцитов характеризуются повреждением ЩД. При этом гистологические изменения малозаметны или отсутствуют, а ультраструктурные — однотипны (слияние малых ножек) [18]. Как указывалось выше, эти изменения могут сопровождаться снижением экспрессии нефрина.

P. N. Furness и соавт., используя сложные молекулярно-биологические методы (синтез комплементарной ДНК), обнаружили снижение экспрессии нефрина при НС у взрослых пациентов [19]. Однако это исследование включало очень малую выборку (4 больных с НС и 6 — с изолированной гематурией), поэтому не удалось провести подробный статистический анализ. К. Коор и соавт. обнаружили снижение экспрессии нефрина при НС с МИ на небольшой и довольно разнородной выборке (10 взрослых пациентов и 13 больных из контрольной группы) [20]. J. Patrakka и соавт., напротив, не выявили снижения экспрессии нефрина и содержания мРНК нефрина у детей с МИ по сравнению с другими видами заболеваний почек [21].

Обнаруженные изменения экспрессии нефрина свидетельствуют о снижении его содержания в клубочках при НС у детей. Не было выявлено разницы экспрессии при наличии и отсутствии протеинурии на момент биопсии. Это может указывать на отсутствие

влияния предшествующей глюкокортикостероидной терапии на экспрессию нефрина, по крайней мере сразу после проведенного лечения.

Снижение экспрессии нефрина описано также при диабетической нефропатии [22, 23]. При этой патологии обнаружена обратная корреляция экспрессии нефрина с уровнем протеинурии [23]. При НС такая зависимость пока не описана. Обнаруженная корреляционная связь статистически достоверна и свидетельствует об участии нефрина в развитии протеинурии.

Снижение экспрессии подокаликсина при НС по сравнению с контрольной группой обнаружено E. Kavouga и соавт. в 2011 г. [24]. При этом не было выявлено различия экспрессии между гистологическими вариантами. Полученные в настоящем исследовании данные полностью подтверждают результаты, опубликованные E. Kavouga и соавт., и свидетельствуют об участии подокаликсина в развитии протеинурии при НС.

К. Коор и соавт. обнаружили корреляционную связь между экспрессией нефрина и подокаликсина, однако, учитывая небольшую выборку в данном исследовании, эти сведения нельзя назвать окончательно верным результатом [20]. В настоящем исследовании такая корреляционная связь отсутствовала.

Выводы

1. Экспрессия нефрина и подокаликсина снижается при нефротическом синдроме по сравнению с изолированной гематурией.

2. Экспрессия нефрина и подокаликсина снижается независимо друг от друга.

3. Уровень протеинурии при нефротическом синдроме связан с экспрессией нефрина и повышается при ее снижении.

4. Экспрессия нефрина не изменяется при назначении глюкокортикостероидов пациентам с нефротическим синдромом.

5. У больных с нефротическим синдромом отсутствует связь экспрессии подокаликсина с уровнем протеинурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reiser J., Kriz W., Kretzler M., et al. // *J. Am. Soc. Neph.*— 2000.— Vol. 11, № 1.— P. 1—8.
2. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M., et al. // *Mol. Cell.*— 1998.— Vol. 1, № 4.— P. 575—582.
3. Putaala H., Soininen R., Kilpelainen P., et al. // *Hum. Mol. Gen.*— 2001.— Vol. 10, № 1.— P. 1—8.
4. Kuusniemi A.-M., Kestila M., Patrakka J., et al. // *Ped. Res.*— 2004.— Vol. 55, № 5.— P. 774—781.
5. Aaltonen P. // *Drug Discov. Today.*— 2007.— Vol. 4, № 1.— P. 21—27.
6. Rodewald R., Karnovsky M. J. // *J. Cell. Biol.*— 1974.— Vol. 60, № 2.— P. 423—433.
7. Tryggvason K., Patrakka J., Wartiovaara J. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354, № 13.— P. 1387—1401.
8. Guan N., Ding J., Zhang J., et al. // *Ped. Nephrol.*— 2003.— Vol. 18, № 11.— P. 1122—1127.

9. Patrakka J., Kestila M., Wartiovaara J., et al. // *Kidney Int.*— 2000.— Vol. 58, № 3.— P. 972—980.

10. Sako M., Nakanishi K., Obana M., et al. // *Kidney Int.*— 2005.— Vol. 67, № 4.— P. 1248—1255.

11. Jalanko H. // *Ped. Nephrol.*— 2009.— Vol. 24, № 11.— P. 2121—2128.

12. Kerjaschki D., Sharkey D. J., Farquhar M. G. // *J. Cell. Biol.*— 1984.— Vol. 98, № 4.— P. 1591.

13. Doyonnas R., Kershaw D. B., Duhme C., et al. // *J. Exp. Med.*— 2001.— Vol. 194, № 1.— P. 13.

14. Li J. J., Kwak S. J., Jung D. S., et al. // *Kidney Int.*— 2007.— Vol. 106.— P. S36—S42.

15. Kerjaschki D., Vernillo A. T., Farquhar M. G. // *Am. J. Path.*— 1985.— Vol. 118.— P. 343—349.

16. Orlando R. A., Takeda T., Zak B., et al. // *Am. Soc. Nephrol.*— 2001.— Vol. 12, № 8.— P. 1589—1598.

17. Takeda T., McQuistan T., Orlando R. A., et al. // *J. Clin. Invest.*— 2001.— Vol. 108, № 2.— P. 289—302.

18. Barisoni L., Mundel P. // *Am. J. Nephrol.*— 2003.— Vol. 23, № 5.— P. 353—360.

19. Furness P. N., Hall L. L., Shaw J. A., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1999.— Vol. 14, № 5.— P. 1234—1237.

20. Koop K., Eikmans M., Baelde H. J., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2003.— Vol. 14, № 8.— P. 2063—2071.

21. Patrakka J., Ruotsalainen V., Ketola I., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2001.— Vol. 12, № 2.— P. 289—296.

22. Doublie S., Salvidio G., Lupia E., et al. // *Diabetes.*— 2003.— Vol. 52, № 4.— P. 1023—1030.

23. Langham R., Kelly D., Cox A., et al. // *Diabetologia.*— 2002.— Vol. 45, № 11.— P. 1572—1576.

24. Kavoura E., Gakiopoulou H., Paraskevaki H., et al. // *Hum. Path.*— 2011.— Vol. 42, № 2.— P. 227—235.

Поступила 30.01.12.

NEPHRIN AND PODOKALIXIN EXPRESSIONS IN GLOMERULES UNDER NEPHRITIC SYNDROME IN CHILDREN AND THEIR ASSOCIATION WITH PROTEINURIA DEVELOPMENT

I. V. Sakharov

Objective. To describe the nephrin and podocalyxin expressions in patients younger 18 years under nephritic syndrome and to determine their role in the nephritic syndrome pathogenesis.

Materials and methods. The study was carried out by the current and archive findings of puncture nephrobiopsies. The basic group was formed of 47 children having nephritic proteinuria. The group of comparison consisted of 17 children having clinical signs in form of isolated hematuria. The nephrobiopsy preparations were stained using human nephrin and podocalyxin antibodies. Five glomerules from the biopate were shot using a microscope equipped with a digital camera. The images obtained were analyzed using program AperiImageScope calculating expression values.

Results. Moderate or mild staining was observed mainly in the basic group, evident and moderate one - in the group of comparison. The groups differed reliably by the nephrin and podocalyxin expression values. The expression values did not differ depending on proteinuria presence or absence at the time the biopsy was performed. A moderate reverse correlation was determined between the proteinuria level and the nephrin expression value.

Conclusion. The association between the proteinuria level and the nephrin expression value revealed indicates at the association between the podocyte fissure diaphragm impairment and nephritic syndrome clinical manifestations. The podocalyxin expression reduction indicates indirectly at the glomerule filter negative charge reduction.

Key words: nephritic syndrome, renal biopsy, immunohistochemistry, nephrin, podocalyxin.

Адрес для корреспонденции:

Сахаров Иван Владимирович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

Р. Н. МАНКЕВИЧ, Г. М. ЛАГИР, А. В. ЯКУБЧИК

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИШЕЧНОГО ИЕРСИНИОЗА У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные особенности течения кишечного иерсиниоза у детей младшей и старшей возрастных групп.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 94 медицинских карт детей, находившихся на лечении в Городской детской инфекционной клинической больнице Минска с диагнозом кишечного иерсиниоза. Все пациенты в зависимости от возраста разделены на 2 клинические группы: до и старше 3 лет. Обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами математической статистики.

Результаты. Получены достоверные различия в частоте и длительности температурной реакции, рвоты и диарейного синдрома у детей младшей и старшей групп, а также отличия в результатах лабораторно-инструментальных исследований.

Заключение. Предложены диагностические критерии кишечного иерсиниоза у детей различного возраста.

Ключевые слова: кишечный иерсиниоз, дети, диагностические критерии.

Иерсиниозные инфекции (псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз) относятся к широко распространенным в мире заболеваниям. В последнее время проблема заболеваний, вызываемых иерсиниями, остается в центре внимания не только инфекционистов, но и врачей разных специальностей.

Кишечный иерсиниоз — инфекционное заболевание, вызываемое *Y. enterocolitica*, с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующееся выраженным синдромом интоксикации, преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта и возможностью вовлечения в патологический процесс различных органов и систем [1, 2].

Возбудитель кишечного иерсиниоза *Y. enterocolitica* относится к семейству *Enterobacteriaceae*. Энтеротоксигенность *Y. enterocolitica* связана с продукцией большого количества термостабильного энтеротоксина [2, 3, 9]. В отличие от других возбудителей острых кишечных инфекций иерсинии хорошо переносят низкие температуры, но чувствительны к действию физических и химических факторов [2, 3]. Источник инфекции — человек и животные, больные и носители.

Типичные формы кишечного иерсиниоза начинаются остро и характеризуются цикличностью течения. Спектр проявлений разнообразен: от бессимптомных случаев до угрожающих жизни ребенка состояний. Существует несколько синдромов, отличающих данную инфекцию у детей, основным из которых является синдром поражения желудочно-кишечного тракта с наличием гастроэнтероколита. При кишечном иерсиниозе у детей часто наблюдается псевдоаппендикулярный синдром, реже встречается синдром экзантемы, синдром поражения суставов. Большой интерес представляет гипотеза триггерного участия иерсиний в развитии не только реактивных артритов, но

и узловой эритемы, гломерулонефрита, иридоциклита и других иммунопатологических состояний. Генетики доказали антигенное сходство между иерсинией и человеческим лейкоцитарным антигеном HLA-B27, который определяется у 65—85% больных реактивным артритом, что позволяет рассматривать их роль в этиопатогенезе данного заболевания [4—6, 9]. Некоторые серовары *Y. enterocolitica* (O₃, O₉, O₈ и др.), обладающие выраженными инвазивными свойствами, вызывают генерализованную инфекцию, особенно у детей в возрасте до 1 года [2, 7, 8, 10].

Таким образом, *Y. enterocolitica* — кишечный патоген, вызывающий инфекционное заболевание с различными клиническими проявлениями, разными исходами и превалированием детей среди заболевших. Болеют дети всех возрастных групп, но чаще 3—5 лет [1, 7, 8].

Заболеваемость кишечным иерсиниозом в Республике Беларусь в 2010 г. среди детей до 18 лет составила 5,4 случаев на 100 тыс. детского населения. При этом дети младшей возрастной группы (0—2 года) — 47%.

Стабильно низкий уровень официально регистрируемой заболеваемости иерсиниозом не отражает истинного состояния проблемы. Так, в некоторых регионах России в структуре общей заболеваемости иерсиниозом доля детской популяции достигает 70% [9]. Современное течение болезни характеризуется отсутствием патогномичных симптомов, что нередко приводит к неполному обследованию и, как результат, к диагнозу кишечной инфекции неустановленной этиологии. В последнее время возросло число случаев сочетанной органической патологии, имеющей симптомы иерсиниоза и являющейся в некоторых случаях объективной причиной поздней диагностики. Еще одна из серьезных причин диагностических ошибок — низкая информативность лабораторных исследований. Хотя в Республике Беларусь имеются современные диагностические средства, методы и питательные среды для индикации и идентификации иерсиний и антител к ним, система применения их не унифицирована, а оценка специфичности несовершенна.

Таким образом, актуальность изучения этой инфекции у детей обусловлена повсеместным ее распространением, наличием большого количества клинических синдромов, трудностями клинического и лабораторного проведения дифференциальной диагностики, склонностью к генерализации и рецидивированию, возможностью развития системных заболеваний, осложнений, недостаточной эффективности терапии.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-лабораторных особенностей течения кишечного иерсиниоза у детей старшей и младшей возрастных групп.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 94 медицинских карт стационарного больного детей, находившихся на лечении в 2009—2010 гг. в Городской детской инфекционной клинической больнице Минска с диагнозом кишечного иерсиниоза. Данный диагноз у всех пациентов подтвержден лабораторными методами (бактериологический — выделение возбудителя из кала или

мочи и/или серологический — обнаружение специфических антител методом реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) в диагностических титрах $\geq 1:200$.

Среди обследованных было 57 (60,6%) мальчиков и 37 (39,4%) девочек. Возраст пациентов составил от 7 мес до 17 лет. Всех больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 48 (51%) детей в возрасте 7 мес — 3 лет (средний возраст — $1,5 \pm 0,64$ года), во 2-ю — 46 (49%) детей 3—17 лет (средний возраст — $8,5 \pm 4,2$ года, $P < 0,001$).

Обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами математической статистики с использованием пакета прикладных программ «Биостатистика 7» и «Excel 97» (Microsoft, США). Рассчитывали средние величины (M , P) и их ошибки (m , m_p). Достоверность различий между группами оценивали с помощью t -критерия Стьюдента (достоверность при $P < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У всех обследованных детей отмечен кишечный иерсиниоз, вызванный *Y. enterocolitica*. У 10 (10,6%) пациентов иерсиниоз сочетался с другими кишечными инфекциями — ротавирусной, норовирусной, энтеровирусной; у 10 (10,6%) — с другими заболеваниями (хронический гастродуоденит, острый вульвит, острый обструктивный бронхит, острый отит, врожденный гипотиреоз, атопический дерматит).

В большинстве случаев (64, или 68%, пациента) заболевание начиналось остро с повышения температуры, у 74,5% пациентов она повышалась до $38-39^\circ\text{C}$ и более. Температурная реакция была длительной — около 1 нед, при этом у 71% детей 1-й группы она продолжалась в среднем $6,5 \pm 4,7$ сут, во 2-й группе в 73% случаев — в среднем $4,1 \pm 3,2$ сут ($P < 0,01$).

Из табл. 1 следует, что у большинства детей с первых дней заболевания отмечались симптомы интоксикации: вялость, снижение аппетита, обложенность

языка. Почти половина пациентов жаловались на боли в животе, которые не имели какой-либо четкой локализации. У 1/5 части обследованных (20,2%) болевой синдром был настолько выраженным, что детей осматривал хирург с целью исключения острой хирургической патологии, у 2 провели аппендэктомию. Шестеро детей перевели из детского хирургического центра после обследования и установления там диагноза иерсиниозной инфекции.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что у обследованных диарея являлась наиболее постоянным симптомом данного заболевания и наблюдалась у 93,6% пациентов, и только у 6 (6,4%) детей был выявлен гастритический вариант болезни. Рвота встречалась значительно реже — менее чем у половины обследованных (43,6% случаев).

Длительность рвоты в течение 1—3 сут наблюдалась в 85,4% случаев. При этом она была нечастая у 85% пациентов — до 3 раз в сутки. Чаше рвота наблюдалась у детей 1-й группы по сравнению с детьми 2-й группы (47,8% и 39,6% соответственно, $P > 0,05$).

Диарейный синдром характеризовался учащением стула в среднем до $6,6 \pm 4,1$ раза в сутки. При этом у детей 1-й группы жидкий стул в течение дня наблюдался достоверно чаще, чем у пациентов 2-й группы ($7,6 \pm 4,1$ и $5,4 \pm 3,8$ раза в день соответственно, $P < 0,01$). Длительность дисфункции составляла около 1 нед ($6,7 \pm 4,7$ сут). При этом у детей 1-й группы продолжительность диареи была достоверно дольше, чем у пациентов 2-й группы ($9,0 \pm 4,3$ и $4,3 \pm 3,7$ сут соответственно, $P < 0,001$) (табл. 3).

При оценке характера стула у обследованных выявлено, что у детей 1-й группы чаще наблюдался колитический характер стула (79,2% больных, из которых у 31,2% — с прожилками крови), в то время как у 50% детей 2-й группы стул носил энтеритный характер, у 41,3% пациентов отмечались патологические примеси в стуле, причем гемоколит выявлен только у 2 больных.

Таблица 1

Частота выявления симптомов иерсиниозной инфекции у обследованных детей

Симптом	1-я группа		2-я группа		Всего...
	п	$P \pm m_p, \%$	п	$P \pm m_p, \%$	
Снижение аппетита	37	$77,1 \pm 6,1$	34	$73,9 \pm 6,5$	75,5
Боли в животе	26	$54,2 \pm 7,2$	30	$65,2 \pm 7,0$	59,6
Обложенность языка	27	$56,3 \pm 7,2$	31	$67,4 \pm 6,9$	61,7

Таблица 2

Выявление диспепсического синдрома у обследованных детей

Симптом	1-я группа		2-я группа		Всего...
	п	$P \pm m_p, \%$	п	$P \pm m_p, \%$	
Рвота	19	$39,6 \pm 7,2$	22	$47,8 \pm 7,2$	43,6
Диарея	46	$95,8 \pm 2,9$	42	$91,3 \pm 4,2$	93,6

Таблица 3

Характеристика диарейного синдрома у детей с иерсиниозной инфекцией

Диарея	1-я группа	2-я группа	Всего...
Кратность, раз в сутки	$7,6 \pm 4,1^*$	$5,4 \pm 3,8$	$6,6 \pm 4,1$
Длительность, сут	$9,0 \pm 4,3^*$	$4,3 \pm 3,7$	$6,7 \pm 4,7$

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе, $P < 0,001$.

Респираторный синдром, характеризующийся гиперемией дужек, мягкого неба, зернистостью задней стенки, насморком, редким сухим кашлем отмечался у 71,9% обследованных, при этом у детей 1-й группы он наблюдался чаще по сравнению с пациентами 2-й (70,8% и 38,7% соответственно, $P < 0,05$).

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, проведенного у 20 больных, увеличение печени выявлено у 70% детей с кишечным иерсиниозом.

Полиаденопатия — частый симптом иерсиниоза, но при объективном осмотре ни у одного пациента не было отмечено увеличения периферических лимфатических узлов. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, у 30% детей выявлен мезаденит, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс органов пищеварения и объясняет выраженный абдоминальный синдром.

Другие симптомы, характеризующие иерсиниозную инфекцию, у обследованных практически не наблюдались. Только у 3 детей отмечалась экзантема в виде необильной мелкопятнистой сыпи на туловище, а 1 ребенок жаловался на боли в суставах.

При оценке общего анализа крови у большинства пациентов (75,5%) выявлен воспалительный характер изменений (лейкоцитоз, и/или лейкоцитоз с нейтрофилезом, и/или палочкоядерный сдвиг формулы крови). У детей 2-й группы количество лейкоцитов достоверно больше по сравнению с пациентами 1-й ($15,7 \pm 5,84 \cdot 10^9/\text{л}$ и $12,63 \pm 5,27 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $P < 0,01$).

В последующих гемограммах у обследованных на фоне проводимой терапии антибактериальными препаратами наблюдалось достоверное снижение количества лейкоцитов по сравнению с исходными показателями ($P < 0,05$ и $P < 0,01$ в 1-й и 2-й группах соответственно).

Забор материала для бактериологического исследования (мазок и посев кала на патогенную кишечную флору) проводили всем пациентам в 1-е сутки госпитализации, забор крови для серологического исследования (РПГА с иерсиниозными диагностикумами) — на 2-й неделе болезни. Бактериологическое

подтверждение диагноза имело место в 56 (59,6%) случаях (от 10^1 КОЕ/г до 10^5 КОЕ/г), серологическое — в 35 (37,2%) (титры от 1:200 до 1:25400), бактериологическое и серологическое — в 3 (3,2%) случаях.

Бактериологически диагноз иерсиниоза подтвержден у 68% детей 1-й группы и у 47% обследованных 2-й. При этом положительные результаты наблюдались у пациентов 1-й группы даже при заборе материала в среднем на $6,01 \pm 0,6$ -й день от начала заболевания, в то время как у детей 2-й — в среднем на $3,5 \pm 0,6$ -й день от начала заболевания ($P < 0,01$). У больных 2-й группы диагноз чаще подтверждался серологическим методом в среднем на $11,7 \pm 1,05$ -й день от начала болезни (у детей 1-й группы — на $9,5 \pm 0,6$ -й день от начала болезни, $P > 0,05$). Поэтому пациентам старше 3 лет с клиническими проявлениями острой кишечной инфекции, особенно с энтеритным стулом, обязательным является серологическое исследование на определение антител к *Y. enterocolitica*.

При бактериологическом исследовании *Y. enterocolitica* выделена в основном у детей 1-й группы в количестве $\leq 10^3$ КОЕ/г (63,2%), у пациентов 2-й — в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/г (36,8%). При серологическом исследовании у детей 1-й группы наблюдались невысокие титры иммуноглобулинов G — $\leq 1:800$ (67%), в то время как среди детей 2-й низкие титры выявлены лишь у 18,7%.

По результатам работы авторы настоящей статьи установили клиничко-лабораторные особенности кишечного иерсиниоза у детей различного возраста (табл. 4).

Выводы

1. Кишечный иерсиниоз начинается остро с повышения температуры. При этом для детей в возрасте 7 мес—3 лет характерна более длительная температурная реакция по сравнению с пациентами 3—17 лет ($P < 0,01$).

2. Среди полиморфизма клинических проявлений данного заболевания у большинства пациентов отмечается респираторный синдром, а также снижение аппетита и обложенность языка. Реже выявляются боли в животе, гепатомегалия, мезаденит.

Таблица 4

Клиничко-лабораторные особенности кишечного иерсиниоза у детей различного возраста

Критерий	Дети с кишечным иерсиниозом	
	до 3 лет	старше 3 лет
Длительность температуры, сут	$6,5 \pm 4,7^{**}$	$4,1 \pm 3,2$
Снижение аппетита, %	77,1	73,9
Боли в животе, %	54,2	65,2
Обложенность языка, %	56,3	67,4
Рвота, %	39,6	47,8
Диарея, %	95,8	91,3
кратность, раз в сутки	$7,6 \pm 4,1^*$	$5,4 \pm 3,8$
длительность, сут	$9,0 \pm 4,3^*$	$4,3 \pm 3,7$
Характер стула	Колитический	Энтеритный
Респираторный синдром, %	70,8	38,7
Лейкоцитоз, $\cdot 10^9/\text{л}$	$12,63 \pm 5,27$	$15,7 \pm 5,84$
Подтверждение диагноза: бактериологическое, КОЕ/г	Чаще $\leq 10^3$	Чаще $\geq 10^4$
серологическое (титры иммуноглобулинов G)	Чаще $\leq 1:800$	Чаще $\geq 1:800$

* $P < 0,001$.

** $P < 0,01$.

3. Синдром поражения желудочно-кишечного тракта является основным при кишечном иерсиниозе. У детей в возрасте 7 мес—3 лет отмечалась более длительная диарея по сравнению с пациентами 3—17 лет ($P < 0,001$). При этом у первых стул учащался до $7,6 \pm 4,1$ раза в сутки, преобладала клиника колита, в то время как у детей 3—17 лет частота стула реже ($5,4 \pm 3,8$ раза в сутки, $P < 0,001$) и характерен преимущественно энтерит. Нечастая рвота в первые трое суток наблюдалась у 43,6% обследованных.

4. Изменения в гемограмме в 75,5% исследованных носили воспалительный характер. При этом в общем анализе крови у пациентов в возрасте 3—17 лет отмечался достоверно более высокий лейкоцитоз по сравнению с показателями периферической крови у детей в возрасте от 7 мес до 3 лет ($P < 0,01$).

5. Для постановки диагноза кишечного иерсиниоза детям, особенно старше 3 лет, необходимо обязательное проведение бактериологического и серологического методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симованьян Э. Н. Кишечный иерсиниоз // Инфекционные болезни у детей: Учеб. пособие / Под ред. Э. Н. Симованьян.— Ростов н/Д, 2011.— С. 57—61.
2. Смирнов И. В. // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 10—21.
3. Ющенко Г. В., Шапошников А. А., Хацуков К. Х., Суранова Т. Г. Иерсиниоз // Кишечные инфекции. Эпидемиология и профилактика: Учеб. пособие для врачей.— М., 2009.— С. 183—191.
4. Дагбаев Д. В., Жолобова Е. С. // Рос. педиатрич. журн.— 2006.— № 5.— С. 17—22.
5. Полова О. В., Шепелева Г. К., Шестакова И. В., Ющук Н. Д. // Инфекционные болезни.— 2006.— Т. 4, № 2.— С. 53—58.

6. Шестакова И. В., Ющук Н. Д., Андреев И. В. и др. // Терапевтич. арх.— 2005.— № 11.— С. 7.

7. Звягинцева Т. Д., Мирзоева Л. А. // Здоровье Украины.— 2008.— № 6.— С. 72—73.

8. Германенко И. Г., Лисицкая Т. И., Сергиенко Е. И., Зенченко Т. В. // Мед. журн.— 2008.— № 3.— С. 37—39.

9. Шестакова И. В., Ющук Н. Д., Попова Т. И. // Врач.— 2007.— № 7.— С. 71—74.

10. Fredriksson-Ahomaa M., Stolle A., Korkeala H. // FEMS Immunol. Med. Microbiol.— 2006.— Vol. 47, № 3.— P. 315—329.

11. Carter J. E., Nelson J. J. // Pediatr. Infect. Dis. J.— 2007.— Vol. 26, № 7.— P. 664—665.

Поступила 19.01.12.

CLINIC-LABORATORY CHARACTERISTICS OF INTESTINAL YERSINIOSIS IN CHILDREN

R. N. Mankevitch, G. M. Lagir, A. V. Yakubtchik

Objective. To assess the clinic-laboratory characteristics of the intestinal yersiniosis course in younger and older children.

Materials and methods. Ninety four medical records of children treated for intestinal yersiniosis in the City Clinical Hospital for Managing Children with Infectious Diseases were analyzed retrospectively. The patients were divided into 2 clinical groups depending on the age: children younger 3 years and children older 3 years. The data were processed using the conventional statistical methods.

Results. The fever occurrence and duration, the vomiting and diarrhea syndrome differences among the younger and older children as well as the laboratory instrumental findings were determined to be reliable.

Conclusion. The diagnostic criteria were offered for diagnosing intestinal yersiniosis in children of various ages.

Key words: intestinal yersiniosis, children, diagnostic criteria.

Адрес для корреспонденции:

Манкевич Римма Николаевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220018, г. Минск, ул. Якубовского, 53; сп. тел. (8-017) 257-48-54.



Н. А. ТРУШЕЛЬ, П. Г. ПИВЧЕНКО

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК АРТЕРИЙ ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА У ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Установить гистологические и морфометрические особенности строения стенки сосудов артериального круга большого мозга (виллизиева круга) в области их бифуркации у людей различного возраста.

Материал и методы. Микроскопически и морфометрически исследованы сосуды виллизиева круга на 48 объектах головного мозга трупов человека в возрасте от 0 до 65 лет, которые были разделены на возрастные группы согласно классификации ВОЗ. Гистологические препараты изучены после окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, орсеином по Унны-Тенцеру, суданом. Морфометрию осуществляли с помощью анализатора изображений «Биоскан» и программы Scion Image v.402. Первичная обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Microsoft Excel 2003» и STATISTICA 6.0.

Результаты. Гемодинамический фактор, приводящий к повреждению эндотелия сосудов в области бифуркации сосудов виллизиева круга, является пусковым механизмом в возникновении интимальных подушек, которые затем трансформируются в атеросклеротические бляшки, что заметно у людей в возрасте 34—35 лет.

Ключевые слова: человек, головной мозг, артерии, виллизиев круг, гистология.

Смертность от болезней системы кровообращения в структуре общей смертности населения Беларуси составляет около 55%, причем преобладают ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания [1]. Поэтому исследование особенностей морфологии мозговых артерий в настоящее время представляет не только теоретическое, но и практическое значение.

По данным литературы, в области бифуркаций артерий различных органов, в том числе артериального круга большого мозга (виллизиев круг), обнаруживаются интимальные либо полиповидные подушки с различным типом строения [2—6]. В настоящее время существует несколько точек зрения на их образование и предназначение [4—7, 9]. Результаты исследований отдельных ученых свидетельствуют о том, что подушки появляются на 5—6-м месяце внутриутробного развития в местах ветвления артерий мозга и являются физиологическими образованиями, обеспечивающими регуляцию мозгового кровотока [7]. Другие авторы считают, что интимальные утолщения возникают в результате гемодинамического (механического) фактора: локальные завихрения в области бифуркации артерий [5, 6, 12]. Утолщения интимы в отдельных работах рассматриваются как «нормальные возрастные изменения» [2].

В изученной литературе отсутствуют описания гистологических и морфометрических особенностей строения стенки артерии в области бифуркации сосудов артериального круга большого мозга у людей в различные возрастные периоды, что и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы

Микроскопически и морфометрически исследованы сосуды виллизиева круга на 48 объектах головного мозга трупов человека в возрасте от 0 до 65 лет, которые были разделены на возрастные группы согласно классификации ВОЗ. Материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 от 12.11.2001 «О погребении и похоронном деле» из служб патологоанатомических и судебных экспертиз Минска и Минской области у лиц, не страдавших цереброваскулярной патологией, инфекционными заболеваниями и артериальной гипертонией.

Гистологические препараты изучены после окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, орсеином по Унны—Тенцеру, суданом. Морфометрию осуществляли с помощью анализатора изображений «Биоскан» и программы Scion Image v.402. Первичную обработку данных проводили с использованием пакета программ «Microsoft Excel 2003» и STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что в области бифуркации сосудов артериального круга большого мозга выявляются утолщения интимы (подушки), строение которых имеет возрастные особенности. Так, у детей в возрасте от 0 до 3 лет (новорожденные, грудной возраст, раннее детство) в сосудах виллизиева круга обнаруживаются всего 1—2 интимальные подушки, чаще в области бифуркации внутренней сонной артерии (рис. 1). Высота подушек на

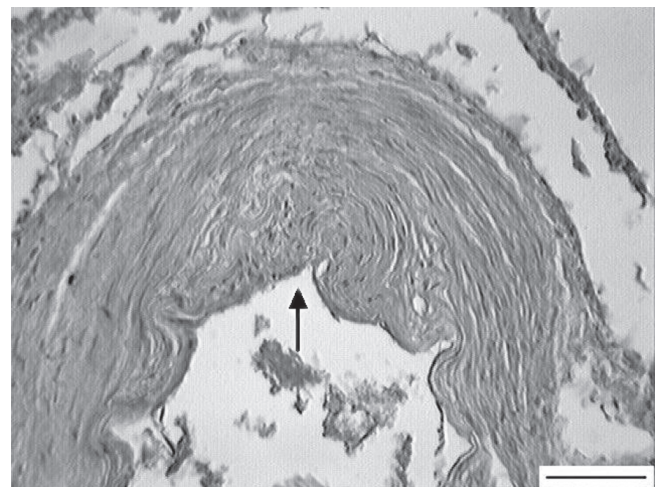


Рис. 1. Интимальная подушка в области бифуркации внутренней сонной артерии у ребенка 3 лет. Окраска гематоксилином и эозином, объектив 20х, линейка 85 мкм

поперечных срезах сосудов колеблется от 50 до 107 мкм (рис. 2). Интимальные подушки состоят из слоев эластических волокон, между которыми располагаются гладкие миоциты. С внутренней поверхности подушки выстланы слоем эндотелия. Внутренняя эластическая мембрана отделяет интимальную подушку от ее мышечной оболочки, которая в месте локализации интимальной подушки, как правило, истончена (у детей данного возрастного периода составляет приблизительно 80% от толщины всей мышечной оболочки).

У детей 8—12 лет (второе детство) в отличие от предыдущего возраста подушки обнаруживаются в области бифуркации всех артерий виллизиева круга, причем как в области апикального, так и латеральных углов бифуркации (рис. 3). Их высота по сравнению с предыдущим периодом меняется незначительно и составляет 80—110 мкм. На продольном срезе сосуда они имеют вид небольших холмиков, выступающих в просвет артерий. Причем в области апикального угла бифуркации подушки выражены больше, чем в области латеральных углов, что, вероятно, объясняется большим механическим воздействием потока крови на интиму данного угла (область высокого напряжения сдвига). Мышечная оболочка под интимальной подушкой продолжает истончаться и составляет 60% от толщины всей ее оболочки.

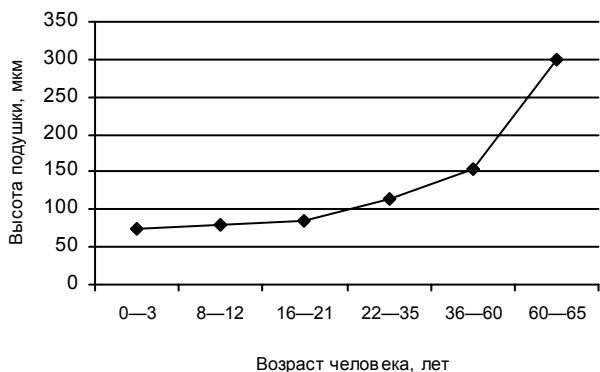


Рис. 2. Морфометрические параметры интимальных подушек в области бифуркации сосудов виллизиева круга

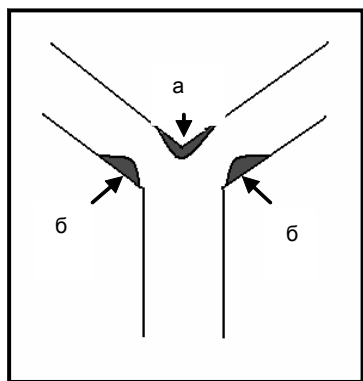


Рис. 3. Схема расположения интимальных подушек в области бифуркации базилярной артерии: а — подушка в области апикального угла бифуркации; б — подушки в области латеральных углов бифуркации

В возрасте 16—21 года (юношеский возраст) подушки также обнаруживаются в местах ветвления всех сосудов артериального круга большого мозга с локализацией в области апикального и латеральных углов бифуркации. Их высота по сравнению с предыдущим возрастом изменяется незначительно и колеблется от 80 до 115 мкм.

В первый период зрелого возраста (22—35 лет), также как и в возрасте 16—21 года, подушки выявляются во всех углах бифуркации сосудов артериального круга большого мозга, однако высота их несколько больше и колеблется от 90 до 135 мкм. В этот возрастной период высота подушек в области латеральных и апикального углов бифуркации приблизительно одинаковая. Мышечная оболочка под интимальной подушкой продолжает истончаться еще больше и составляет 50% от толщины всей ее оболочки.

Во второй период зрелого возраста (36—60 лет) происходит более выраженное увеличение высоты подушек (135—150 мкм), причем в области латеральных углов бифуркации высота их больше (140—150 мкм), чем в апикальном углу (135—140 мкм) (рис. 4). В этот период происходит дальнейшее истончение мышечной оболочки под интимальной подушкой. Толщина ее равна 30—45% от толщины всей мышечной оболочки.

У лиц пожилого возраста (60—65 лет) высота подушек по сравнению с предыдущим возрастом увеличивается приблизительно в 2—2,5 раза и составляет 200—500 мкм. Мышечная оболочка под интимальной подушкой значительно истончена и составляет приблизительно 10—20% от толщины всей стенки, а иногда вовсе отсутствует. Отдельные интимальные подушки охватывают начало артериальной ветви в виде «муфты» (кольцом) либо занимают три четверти окружности артерии.

Изучая строение подушек в области бифуркаций артерий виллизиева круга у людей в разные возрастные периоды и опираясь на законы гидродинамики,

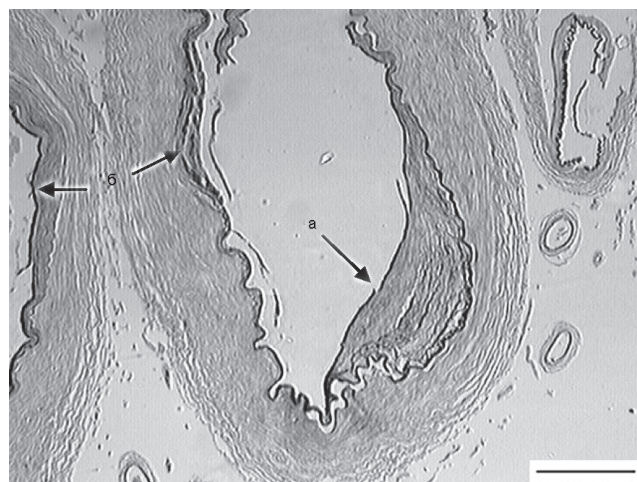


Рис. 4. Расположение интимальных подушек в области латерального (а) и апикального (б) углов бифуркации базилярной артерии. Окраска методом Унны—Тенцера; окуляр 400х, линейка 400 мкм

а также на данные литературы [6, 9, 12, 13], можно сделать вывод, что в генезе данных образований первостепенную роль играет гемодинамический фактор. В местах естественных делений артерий частицы крови отклоняются от прямолинейной траектории и в составе локальных завихрений крови перемещаются не только параллельно оси сосуда, но и перпендикулярно ей, что находит подтверждение в некоторых работах [5, 11]. Различие в локальном напряжении сдвига из-за турбулентности потока вызывает уменьшение скорости кровотока. В результате этого повреждается эндотелий артерий виллизиева круга как в области апикального угла бифуркации (область высокого напряжения сдвига), так и в области латеральных углов бифуркации (область низкого напряжения сдвига). В области латеральных углов бифуркации пограничный слой жидкости, расположенный рядом с интимой, подвержен замедленному, более хаотичному движению, поэтому здесь, как правило, наблюдается наибольшая высота интимальных подушек.

Интимальные подушки имеют большую высоту в месте бифуркации внутренних сонных артерий по сравнению с подушками в месте деления базиллярной артерии. Это можно объяснить тем, что во время систолы больше скорость и сила потока крови во внутренних сонных артериях. Стенка внутренних сонных артерий и ее ветвей подвержена более интенсивной вибрации, чем позвоночных артерий.

Доказательством того, что гемодинамический фактор играет первостепенную роль в возникновении интимальных подушек, является, во-первых, тот факт, что у детей в возрасте от 0 до 3 лет данные образования обнаруживаются редко: 1—2 подушки на все сосуды виллизиева круга; в последующих возрастных группах их количество увеличивается. При этом они выявляются в области бифуркаций всех артерий виллизиева круга как в апикальных, так и в области латеральных углов, что отмечается в период второго детства (8—12 лет). Во-вторых, форма и протяженность интимальных подушек зависит от угла бифуркации: при более тупом апикальном угле протяженность подушки больше, что обусловлено более широкой площадью, подверженной действию кровотока на интиму артерий (рис. 5).

Анализ особенностей строения интимальных утолщений артерий виллизиева круга у людей с конца первого периода зрелого возраста (22—35 лет) свидетельствует об изменениях межклеточной ткани, на-

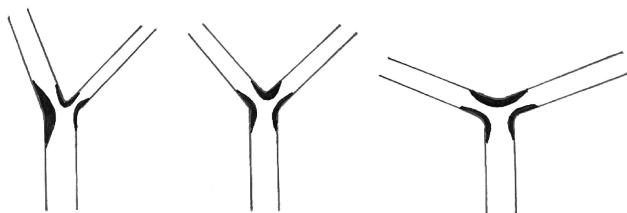


Рис. 5. Строение интимальных подушек в области бифуркации базиллярной артерии при разном диаметре задних мозговых артерий и разной величине угла их отхождения

бухании эластических волокон, фрагментации внутренней эластической мембраны, разволокнутии и набухании интимы и накоплении в ней липидных пятен или полосок (рис. 6). Затем в липидные пятна мигрируют гладкомышечные клетки, которые пролиферируют и синтезируют межклеточное вещество. Миграцию в липидное пятно гладкомышечных клеток из меди в интиму вызывают цитокины и факторы роста, выделяемые под влиянием модифицированных липопротеинов и других веществ макрофагами и клетками сосудистой стенки, что является критическим моментом в образовании атеросклеротической бляшки [10, 12, 13]. Затем постепенно происходит процесс трансформации интимальных подушек в атеросклеротические бляшки (склероз, образование полости с отложением атероматозных масс, атерокальциноз), что отчетливо проявляется у людей во второй период зрелого возраста (36—60 лет). Причем атеросклеротической трансформации подвергаются подушки, как правило, в области латеральных углов бифуркации.

В нормальных условиях мышечная оболочка сосуда создает его каркас и определяет тонус сосудистой стенки. В случае повреждения средняя оболочка становится основной мишенью клеточного ответа, включающего пролиферацию гладкомышечных клеток и миграцию в ее толщу других типов клеток (макрофаги, фибробласты), что ведет в дальнейшем к ее истончению. Истончение мышечной оболочки артерий виллизиева круга происходит как в области латеральных, так и в области апикального угла, что также объясняется миграцией гладкомышечных клеток в интиму [11—13]. Атрофия мышечной оболочки, возможно, обусловлена механическим воздействием на нее потока крови опосредованно через интимальную подушку в связи с особенностями кровотока в данной области. Процесс уменьшения толщины мышечной оболочки в области бифуркации сосудов виллизиева круга происходит постепенно, начиная с рождения человека. Однако при этом параллельно уве-

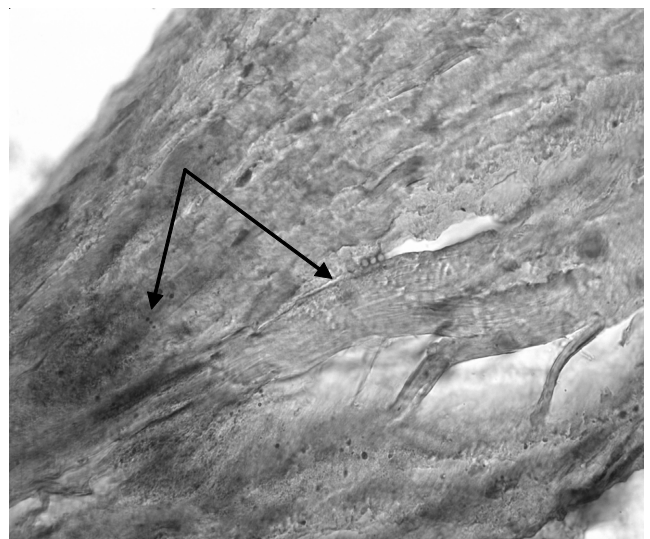


Рис. 6. Липидные пятна и полоски (указаны стрелками) в интимальной подушке. Окраска суданом. Ув. 400

личивается высота интимальной подушки, компенсируя образующийся дефект меди, что хорошо заметно в области латеральных углов бифуркации. В области апикального угла бифуркации в месте истончения мышечной оболочки под действием силы тока крови может формироваться аневризма, что подтверждается клиническими наблюдениями [8, 11].

Вероятно, интимальные утолщения образуются еще до рождения ребенка, так как у детей от 0 до 3 лет они относительно велики. До первого зрелого возраста (22—35 лет) высота интимальных подушек увеличивается незначительно, а затем, возможно, в результате нарастания воздействия различного рода внешнесредовых факторов (стрессовые ситуации, нездоровый образ жизни, злоупотребление жирной и богатой углеводами пищи, курение и др.) происходит трансформация интимальных подушек в атеросклеротические бляшки. С возрастом этот процесс прогрессирует.

В соответствии с законами гидродинамики (принцип Бернулли) увеличение высоты интимальных подушек, ведущее к стенозу сосуда, вызывает пропорциональную выраженность завихрений (турбулентность) и повышение скорости тока крови в области бифуркации артерий виллизиева круга. Колебательное напряжение стенки сосудов (сжатие, растяжение, вибрация) в результате изменений пульсового давления при сокращении сердца представляет собой основной фактор атерогенеза, что находит подтверждение в литературе [10]. Артериальная гипертензия любого генеза также является одной из главных причин трансформации интимальных утолщений в атеросклеротические бляшки, что может привести к ишемическому или геморрагическому инсульту даже в молодом возрасте. Вероятно, существует наследственная предрасположенность к ранней трансформации интимальных утолщений в атеросклеротические бляшки, что объясняет большое разнообразие их гистологической картины у людей в возрасте 22—35 лет.

Выводы

1. Интимальные подушки появляются в области бифуркации сосудов артериального круга большого мозга сразу после рождения либо в последние месяцы пренатального онтогенеза под влиянием гемодинамического фактора (локальные завихрения крови), приводящего к повреждению эндотелия сосудов (изменения межучасточной ткани, набухание эластических волокон, фрагментация внутренней эластической мембраны, разволокнение и набухание интимы, накопление в ней липидных пятен или полосок).

2. Интимальные подушки появляются сначала лишь в некоторых местах ветвления сосудов виллизиева круга, затем приблизительно к 10 годам они обнаруживаются во всех развилках круга как в области апикального, так латеральных углов бифуркации.

3. Форма и протяженность интимальных подушек зависит от угла бифуркации сосудов виллизиева круга, то есть от варианта строения круга.

4. Интимальные подушки имеют большую высоту в месте бифуркации внутренних сонных артерий

в области латеральных углов по сравнению с подушками в месте деления базиллярной артерии.

5. Под действием неблагоприятных факторов внешней среды (стресс, нерациональное питание, нездоровый образ жизни, артериальная гипертензия) и возрастных изменений сосудистой стенки интимальные подушки трансформируются в атеросклеротические бляшки (склероз, образование полости с отложением атероматозных масс, атерокальциноз), что происходит у некоторых людей в конце первого периода зрелого возраста (22—35 лет) и отчетливо выражено у людей во второй период зрелости (36—60 лет).

ЛИТЕРАТУРА

1. Митьковская Н. П., Дукор Д. М., Герасименко Д. С. // *Мед. журн.*— 2008.— № 3.— С. 13—16.
2. Есипова М. К. // *Труды IV Всесоюз. съезда невропатологов.*— М., 1967.— С. 281.
3. Ефимов А. А. // *Морфология.*— 2008.— Т. 133, № 2.— С. 46.
4. Медведев Ю. А., Забродская Ю. М. // *Конф. нейрохирургов Северного Кавказа.*— Краснодар, 1996.— С. 12—13.
5. Петренко В. М. // *Медицина XXI век.*— 2009.— Т. 1, № 14.— С. 33—36.
6. Шорманов С. И. // *Морфология.*— 2007.— Т. 131, № 1.— С. 44—49.
7. Мотавкин П. А., Черток В. М. *Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения.*— М., 1980.
8. Bazowski P. // *Neurol. Neurochir. Pol.*— 1991.— Vol. 25, № 4.— P. 485—490.
9. Campbell G. J., Eng P., Roach M. R. // *Stroke.*— 1981.— Vol. 12.— P. 489—496.
10. Hassler O. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*— 1962.— Vol. 55, № 1.— P. 19—27.
11. Velican C., Velican D. // *Atherosclerosis.*— 1976.— Vol. 23.— P. 345—355.
12. Ross R. // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 115—126.
13. Wellnhofer E., Osman J., Kertzscher U., et al. // *Atherosclerosis.*— 2010.— Vol. 213.— P. 475—481.

Поступила 05.10.11.

MORPHOLOGICAL BACKGROUND FOR ATHEROSCLEROTIC PLAQUES FORMATION IN HUMAN WILLISIS'S ARTERY

N. A. Trushel, P. G. Pivtchenko

Objective. To determine the histological and morphometric particulars of the brain greater circle (Willis's circle) vessels structure in their bifurcation area in human beings at various age periods.

Materials and methods. The Willis's circle vessels were studied microscopically and morphometrically in 48 samples of human brain taken from the corpses of subjects aged 0 to 65 years divided into the age groups according to the WHO classification. The histological preparations stained with hematoxylin and eosin, after Van-Gison, by orsein after Unny-Tencer, by sudan were studied. Morphometry was carried out at the images analyzer Bioscan applying program Scion Image v.402. The findings were processed primarily applying the software package of Microsoft Excel 2003 and STATISTICA 6.0.

Results. The hemodynamic factor leading to the vascular endothelium damage in bifurcation area of the Willis's circle vessels was determined to be the trigger mechanism for intimal pads formation transforming to atherosclerotic plaques in future being most evident in subjects aged 34—35 years.

Key words: human, brain, arteries, Willis's circle, histology.

Адрес для корреспонденции:

Трушель Наталия Алексеевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-61-01.



Н. В. СОЛОВЕЙ, И. А. КАРПОВ, Н. Н. ЛЕВШИНА

СИНЕГНОЙНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРАХ МИНСКА: ПРОБЛЕМА ПАНРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Белорусский государственный медицинский университет,
Минский городской центр гигиены и эпидемиологии

Цель исследования. Определить распространение антибактериальной резистентности у изолятов синегнойной палочки, факторов риска и исходов у пациентов с псевдомонадной бактериемией, лечившихся в стационарах Минска.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование случай-контроль среди пациентов с нозокомиальной или связанной с оказанием медицинской помощи бактериемией. Проанализировано 22 случая бактериемии, среди которых 46% — вызванные панрезистентной синегнойной палочкой. Общая летальность пациентов составила 54,5%.

Результаты. Унивариантный анализ факторов риска показал, что факторами, увеличивающими риск смерти, были панрезистентность и неадекватная этиотропная антибактериальная терапия. Выявлено, что предшествующее выделение *P. aeruginosa* из других локусов инфекции у пациентов с синегнойной бактериемией может служить предиктором ее панрезистентности.

Заключение. Идентификация синегнойной палочки в крови в случае предшествующего выделения возбудителя из другого локуса инфекции у одного и того же пациента может служить предиктором панрезистентности, что необходимо учитывать еще до получения результатов микробиологического определения чувствительности изолята к антибиотикам.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, бактериемия, панрезистентность, антибактериальная терапия

Нозокомиальные инфекции кровотока являются существенной проблемой для иммунокомпрометированных пациентов и больных в критическом состоянии, несмотря на доступность в клинической практике антибиотиков широкого спектра действия и применение современных методов интенсивной терапии. Так, бактериемия возникает в среднем с частотой 17,4 на 1000 поступлений в ОРИТ, при этом минимум 25% от всех возбудителей составляют грамотрицательные патогены, наиболее распространены среди которых являются *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.* [1—3]. Возникновение нозокомиальных инфекций кровотока увеличивает длительность госпитализации, вероятность неблагоприятного исхода и наносит значительный экономический ущерб здравоохранению. Летальность при этом составляет от 30 до 50% в зависимости от своевременности оказания больному соответствующей помощи и адекватности назначенной антимикробной терапии [4—6].

По данным различных эпидемиологических исследований, синегнойная палочка находится на 7-м месте по частоте встречаемости среди всех возбудите-

лей бактериемии, однако как причина летальности при инфекциях кровотока она занимает 2-е место, уступая *Candida spp.* [7]. Установлено, что при развитии синегнойной бактериемии летальный исход наблюдается минимум в 33% случаев, достигая 61% и более в условиях ОРИТ, при этом тенденция к снижению летальности отсутствует [8, 9]. Среди возможных факторов риска псевдомонадной бактериемии выделяют нейтропению или другие иммунодефицитные состояния (гемобластозы, солидные опухоли, ВИЧ), пожилой возраст, болезни панкреатобилиарного тракта, тяжелые ожоги, постоянные мочевые и внутривенные катетеры, предшествующую антимикробную терапию [10—12].

Резистентность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам постоянно увеличивается [13, 14]. Данный патоген обладает феноменальной способностью приобретать устойчивость ко всем используемым антибиотикам, в том числе и в процессе антибиотикотерапии. Особую проблему представляют псевдомонадные инфекции кровотока, вызванные панрезистентными штаммами, устойчивыми ко всем используемым в клинической практике антибактериальными препаратами. Множественная резистентность является частой причиной неэффективности эмпирической антибактериальной терапии. В свою очередь, неадекватная стартовая антимикробная терапия ассоциирована с более высокой летальностью [15, 16]. В настоящее время факторы риска инфицирования панрезистентными патогенами в случае синегнойных инфекций кровотока изучены недостаточно.

Целью настоящей работы явилось изучение распространения антибиотикорезистентности синегнойной палочки, выделенной из крови пациентов, находившихся на лечении в многопрофильных стационарах Минска, а также поиск возможных факторов риска инфицирования панрезистентными штаммами и предикторов неблагоприятного исхода.

Материал и методы

Проведен анализ случаев синегнойной бактериемии у 22 пациентов, находившихся на лечении в 6 многопрофильных стационарах Минска с 1 декабря 2009 г. по 30 июня 2011 г. Критериями включения в исследование были выделение изолятов *P. aeruginosa* из крови пациентов спустя 48 ч с момента госпитализации, а также полирезистентных штаммов синегнойной палочки до 48 ч от момента поступления в стационар при наличии в анамнезе госпитализаций в ближайшие 6 мес.

Информацию о фенотипах антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* получили путем анализа базы данных бактериологической лаборатории Минского городского центра гигиены и эпидемиологии за 2009—2011 гг. Идентификацию и определение чувствительности выделенных изолятов осуществляли с помощью автоматического бактериологического анализатора «Vitek 2 Compact®» («BioMérieux», Франция).

В анализе учитывали только первый положительный результат гемокультуры у конкретного пациента. При определении чувствительности микроорганизмов в данном исследовании умеренно резистентные штаммы расценивали как резистентные. Панрезистентными считали изоляты синегнойной палочки, устойчивые ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина В/колистина.

В зависимости от фенотипа антибиотикорезистентности возбудителя всех исследуемых разделили на 2 группы. В 1-ю вошли пациенты, из крови которых выделены панрезистентные штаммы *P. aeruginosa* (PDR — pandrug resistance), во 2-ю — пациенты, из крови которых получены изоляты, чувствительные к одному и более антибиотикам, помимо полимиксина В/колистина (non-PDR — non pandrug resistance).

Ретроспективно, путем анализа медицинских карт стационарного больного изучали наличие у обследованных до момента выделения внутрибольничного штамма *P. aeruginosa* следующих факторов: госпитализация в ближайшие 6 мес, прием антибактериальных препаратов в ближайшие 6 мес до поступления в стационар; сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гемобластоз, нейтропения, злокачественная солидная опухоль, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз); терапия глюкокортикостероидами или цитостатическими препаратами более 7 сут; катетеризация центральной и/или периферической вены, мочевого пузыря; наличие инвазивных устройств (катетеризация легких); эндоскопические диагностические манипуляции; оперативные вмешательства; применение в терапии ингибитор-защищенных пенициллинов, цефалоспоринов III и IV поколений, аминогликозидов, метронидазола, карбапенемов, фторхинолонов, ванкомицина. Рассчитывали индекс коморбидности Чарльсона, индекс бактериемии Пита и длительность госпитализации до момента выделения возбудителя. Оценивали адекватность проводимой эмпирической (от момента забора материала и до получения результата микробиологического исследования) и этиотропной (после получения результата идентификации возбудителя и его чувствительности к антибиотикам) антибактериальной терапии.

Статистический анализ выполняли с помощью двустороннего точного критерия Фишера для категориальных переменных, t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна—Уитни — для количественных. Результаты считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Обработку данных и статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием программ Microsoft Excel («Microsoft», США) и SPSS 19.0 («IBM», США).

Результаты и обсуждение

У 5 (22,7%) больных источником бактериемии явились инфекции мочевыводящих путей, у 5 (22,7%) — инфекции кожи и мягких тканей, у 4 (18,2%) — инфекции нижних дыхательных путей, у 8 (36,4%) источник бактериемии остался неуточненным (рисунок). Наиболее частыми причинами синегнойной бактериемии

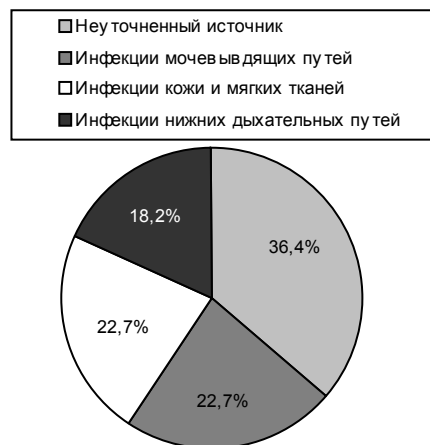
являются инфекции мочевыводящих путей и респираторного тракта, реже — инфекции кожи и мягких тканей [17, 19, 20]. В настоящее время, несмотря на доступность современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, обнаружить первичный источник псевдомонадной бактериемии не удается в 24,0—37,5% случаев [18—20].

У 14 (63,6%) пациентов бактериемия была мономикробной, у 8 (36,4%) — полимикробной (в этом случае из гемокультуры помимо *P. aeruginosa* были выделены *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus xylosum*).

У 10 (46%) обследованных из крови выделены панрезистентные штаммы *P. aeruginosa*, проявляющие устойчивость к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, гентамицину, амикацину, цiproфлоксацину, чувствительные лишь к полимиксину В или полимиксину Е (колистину). В работе М. Е. Falagas и соавт. у 16 (28,6%) из 56 пациентов с синегнойной бактериемией обнаружены панрезистентные изоляты [21]. В исследовании М. Е. Trecarichi и соавт. у 27 (71,1%) из 38 больных с гемобластозами бактериемию вызвали панрезистентные штаммы *P. aeruginosa* [22].

Следует отметить, что в Республике Беларусь полимиксины в форме для парентерального введения не зарегистрированы. Данная группа препаратов длительное время не использовалась в клинической практике вследствие их значительной нефро- и нейротоксичности, а также непредсказуемой фармакокинетики, однако в связи с отсутствием терапевтических альтернатив они вновь появились в арсенале антибиотикотерапии полирезистентных грамотрицательных инфекций. В настоящее время полимиксины являются «терапией последней надежды» панрезистентных синегнойных инфекций, а недавно проведенные работы свидетельствуют об их эффективности и относительной безопасности [23, 24].

У оставшихся пациентов выделены изоляты синегнойной палочки, проявляющие чувствительность к одному или нескольким антипсевдомонадным препаратам. Среди исследованных штаммов резистент-



Причины возникновения синегнойной бактериемии

ность к пиперациллину составила 88%, к пиперациллину/тазобактаму — 69%, цефтазидиму — 100%, цефепиму — 95%, имипенему — 65%, меропенему — 73%, гентамицину — 89%, амикацину — 83%, ципрофлоксацину — 95%. Таким образом, в 1-ю группу отнесены 10 пациентов, во 2-ю — 12.

В 1-й группе 60% больных составили мужчины, во 2-й — 58,3% ($P=1,000$). Средний возраст пациентов в 1-й группе — 57,3 года, во 2-й — 50,7 года ($t=1,211$; $P=0,240$). В обеих группах распределение по возрасту было нормальным.

На момент выделения изолятов синегнойной палочки 15 (68%) больных находились в ОРИТ, 6 обследованных — в отделениях хирургического профиля и 1 пациент — терапевтического. В исследуемых группах количество больных, находившихся в ОРИТ, составило 70,0% и 67,7% соответственно, $P=1,000$.

Средний индекс коморбидности Чарльсона был $4,10 \pm 2,08$ в 1-й группе и $4,08 \pm 2,02$ — во 2-й ($P=0,877$).

Таким образом, в исследуемых группах не отмечено статистически значимых различий по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний и профилю отделения, в котором выделялись изоляты.

При анализе коморбидных состояний наличие сахарного диабета 2-го типа отмечено у 5 (50%) больных 1-й группы и у 4 (33,3%) — 2-й ($P=0,666$). А. Michalopoulos и соавт. показали, что наличие сахарного диабета является фактором риска развития грамотрицательных бактериемий, вызванных *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* [25]. Сахарный диабет регистрировали у 16,8—35,0% пациентов с синегнойной бактериемией [9, 18], он являлся статистически значимым фактором риска развития псевдомонадных бактериемий по сравнению с бактериемиями, вызванными *E. coli* [26, 27].

Другие анализируемые коморбидные состояния (нейтропения, злокачественная солидная опухоль, СПИД, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз) в исследуемых группах не встречались, за исключением 1 пациента из 1-й группы с гемобластозом, получавшего цитостатическую терапию. Недавно проведенные исследования также не выявили прогностического значения определенных сопутствующих заболеваний в развитии мультирезистентных синегнойных бактериемий [22, 26, 28].

Искусственную вентиляцию легких проводили у 6 (60,0%) больных в 1-й группе и у 3 (25,0%) — во 2-й ($P=0,192$). Наличие постоянного сосудистого катетера (центральный или периферический) отмечалось у больных обеих групп, что не позволяет оценить роль данного фактора в генезе синегнойных бактериемий. Мочевой катетер или цистостому использовали у 8 пациентов (80,0%) в 1-й группе и у 8 (66,7%) — во 2-й ($P=0,646$). Эндоскопические манипуляции проводили 6 (60,0%) больным в 1-й группе и 9 (75%) — во 2-й ($P=0,652$). Оперативные вмешательства выполняли 50% обследованных в каждой из групп ($P=1,000$).

В работе М. Е. Falagas и соавт. трахеотомия, назогастральная интубация и парентеральное питание статистически значимо чаще регистрировались в группе пациентов с чувствительной только к полимиксину

синегнойной бактериемией [21]. М. Е. Trecarichi и соавт. не нашли отличий в частоте применения инвазивных процедур, назогастральной интубации, мочевых и центральных венозных катетеров, полного парентерального питания, глюкокортикостероидной терапии, лучевой и химиотерапии у пациентов с мультирезистентной и не мультирезистентной псевдомонадной бактериемией [22].

Указание в анамнезе на факт госпитализации в ближайшие 6 мес отмечено у 5 (62,0%) из 8 больных в 1-й группе и у 5 (56,0%) из 9 обследованных во 2-й ($P=1,000$). Антибактериальную терапию в предыдущие 6 мес до случая бактериемии получали 5 (62,0%) из 8 пациентов и 4 (50,0%) из 8 больных в 1-й и 2-й группах соответственно ($P=1,000$).

Таким образом, наличие определенных сопутствующих заболеваний, медицинские манипуляции, проводимые в текущую госпитализацию, госпитализации и антибактериальная терапия в ближайшие 6 мес статистически значимо не влияли на вероятность развития панрезистентной синегнойной бактериемии.

Средний индекс бактериемии Пита, который рассчитывали в день выделения возбудителя, в 1-й группе составил $3,44 \pm 2,88$, во 2-й — $1,67 \pm 2,64$ ($P=0,158$). Средняя длительность госпитализации до выделения из крови изолята *P. aeruginosa* была $29,40 \pm 26,55$ дня и $14,50 \pm 8,41$ дня в 1-й и 2-й группах соответственно ($P=0,118$). Значительная вариабельность средней длительности нахождения больного в стационаре до выделения изолята из крови объясняется, прежде всего, наличием пациентов, которые были госпитализированы ранее в другие стационары в течение предыдущих 6 мес и поступили с уже развившейся синегнойной бактериемией.

Общая 30-дневная летальность составила 54,5% в целом, 80,0% — в 1-й группе и 33,3% — во 2-й ($P=0,043$). При этом средняя длительность госпитализации среди выживших в 1-й группе была $62,00 \pm 45,25$ дня, во 2-й — $29,50 \pm 12,61$ дня ($P=0,491$). Полученные результаты коррелируют с рядом работ других авторов. В частности, в исследовании А. Vitkauskiene и соавт. общая летальность у пациентов с синегнойной бактериемией составила 58,8%, в исследовании М. Е. Falagas и соавт. — 62,5% и 37,5% у пациентов с PDR- и non-PDR псевдомонадной бактериемией соответственно [20, 21].

Возбудитель первично выделен из крови у 91,7% пациентов 2-й группы, в то время как в 1-й группе у 60% больных *P. aeruginosa* обнаружена до возникновения случая бактериемии из других локусов ($P=0,020$).

При анализе применения для антибактериальной терапии ингибитор-защищенных пенициллинов, цефалоспоринов III и IV поколений, аминогликозидов, метронидазола, карбапенемов, фторхинолонов и ванкомицина более 2 сут в ближайшие 14 сут до возникновения случая бактериемии статистически значимых отличий в исследуемых группах не выявлено. При этом наиболее часто использовали фторхинолоны (59,1%), цефалоспорины III поколения (45,5%), метронидазол (45,5%), реже — аминогликозиды (9,1%) и ванкомицин (9,1%).

Проводимая эмпирическая антибиотикотерапия была адекватной у 25,0% и 10,0% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($P=0,594$), этиотропная — у 58,3% и 20,0% соответственно ($P=0,099$).

Низкая частота адекватной эмпирической антибиотикотерапии псевдомонадных инфекций объясняется их полирезистентностью и, как следствие, ограниченными возможностями в выборе активных в отношении возбудителя антибиотиков до получения результатов микробиологического исследования. Так, A. Vitkauskienė и соавт. показали, что у 100% пациентов с синегнойной бактериемией проводимая терапия была неадекватной [20]. Однако обращает на себя внимание и невысокая частота адекватной этиотропной терапии после получения результатов микробиологического исследования. Это объясняется, в первую очередь, выделением панрезистентных изолятов, чувствительных только к полимиксинам, имеющим в настоящее время ограниченное использование в стационарах Республики Беларусь. При отсутствии данной группы препаратов альтернативой в лечении больных с полирезистентной синегнойной инфекцией может быть использование комбинации даже неактивных *in vitro* в отношении возбудителя антибиотиков (в надежде на их синергизм), а также тщательный учет фармакокинетических и фармакодинамических особенностей антибиотиков с целью достижения их максимальной микробиологической и клинической эффективности. В случаях тяжелых полирезистентных инфекций крайне важно мультидисциплинарное взаимодействие между врачами интенсивной терапии, инфекционистами, клиническими микробиологами и фармакологами для выбора адекватных препаратов и режима антибактериальной терапии.

В настоящем исследовании летальность в группе пациентов, получавших неадекватную эмпирическую терапию, составила 61,1%, в случае адекватной терапии — 25,0% ($P=0,293$). В группе больных, получавших неадекватную этиотропную терапию, летальность составила 76,9%, в случае адекватной антибиотикотерапии — 22,2% ($P=0,027$). Влияние адекватной эмпирической антибактериальной терапии на выживаемость пациентов с синегнойной бактериемией остается спорным вопросом. Так, отмечено улучшение выживаемости при назначении ранней адекватной антибиотикотерапии [15, 29] и отсутствии значимой связи между эмпирической терапией и исходами заболевания [30, 31]. Однако большинство последних работ четко свидетельствуют об улучшении исходов заболевания при назначении адекватной антибиотикотерапии у пациентов с тяжелым грамотрицательным сепсисом и септическим шоком. Так, S. T. Micek и соавт. показали, что назначение адекватной комбинированной эмпирической антибиотикотерапии статистически значимо улучшает выживаемость у данной категории больных [32]. Адекватная этиотропная антимикробная терапия определяет выживаемость больных с псевдомонадной бактериемией, при этом задержка ее назначения более 2 сут увеличивает летальность в 4 раза [9]. В настоящее время с учетом трудностей прогнозирования феноти-

па чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам рекомендуют использовать комбинированную эмпирическую терапию.

Анализ других возможных предикторов неблагоприятного исхода (сопутствующие заболевания, медицинские манипуляции в текущую госпитализацию, возраст, индекс коморбидности Чарльсона, индекс бактериемии Пита, длительность пребывания в стационаре до момента выделения возбудителя) не выявил статистически значимых различий между группами выживших и умерших пациентов.

Ретроспективный дизайн, а также небольшая выборка исследуемых групп не позволяют идентифицировать все возможные факторы риска и предикторы исхода синегнойных бактериемий (вследствие невысокой чувствительности используемых статистических критериев) и диктуют необходимость дальнейших исследований на больших выборках.

Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о высоком уровне распространения панрезистентной синегнойной палочки среди изолятов, вызывающих псевдомонадные бактериемии, в стационарах Минска. При этом летальность у пациентов со множественно устойчивой *P. aeruginosa* значительно выше, что связано с частой неадекватной эмпирической терапией и ограниченными возможностями этиотропной антибактериальной терапии. Идентификация синегнойной палочки в крови в случае предшествующего выделения возбудителя из другого локуса инфекции у одного и того же пациента может служить предиктором панрезистентности, что необходимо принимать во внимание еще до получения результатов микробиологического определения чувствительности изолята к антибиотикам.

Учитывая увеличение устойчивости к антибиотикам среди неферментирующих грамотрицательных возбудителей, следует уделять большее внимание дальнейшему совершенствованию инфекционного контроля, регулярному эпидемиологическому надзору за антибиотикорезистентностью госпитальных патогенов, проводить образовательные программы рационального использования антибактериальных препаратов среди врачей всех специальностей, особенно среди врачей отделений реанимации и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suljagic V., Cobeljic M., Jankovic S., et al. // *Am. J. Infect. Control.*— 2005.— Vol. 33.— P. 333—340.
2. Sligl W., Taylor G., Brindley P. G. // *Int. J. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 10.— P. 320—325.
3. Gaynes R., Edwards J. R. // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 41, № 6.— P. 848.
4. Thompson D. S. // *J. Hosp. Infect.*— 2008.— Vol. 69.— P. 56—61.
5. Routsis C., Pratikaki M., Sotiropoulou C., et al. // *Infection.*— 2007.— Vol. 35.— P. 240—244.
6. Kumar A., Roberts D., Wood K. E. // *Crit. Care Med.*— 2006.— Vol. 34, № 6.— P. 1589.
7. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S. M., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 39, № 3.— P. 309—317.
8. Siegman-Igra Y., Ravona R., Primerman H., et al. // *Int. J. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 2.— P. 211—215.

9. Lodise T. P., Patel N., Kwa A., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2007.— Vol. 51.— P. 3510—3515.
10. Chatzinikolaou I., Abi-Said D., Bodey G. P., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160, № 4.— P. 501.
11. Schechner V., Nobre V., Kaye K. S., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48, № 5.— P. 580.
12. Sorvillo F., Beall G., Turner P. A., et al. // *Am. J. Infect. Control.*— 2001.— Vol. 29, № 2.— P. 79.
13. D'Agata E. M. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*— 2004.— Vol. 25.— P. 842—846.
14. Pop-Vicas A. E., D'Agata E. M. // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 40.— P. 1792—1798.
15. Micek S. T., Lloyd A. N., Ritchie D. J., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2005.— Vol. 49.— P. 1306—1311.
16. Bhat S., Fujitani S., Potoski B. A., et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2007.— Vol. 30.— P. 458—462.
17. Lin M.-F., Chen Y.-L. // *Infect. Dis. Clin. Pract.*— 2006.— Vol. 14.— P. 150—153.
18. Lopez-Dupla M., Martinez J.-A., Francesc V., et al. // *Am. J. Infect. Control.*— 2009.— Vol. 37.— P. 753—758.
19. Al-Hasan M. N., Wilson J. W., Lahr B. D., et al. // *Am. J. Med.*— 2008.— Vol. 121.— P. 702—708.
20. Vitkauskiene A., Skrodeniene E., Dambrauskiene A., et al. // *Medicina (Kaunas).*— 2010.— Vol. 46.— P. 490—495.
21. Falagas M. E., Koletsis P. K., Kopterides P., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2006.— Vol. 50.— P. 2541—2543.
22. Trecarichi M. E., Tumbarello M., Caira M., et al. // *Haematologica.*— 2011.— Vol. 96.— P. e1.
23. Zavascki A. P., Carvalhaes C. G., Picao R. C., et al. // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.*— 2010.— Vol. 8.— P. 71—93.
24. Zavascki A. P., Li J. // *Lancet Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 8.— P. 403—405.
25. Michalopoulos A., Falagas M. E., Karatza D. C., et al. // *Am. J. Infect. Control.*— 2011.— Vol. 39.— P. 396—400.
26. Joo E.-J., Kang C.-I., Ha Y. E., et al. // *J. Infect.*— 2011.— Vol. 63.— P. 207—214.
27. Cheong H. S., Kang C.-I., Wi Y. M., et al. // *Am. J. Med.*— 2008.— Vol. 121.— P. 709—714.
28. Tam V. H., Rogers C. A., Chang K.-T., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2010.— Vol. 54.— P. 3717—3722.
29. Chamot E., Boffi E., Amari E., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2003.— Vol. 47.— P. 2756—2764.
30. MacArthur R. D., Miller M., Albertson T., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 38.— P. 284—288.
31. Osih R. B., McGregor J. C., Rich S. E., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2007.— Vol. 51.— P. 839—844.
32. Micek S. T., Welch E. C., Khan J., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2010.— Vol. 54.— P. 1742—1748.

Поступила 09.12.11.

BACTEREMIA CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA AT MINSK MULTIPROFILE HOSPITALS: PROBLEM OF PAN-DRUG RESISTANCE

N. V. Solovey, I. A. Karpov, N. N. Levshina

Objective. The aim of this study was to determine the prevalence of antibacterial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates, risk factors and outcomes in patients with pseudomonal bacteremia treated at Minsk hospitals.

Materials and methods. A retrospective case-control study was conducted among patients with nosocomial or health-care associated pseudomonal bacteremia. Totally 22 bacteremia episodes were analyzed 46% of them had been caused by the pan-drug resistant *P. aeruginosa*. The overall mortality rate was 54.5%.

Results. The univariate risk factors analysis showed the factors increasing the risk of death significantly, namely: a pan-drug resistance and an inappropriate etiologic antibacterial therapy. The study revealed that the preceding *Pseudomonas aeruginosa* isolation from the other infection sites might be a predictor of pan-drug resistance.

Conclusion. *Pseudomonas aeruginosa* identification in blood when the pathogenic agent had been isolated earlier from another infection site of the same patient might be a predictor of pan-drug resistance. The fact should be considered before the isolate sensitivity to antibiotics was determined microbiologically.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, bacteremia, pan-drug resistance, antibacterial therapy.

Адрес для корреспонденции:

Соловей Никита Владимирович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220002, г. Минск, ул. Кропоткина, 76; сп. тел. (8-017) 334-14-62.

О. А. ГОРБИЧ, Г. Н. ЧИСТЕНКО, И. В. ЮРКЕВИЧ,
Л. П. КАЗАЧКОВА, Т. В. МАТВЕЕВА

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ВЫЗВАННЫЕ АТИПИЧНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Белорусский государственный медицинский университет,
Комитет по здравоохранению Минского городского
исполнительного комитета, 3-я городская детская
клиническая больница Минска

Цель исследования. Выявить эпидемиологические особенности и этиологическую структуру атипичных внебольничных пневмоний у детей и подростков в современных условиях.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 64 детей в возрасте от 9 мес до 17 лет с основным клиническим диагнозом «Атипичная пневмония». Оценка зависимости сроков госпитализации от начала заболевания и от ее продолжительности выполнена с использованием методики Краскела—Уоллиса. Корреляционная связь между поздним поступлением и более продолжительным пребыванием в стационаре установлена с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения этиологической структуры пневмоний в различных возрастных группах использовали критерий Z. Для установления связи между проведенной терапией и клиническим выздоровлением пациента проанализированы антибактериальные препараты, применяемые на догоспитальном этапе и в условиях стационара.

Результаты. Наиболее значимым агентом, обуславливающим развитие атипичных пневмоний, являлась *Mycoplasma pneumoniae* (62% от всех выделенных агентов), которая выступала в качестве моновозбудителя и в виде ассоциаций с другими микроорганизмами. У детей от 9 мес до 5 лет достоверно чаще возбудителем атипичных пневмоний являлась *Chlamydia pneumoniae* (83,3% случаев). Длительность пребывания в стационаре не зависела от продолжительности периода, прошедшего от времени начала заболевания до момента госпитализации. К клиническому выздоровлению пациента приводила терапия, включающая макролидные антибактериальные препараты.

Заключение. В рамках данного исследования выявлена роль *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в возникновении детских атипичных пневмоний, а также эпидемиологические особенности данного заболевания.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (Chlamydia) pneumoniae, атипичная пневмония, дети, эпидемиология.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из самых распространенных заболеваний легких, характеризующимся сохраняющейся высокой распространенностью и смертностью. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, ВП является актуальной проблемой современной медицины, занимает ведущее положение по объему назначаемых препаратов и финансовых затрат на их приобретение.

Согласно современным представлениям пневмонии — это группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием

внутриальвеолярной экссудации, выявляемой при физическом и рентгенологическом исследованиях, а также с лихорадочной реакцией и интоксикацией [1].

Ежегодная заболеваемость пневмонией в Европе и Северной Америке составляет 34—40 случаев на 1000 детей младше 5 лет и уменьшается до 11—16 случаев на 1000 детей в возрасте от 5 до 14 лет, в Российской Федерации — 10—30 случаев на 1000 детского населения. Чаще пневмонией болеют дети до 3 лет (20—40 случаев на 1000 детей в год), с возрастом заболеваемость снижается в 3—4 раза [2]. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости пневмонией среди детей в Республике Беларусь — с 944,9 в 2005 г. до 1348,9 на 100 тыс. детского населения в 2009 г. [3].

Следует отметить, что в этиологической структуре ВП возрастает роль атипичных возбудителей — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. По данным ряда авторов, вклад этих патогенов в этиологию ВП варьирует от 7 до 30%. Однако, согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований, серологические признаки микоплазменной и/или хламидийной инфекции можно обнаружить у каждого 2-го пациента [4—6].

Цель работы — выявление эпидемиологических особенностей и этиологической структуры атипичных ВП у детей и подростков в современных условиях.

Материал и методы

В настоящее ретроспективное исследование включено 64 ребенка (32 мальчика и 32 девочки) в возрасте от 9 мес до 17 лет, находившихся на лечении в Городской детской клинической инфекционной больницы (ГДИКБ) и 3-й городской детской клинической больницы (3-я ГДКБ) Минска по поводу ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Медиана возраста госпитализированных составила 7,0 [3,0; 12,5] лет.

Клинический диагноз устанавливали на основании наличия пневмонической инфильтрации при лучевом исследовании легких. Этиологию заболевания определяли посредством серологического исследования крови. Лабораторным подтверждением диагноза микоплазменной пневмонии служило выявление IgM, IgG в сыворотке крови при использовании тест-системы «SERION ELISA classic *Mycoplasma pneumoniae* IgG/IgM/IgA». Для установления диагноза хламидийной пневмонии применяли метод иммуноферментного анализа тест-системами «Хлами-Бест-IgM-стрип» и «Хлами-Бест-IgG-стрип» (IgM, IgG в сыворотке крови).

Для выявления зависимости между сроком госпитализации от начала заболевания и продолжительностью пребывания в стационаре все пациенты были разделены на группы: в 1-ю включены госпитализированные до 3 сут, во 2-ю — от 4 до 14 сут, в 3-ю — свыше 15 сут. Поскольку в ходе проведения исследования не удалось установить дату заболевания у 4 человек, их исключили из данного этапа работы. Достоверность различий показателей между группами оценивали с использованием методики Краскела—Уоллиса. Корреляционные связи устанавливали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

На следующем этапе исследования для сравнительной оценки вклада *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в развитие ВП в различных возрастных группах все пациенты были вновь разделены на группы: дети в возрасте от 9 мес до 5 лет, 6—11 лет и 12—17 лет. Сравнение этиологической структуры пневмоний, вызванных *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, в каждой возрастной группе проводили с использованием критерия Z.

Проанализированы антибактериальные препараты, применяемые на догоспитальном этапе и в условиях стационара. Под эмпирической терапией в настоящем исследовании понимали антибактериальные лекарственные средства, первоначально назначаемые пациенту после госпитализации, под заключительной терапией — препараты, применение которых привело к выздоровлению.

Обработка данных и анализ результатов исследования проведены с использованием программы Microsoft Excel («Microsoft», США) и STATISTICA 6.0 («StatSoft», США). Статистически достоверными признавались результаты при значении $P < 0,05$ и мощностном критерии (M_k), превышающей 80%.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что с диагнозом «Внебольничная пневмония» в ГДИКБ и 3-ю ГДКБ Минска поступило 42 (65,6%) человека, с другими предварительными диагнозами — 22 (34,4%). Тяжелое течение заболевания отмечалось у 10 (15,6%) пациентов, среднетяжелое — у 54 (84,4%). Пневмонии легкой степени тяжести не были зарегистрированы среди госпитализированных, что, вероятнее всего, обусловлено преимущественно амбулаторным лечением таких лиц.

При рентгенологическом исследовании правостороннее поражение легочной паренхимы имело место у 31 (48,4%) пациента, левостороннее — у 17 (26,6%), двустороннее — у 10 (15,6%), интерстициальный характер поражения — у 6 (9,4%) человек. У 6 (9,4%) детей клиническое течение атипичной пневмонии сопровождалось развитием плеврита.

Изучение анамнеза показало, что 11 (17,2%) пациентов переносили ранее пневмонию, однако этот факт с высокой степенью вероятности не приводил в дальнейшем к утяжелению течения при повторных эпизодах заболевания: у 10 (90,9%) человек наблюдалось среднетяжелое течение и лишь у 1 (9,1%) — тяжелое. У 15 (23,4%) больных ВП, вызванная внутриклеточными патогенами, сочеталась с заболеваниями верхних дыхательных путей, в том числе ринофарингитом, трахеитом.

Анализируя сроки госпитализации (в 1-ю группу вошли 17, или 28,3%, детей с атипичной ВП, во 2-ю — 35, или 58,3%, в 3-ю — 8, или 13,3%, человек), позднее обращение за специализированной медицинской помощью, возможно, объяснимо клинической картиной основного заболевания, характерной для ВП, обусловленных атипичными возбудителями [5]. Медиана времени госпитализации в 1-й группе составила 2,0 [1,0; 3,0] сут, во 2-й — 7,0 [5,0; 8,0], в 3-й —

21,5 [18,0; 22,0]. Изучена продолжительность лечения в стационарах Минска. Медиана продолжительности госпитализации в 1-й группе составила 13,0 [8,0; 14,0] койко-дней, во 2-й — 15,0 [13,0; 19,0], в 3-й — 10,0 [9,5; 13,5] ($H=9,51$; $P < 0,05$). Несмотря на достоверность различий показателей в исследуемых группах, корреляционная связь между временем поступления и продолжительностью пребывания в стационаре не была выявлена. Коэффициент корреляции Спирмена для 1-й группы составил -0,20 ($P > 0,05$), для 2-й — -0,23 ($P > 0,05$), для 3-й — 0,25 ($P > 0,05$).

В этиологической структуре преобладающим внутриклеточным возбудителем ВП среди госпитализированных была *M. pneumoniae* (62% от всех выделенных агентов). У части пациентов выявлена ассоциация микоплазменной инфекции с другими возбудителями (рис. 1).

Проанализирована этиологическая структура атипичных пневмоний, вызванных изучаемыми возбудителями в различных возрастных группах. У детей от 9 мес до 5 лет чаще регистрировали ВП, в качестве этиологического агента которых выступали *S. pneumoniae* (83,3% случаев), *M. pneumoniae* — лишь в 27,5% случаев ($Z=3,12$; $P=0,002$; $M_k > 0,8$). В других группах (6—11 лет, 12—17 лет) статистически достоверную связь между преобладанием определенного патологического агента и возрастом пациента выявить не удалось (*M. pneumoniae* — 32,5% и отсутствие *S. pneumoniae* ($Z=1,9$; $P=0,06$); *M. pneumoniae* — 40,0% и *S. pneumoniae* — 16,7% ($Z=1,1$; $P=0,25$) соответственно) (рис. 2).

Антибактериальные препараты до госпитализации принимали 54,7% пациентов, включенных в настоящее исследование (чаще всего (28,6% случаев) использовали амоксициллин/клавуланат). Аминопенициллины применяли у 20% детей, макролиды — у 14,3%, цефалоспорины III поколения — у 8,6%, цефалоспорины II поколения — у 2,9%, цефалоспорины I поколения — у 5,7%, фторхинолоны — у 2,9% пациентов, которым назначали антибиотики в амбу-

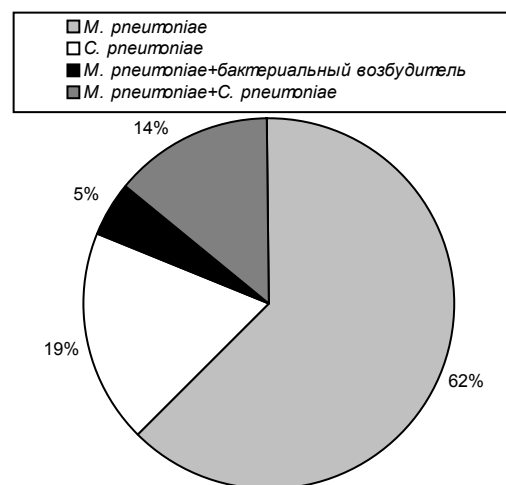


Рис. 1. Этиологическая структура атипичных ВП среди детей и подростков, госпитализированных в ГДИКБ, 3-ю ГДКБ Минска

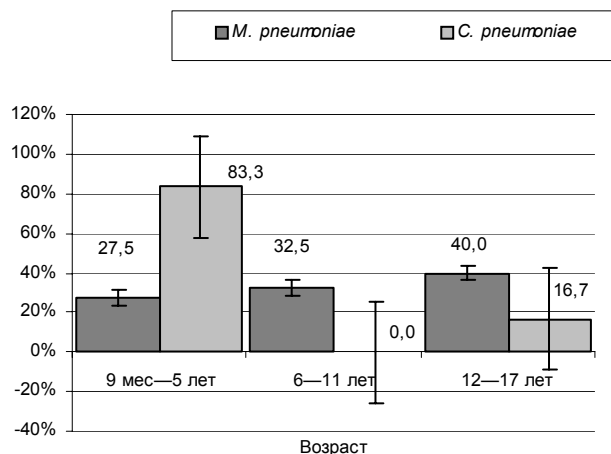


Рис. 2. Распределение пациентов с атипичной ВП по возрасту

латорных условиях. Кроме того, в рамках догоспитального этапа антибактериальной терапии имело место использование комбинаций препаратов различных групп: амоксициллин/клавуланат и макролиды, макролиды и цефалоспорины III поколения, аминопенициллины и цефалоспорины III поколения (по 5,7% каждая).

В эмпирической терапии после поступления в стационар использовали макролиды (в 32,8% случаев), цефалоспорины III поколения (28,1%), аминопенициллины (15,6%), амоксициллин/клавуланат (4,7%). Комбинированную терапию, включающую аминопенициллины в сочетании с амоксициллином/клавуланатом, назначали в 4,7% случаев, аминопенициллины в сочетании с макролидами — в 3,1%, макролиды и цефалоспорины III поколения — в 7,8%, макролиды и амоксициллин/клавуланат — в 1,6%, цефалоспорины III поколения и амоксициллин/клавуланат — в 1,6% случаев.

Выздоровление госпитализированных детей наступало при применении макролидов в 85,9% случаев, сочетании макролидов и цефалоспоринов III поколения — в 12,5%, сочетании макролидов и аминопенициллинов — в 1,6%.

Роль атипичных возбудителей в этиологии ВП подтверждают данные многочисленных наблюдений различных авторов. Так, например, Н. П. Шабалов отмечает, что клинически здоровые дети в 3—7% случаев при обследовании оказываются транзиторными носителями *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. При острой респираторной вирусной инфекции, охлаждении или действии других стрессовых факторов эта флора может «активироваться», привести к развитию пневмонии [6].

Распространенность атипичных возбудителей в детских ВП была определена в Швейцарии. Частота выявления *M. pneumoniae* установлена у 22%, 35% и 40% у детей в возрасте 1—3 лет, 4—7 лет и старше 7 лет соответственно [7]. Итальянскими специалистами выявлена роль *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в развитии ВП у детей: в возрасте 2—4 лет диагностирована у 21% и 10% пациентов, в группе 5—7 лет — у 41% и 19%, старше 7 лет —

у 60% и 21% соответственно [8]. Из 145 обследованных детей (средний возраст — 2,5 года) в Турции доля микоплазменных пневмоний составила 27%, хламидийных — 5% [9]. Согласно результатам обследования 8851 ребенка в Финляндии *C. pneumoniae* выступала этиологическим агентом у 9% пациентов в возрасте 5—9 лет и у 31% — старше 10 лет; *M. pneumoniae* была обнаружена у 22% больных; оба возбудителя — у 41% [10].

В ретроспективном исследовании, проведенном среди 1702 госпитализированных детей в Сингапуре, *M. pneumoniae* выступала этиологическим агентом в 20,3% случаев и вызывала заболевание преимущественно среди обследованных старше 5 лет [11]. В Финляндии *M. pneumoniae* выявлена в 14% случаев у детей с пневмонией в возрасте до 5 лет, в 42% — старшего возраста, *C. pneumoniae* — в 3% случаев у госпитализированных в возрасте до 5 лет, в 15% — 5—9 лет и в 30% — старшего возраста [12]. В аналогичном исследовании, проведенном в штате Техас (США), *M. pneumoniae* обнаружена в 14% случаев у детей до 5 лет и в 22% — старшего возраста, *C. pneumoniae* — в 7% случаев у обследованных в возрасте до 5 лет, в 30% — 5—9 лет и в 24% — у пациентов старшего возраста [13].

Проспективное исследование пневмоний у японских детей выявило микоплазменную этиологию заболевания в 41% случаев (в основном в возрасте старше 4 лет), *C. pneumoniae* обнаружена у 2,4% обследованных [14]. R. Samransamruajkit и соавт. установили лидирующую роль хламидий и микоплазм в развитии атипичных пневмоний у детей в Таиланде (из 58 пациентов у 25% наблюдалась микоплазменная пневмония, у 15% — хламидийная) [15]. Российским исследователям методом ИФА удалось обнаружить *M. pneumoniae* у 21,5% обследованных, *C. pneumoniae* — у 12,1%, их сочетание — у 7,0%. Авторы отмечают ассоциации атипичной инфекции с бактериальной — у 44,1%, причем в 2 раза чаще у пациентов с *C. pneumoniae* (58,8%), чем у таковых с *M. pneumoniae* (29,7%) [16].

По данным литературы, диагностика микоплазменной и/или хламидийной пневмоний нередко вызывает затруднения, у 30—40% заболевших чаще всего вначале проходят под ошибочными клиническими диагнозами острых вирусных или других бактериальных инфекций. Согласно данным, полученным в результате ретроспективного анализа историй болезни 60 детей в возрасте от 6 мес до 17 лет, находившихся на лечении в ГДИКБ Минска за период с 2007 по 2008 г., у 90% пациентов с хламидийной пневмонией и у 60% госпитализированных с микоплазменной пневмонией наблюдалось постепенное начало заболевания с респираторного синдрома (ринит, фарингит) [17]. Г. В. Трубников и соавт. установили сходные клинические проявления атипичных ВП: наличие продромального периода, обращение за врачебной помощью и госпитализация в более поздние сроки от начала заболевания с поздним рентгенологическим подтверждением диагноза [16].

Выводы

1. Наиболее значимым этиологическим агентом, обуславливающим развитие атипичных внебольничных пневмоний, являлась *Mycoplasma pneumoniae* (62% от всех выделенных агентов), выступая как в качестве моновозбудителя, так и в виде ассоциаций с другими микроорганизмами.

2. У детей в возрасте от 9 мес до 5 лет достоверно чаще возбудителем атипичных пневмоний являлась *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae* (в 83,3% случаев). В остальных возрастных группах статистически достоверной разницы между ролью *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в развитии внебольничных пневмоний не прослеживалось.

3. Длительность пребывания пациента в стационаре не зависела от продолжительности периода, прошедшего от начала заболевания до момента госпитализации.

4. К клиническому выздоровлению приводила только терапия, включающая макролидные антибактериальные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей).— Смоленск, 2010.
2. Козлов Р. С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее.— Смоленск, 2010.
3. Статистическая отчетность Министерства здравоохранения Республики Беларусь (форма 1), 2005—2009 гг.
4. Козлов Р. С. // *Consilium medicum*.— 2009.— Экстравыпуск.— С. 2—4.
5. Синопальников А. И. // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*.— 2010.— № 3.— С. 10—14.
6. Шабалов Н. П. // *Лечащий врач*.— 2003.— № 2.— С. 16—22.
7. Baer G., Engelcke G., Abele-Horn M., et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 22, № 12.— P. 742—745.
8. Principi N., Esposito S., Blasi F., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 32, № 9.— P. 1281—1289.
9. Somer A., Salman N., Yalcin I., Agacfidan A. // *J. Tropic. Pediatr.*— 2006.— Vol. 52, № 3.— P. 173—178.
10. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Laurila A., et al. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1999.— Vol. 31, № 3.— P. 255—259.
11. Chiang W. C., Teoh O. H., Chong C. Y., et al. // *Respirology*.— 2007.— Vol. 12, № 2.— P. 254—261.

12. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C., et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 1998.— Vol. 17, № 11.— P. 986—999.

13. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 1999.— Vol. 18, № 2.— P. 98—104.

14. Bamba M., Iozaki K., Sugaya N., et al. // *Infect. Chemother.*— 2006.— Vol. 12, № 1.— P. 36—41.

15. Samransamruajkit R., Jitchaiwat S., Wachirapaes W., et al. // *Jap. J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 61, № 1.— P. 36—39.

16. Трубников Г. В., Полякова И. Г., Бутакова Л. Ю. // *Терапевт. арх.*— 2009.— Т. 81, № 1.— С. 16—20.

17. Сечко Е. В., Козыро И. А., Сукало А. В., Лисицкая Т. И. // *Мед. журн.*— 2009.— № 4.— С. 90—94.

Поступила 31.10.11.

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CAUSED BY ATYPICAL PATHOGENS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

O. A. Gorbich, G. N. Tchistenko, I. V. Yurkevich, L. P. Kazatchkova, T. V. Matveyeva

Objective. This study was designed to evaluate the epidemic features of community-acquired pneumonia (CAP) caused by atypical pathogens and the present structure of the atypical pneumonia development among hospitalized children and adolescents.

Material and methods. Sixty four case records of patients with atypical CAP aged nine months to seventeen years were analyzed retrospectively. The association between the disease onset and its duration was evaluated with Kruskal—Wallis method. Correlation between a late hospitalization and the in-hospital stay duration was estimated by Spearman coefficient. Criterion Z was used for comparison of the atypical pneumonia relative density at different ages. The interrelations between the antibiotic therapy applied both at the pre-hospital stage and in hospital and the patient's recovery were studied. The data was analyzed using Microsoft Excel and Statistica 6.0 programs. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results. *Mycoplasma pneumoniae* was identified as the most significant etiologic agent of community-acquired pneumonia in children (62% of all cases) being either the single agent causing the disease and a part of microorganisms associations. However, in patients aged 9 months to 5 years *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae* was a significantly more frequent causal agent of CAP (83.3%). The in-hospital stay duration did not depend on the period lapsed from pneumonia onset and the hospitalization time. The therapy schemes based on macrolides were associated with favorable outcomes among the hospitalized children with atypical CAP.

Conclusion. The results of this study confirm a remarkable role of *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* in childhood pneumonia as well as epidemiological features of this disease.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*, atypical pneumonia, children, epidemiology.

Адрес для корреспонденции:

Горбич Ольга Александровна.

Белорусский государственный медицинский университет.

220024, г. Минск, пер. Асаналиева, 5; сл. тел. (8-017) 275-14-23.

Н. А. НАРМУХАМЕДОВА

АНАЛИЗ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Ташкентская медицинская академия

Цель исследования. Оценить деятельность врачей общей практики в сельских врачебных пунктах в Республике Узбекистан.

Материал и методы. Исследование проводили преподаватели медицинских вузов в 100 сельских врачебных пунктах Республики Узбекистан. Данные собирали по стандартизированному вопроснику методом интервью.

Результаты. В сельских врачебных пунктах работают 16% молодых врачей с дипломом врача общей практики, 71% врачей, прошедших переподготовку по 10-месячной программе, и 13% необученных врачей (в основном пенсионного возраста). Женщины составили 63%, мужчины — 37%. Средний возраст — 45 лет. Базовое образование врачей в сельских врачебных пунктах: 22% — терапевты, 69% — педиатры, 11% — врачи других специальностей.

Улучшение деятельности сельских врачебных пунктов было достигнуто благодаря оснащению оборудованием, аппаратами, медикаментами, расходным материалом и дополнительному обучению медицинского персонала СВП. В то же время существует ряд проблем в работе врачей в сельских врачебных пунктах: внеплановые проверки и комиссии, отсутствие компьютера для подготовки отчетов, отсутствие транспорта с большим радиусом обслуживания.

Заключение. В сельских врачебных пунктах работают в основном специалисты общей врачебной практики, необученные составляют 1/8. Подготовленные врачи лучше оказывают помощь, реже направляют на консультацию к специалистам и стационарное лечение в центральную районную больницу. Обращаемость пациентов в сельские врачебные пункты увеличилась за счет улучшения информированности населения и патронажной работы медицинского персонала. Возрос приоритет врачей общей практики в условиях сельского здравоохранения.

Ключевые слова: первичное звено здравоохранения, сельский врачебный пункт, врач общей практики, качество медицинской помощи.

В 1996 г. правительство Республики Узбекистан приняло программу развития инфраструктуры села с приоритетным развитием системы сельского здравоохранения [1]. Указ Президента Республики Узбекистан № 2107 от 10 ноября 1998 г. «О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» определил программу реформирования системы здравоохранения и совершенствования структуры учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Многоступенчатая система первичного звена здравоохранения (ПЗЗ) республики была сокращена до 2 уровней: 1-й — по оказанию амбулаторной помощи — сельский врачебный пункт (СВП) вместо фельдшерско-акушерских пунктов, сельских врачебных амбулаторий и сельских участковых больниц; 2-й — по оказанию стационарной помощи — центральная районная больница (ЦРБ) [2]. Таким образом, за последние 10 лет организованы 3182 СВП и введена новая специальность — врач общей практики (ВОП). В настоящее время в СВП

работают около 7 тыс. ВОП, которые осуществляют общеврачебную медицинскую помощь: охрану здоровья населения, пропаганду здорового образа жизни, диагностику, лечение и профилактику заболеваний [2].

Подготовка ВОП осуществляется путем обучения общей врачебной практике на 6—7 курсах медицинских вузов и посредством переподготовки работающих врачей-специалистов по 10-месячной программе очно-заочного обучения [2].

Благодаря проводимым реформам в системе здравоохранения сельское население получило доступ к квалифицированной врачебной помощи. Наблюдается снижение общей, младенческой и материнской смертности, увеличение рождаемости, естественного прироста населения и ожидаемой продолжительности жизни [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности внедрения общей врачебной практики и деятельность ВОП.

Материал и методы

Предварительно определили исследуемые районы, по 2 дальних и ближних в каждой области. В них выбрали по 2—3 СВП.

Сбор данных проводили преподаватели медицинских вузов Республики Узбекистан по стандартизированному вопроснику методом интервью, охватывающему вопросы образования ВОП, деятельности по профилактике, диагностике и лечению заболеваний. Объем услуг оценивали в соответствии с пакетом услуг в СВП, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (МЗ РУз) [4].

Вопросники собрали у 100 ВОП, работающих в СВП, но пригодными для анализа оказался 91. Врачей разделили на 3 категории согласно образованию:

- окончившие медицинский институт после 2000 г. и имеющие диплом врача общей практики;
- работающие в СВП и прошедшие переподготовку по 10-месячной программе обучения ВОП;
- необученные.

Результаты и обсуждение

Среди врачей, деятельность которых изучали преподаватели-эксперты, оказались 16% молодых врачей с дипломом ВОП, 71% врачей, прошедших переподготовку по 10-месячной программе, и 13% необученных (в основном врачи пенсионного возраста). Женщины составили 63%, мужчины — 37%, но среди молодых врачей больше мужчин. Средний возраст врачей СВП — 45 лет, врачей с дипломом ВОП — 33 года, обученных по 10-месячной программе — 47 лет. Учитывая, что более половины врачей, работающих в СВП, — женщины, которые в течение 8—10 лет могут уйти на пенсию, уже сейчас необходимо готовить резерв кадров.

Базовое образование врачей СВП: 22% — терапевты, 69% — педиатры, 11% — врачи других специальностей. Средний стаж работы в СВП составляет 18 лет: врачей с дипломом ВОП — 7 лет, с сертифи-

катами 10-месячной переподготовки — 20 лет, необученных — 23 года.

За ВОП в среднем закреплено 2127 человек, они принимают 25 пациентов в день, ведут 5 ч приема в СВП и ежедневно осуществляют 4—6 визитов на дом.

Распределение прикрепленного населения по возрасту представлено на рис. 1. Из него следует, что 1/3 населения составляют дети до 14 лет, чуть более половины — взрослое население в возрасте 15—63 лет, 1/7 часть — пожилые.

С 1999 г. доля населения в возрасте 0—14 лет снизилась с 41 до 29,9% в 2009 г., а к 2020 г., по данным ВОЗ, прогнозируется увеличение населения в возрасте 25—35 лет и пожилых [3].

За I квартал 2011 г. к ВОП в среднем обратились 1174 пациента, среди которых 540 взрослых и 634 ребенка до 14 лет. Из них на анализы в ЦРБ были направлены 45% пациентов, на консультацию к специалистам — 32%, на госпитализацию в стационары — 31%, причем чаще отправляли молодые врачи (51%) и необученные (32%). Среди детей 21% были направлены на стационарное лечение в ЦРБ: 33% из них молодыми врачами и 11% — ВОП после 10-месячного обучения. Следовательно, обучение врачей правильной тактике ведения детей помогает улучшить оказание помощи в условиях СВП и снизить количество пациентов, направленных на стационарное лечение. По данным технического отчета ВОЗ, в результате улучшения деятельности СВП количество направлений на консультацию к специалистам по сравнению с 1998 г. снизилось более чем на 30%, а на госпитализацию в стационар — на 27% [3].

Количество посещений на одного жителя увеличилось с 7,2 в 1991 г. до 9,0 в день в 2009 г. [3]. В настоящем исследовании почти все врачи отметили, что за последние 3 года пациенты стали чаще обращаться в СВП. Основные причины частого обращения представлены на рис. 2.

Следовательно, улучшение медицинской помощи и изменение отношения пациентов к своему здоро-

вью способствовало увеличению обращаемости их в СВП. Это было достигнуто за счет повышения информированности населения о своем здоровье и усиления патронажной работы медицинского персонала СВП. Улучшение деятельности СВП было достигнуто благодаря оснащению дополнительным оборудованием, аппаратами (66%), медикаментами (57%), расходным материалом (35%) и обучению медицинского персонала (49%) в рамках системы непрерывного профессионального образования (НПО).

В то же время, существует ряд проблем в работе врачей в СВП: внеплановые проверки и комиссии (отметили 16%), отсутствие компьютера для подготовки отчетов (18%) и транспорта с большим радиусом обслуживания (35%). Однако большинство врачей (70—85%) отрицают наличие проблем, препятствующих успешной деятельности СВП.

Для привлечения молодых врачей к работе в СВП необходимо увеличить зарплату (28%), улучшить условия труда и оснащение дополнительным оборудованием, компьютерами (16%), ввести различные льготы (18%). Перейти на работу в стационар хотят 2/3 молодых врачей, а нежелание работать в СВП связано с невысокой заработной платой (56%), большой нагрузкой (44%), малой возможностью сделать карьеру (38% врачей). Но в то же время 68% опрошенных ВОП отметили, что в ближайшие 5 лет не сменят профессию и будут работать в СВП (60% молодых врачей, 72% обученных по 10-месячной программе, 58% необученных).

Одним из вопросов по анализу деятельности СВП является непрерывность медицинской помощи и взаимозаменяемость врачей по оказанию неотложной помощи населению. Во всех СВП при отсутствии одного врача другой ВОП оказывает неотложную помощь или пациенты обращаются к врачу на дом. Молодых врачей могут заменить даже медсестры или ВОП из другого СВП.

Оценку качества медицинской помощи в СВП обычно проводят различные комиссии МЗ РУз, областного управления здравоохранения, районного медицинского объединения. Как показали результаты на-

■ Новорожденные ■ Дети до 5 лет ▨ Дети от 5 до 14 лет
▩ 15—63 года □ 63 года и старше

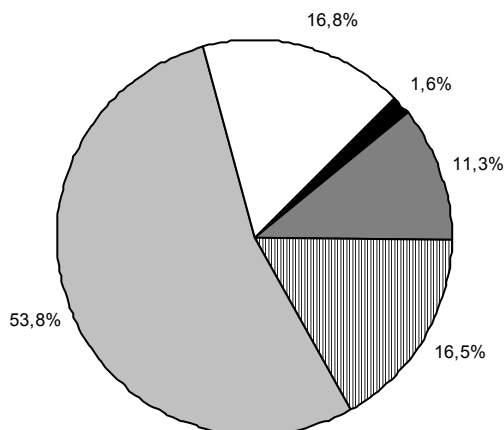


Рис. 1. Распределение прикрепленного населения по возрасту



Рис. 2. Причины частого обращения пациентов в СВП

стоящего исследования, проверку работы медицинского персонала СВП проводят также заведующий СВП, коллеги и даже пациенты. Радует тот факт, что 53% врачей из СВП имели заключение результатов проведенного ими клинического аудита — анализа своей работы и работы медицинского персонала из СВП, сделанные во время сбора данных по проекту повышения качества. Выявление недостатков в своей работе поможет определить основные причины и самим разработать мероприятия по улучшению качества деятельности СВП.

Выводы

1. В сельских врачебных пунктах работают в основном специалисты общей врачебной практики. Подготовленные врачи лучше оказывают помощь, реже направляют на консультацию к специалистам и стационарное лечение в центральную районную больницу.

2. Условия работы в сельских врачебных пунктах улучшились благодаря оснащению оборудованием, аппаратами, медикаментами и расходным материалом; проведению текущего и капитального ремонта; обучению медицинского персонала и увеличению заработной платы.

3. Обращаемость пациентов в сельские врачебные пункты увеличилась за счет улучшения информированности населения и патронажной работы медицинского персонала.

4. Возрос приоритет врачей общей практики в условиях сельского здравоохранения.

5. Медицинский персонал оценивает эффективность своей работы в рамках проекта повышения качества и разрабатывает мероприятия по улучшению качества своей деятельности в сельских врачебных пунктах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан № 182 от 21.05.1996 «О программе развития инфраструктуры села».

2. Указ Президента Республики Узбекистан № 2107 от 10.11.1998 «О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан».

3. Результаты самостоятельной оценки служб общественного здравоохранения в Республике Узбекистан // Технический отчет МЗ РУз и ВОЗ. — 2011.— С. 67.

4. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 80 от 23.03.09.— С. 169.

Поступила 07.10.11.

ASSESSMENT OF GENERAL PRACTITIONERS' ACTIVITIES IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

N. A. Narmukhamedova

Objective. Assessment of the general practitioners' activities in rural medical ambulances of the Republic of Uzbekistan was the objective of the analysis.

Materials and methods. Medical higher educational institutions lecturers studied the aspect in 100 rural medical ambulances of the Republic of Uzbekistan. The data were collected by the standardized questionnaire interviewing the questioned.

Results. Among those working in the rural ambulances 16% are young physicians having diplomas of general practitioner, 71% of physicians have been trained post-gradually by a 10-month program and 13% of physicians have no special education (mainly the physicians of the retire age). 63% of physicians are female and 37% are male. The mean age is 45 years. The basic education of physicians working in the rural ambulances is the following: 22% of them are therapists, 69% — pediatricians, 11% — other specialists. The rural ambulances activity improvement has been achieved thanks to providing with equipment, devices, medicines, consumables, and the rural ambulance medical staff training. At the same time the physicians working in the rural ambulances meet with a number of problems: irregular inspections and commissions, lack of computers necessary for preparing reports, lack of transport means capable to service a large territory.

Conclusion. The staff of rural ambulances consists mainly of general practitioners 1/8 of them being untrained. The trained physicians assist their patients better. They direct their patients to specialists to be consulted and to get an in-hospital treatment at the central district hospital rarer. The patients have been addressing the rural ambulances oftener thanks to the population informing and the public-health staff working improvement. The general practitioners priority among the rural medical workers has increased.

Key words: public health primary unit, rural ambulance, general practitioner, quality of medical assistance.

Адрес для корреспонденции:

Нармухамедова Назира Азизовна.

Ташкентская медицинская академия.

100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, 2; сл. тел. (8-371) 214-84-05.



А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, Е. А. ХОЛОДОВА, Н. С. КАБАК,
С. И. МАРЧУК

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ

Белорусский государственный медицинский университет

Представлен обзор современных экспериментальных и клинических исследований в области изучения генетических факторов, определяющих дифференцировку и функционирование клеток костной ткани (остеобласты и остеокласты), предопределяющих структуру, метаболизм коллагена, а также уровень минеральных веществ (соединения кальция и фосфора) в составе межклеточного вещества костной ткани; кодирующих молекул, обеспечивающих каскад регуляторных реакций. Важность изучения генетических факторов в развитии остеопороза обусловлена высокой наследственной детерминацией индивидуальной пиковой минеральной плотности кости (50—85%), в том числе в области позвонков — 56%, бедренной кости — 37—53%, костей запястья — 37—71%. Суммарный вклад средовых факторов в фенотипическую изменчивость минеральной плотности кости для позвонков составляет 23%, для бедренной кости — 13%, костей запястья — 2—22%.

Ключевые слова: остеопороз, гены, костная ткань, минеральная плотность кости, переломы.

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани. Эти изменения приводят к повышенной ломкости костей и риску возникновения патологических переломов [1, 2]. Данная патология костной ткани развивается в результате нарушения баланса между процессами костеобразования и резорбции. ОП является комплексным заболеванием с многочисленными генетическими и средовыми детерминантами, тесно взаимодействующими между собой [3].

В литературе описано более 150 генов, в той или иной степени связанных с фенотипом костной ткани человека, главным образом, с минеральной плотностью кости (МПК) [4, 5]. Все эти гены условно могут быть разделены на несколько категорий в соответствии с функциями молекул, которые они кодируют:

— гены, детерминирующие дифференцировку и функционирование клеток костной ткани (остеобласты и остеокласты);

— гены, предопределяющие структуру и метаболизм коллагена, уровень минеральных веществ (соединения кальция и фосфора) в составе межклеточного вещества костной ткани;

— гены, кодирующие молекулы, обеспечивающие каскад регуляторных реакций [6].

Гены, детерминирующие дифференцировку и функционирование клеток костной ткани. Центральное место в поддержании динамического равновесия между процессами новообразования костной ткани и ее резорбции в физиологических условиях занимают взаимодействия лиганда рецептора актива-

тора ядерного фактора κ B (RANKL) с соответствующим рецептором (RANK) или с рецептором-ловушкой — остеопротегерином (OPG) [7]. Перечисленные белки участвуют в каскаде реакций, активирующих остеокласты — клетки, которые осуществляют резорбцию костной ткани и являются продуктами 3 генов: *TNFRSF11B*, *TNFRSF11* и *TNFRSF11A*. Ряд исследователей доказали наличие взаимосвязи между этими генами и МПК [5, 8—10].

Лиганд рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL) — цитокин, который может связываться с одним из двух рецепторов:

— один из них входит в состав мембраны клетки (рецептор активатора ядерного фактора κ B — RANK) и кодируется геном *TNFRSF11A*;

— другой — OPG и кодируется геном *TNFRSF11B* (рис. 1) [7, 10].

RANKL, взаимодействуя с соответствующим мембранным рецептором, способствует дифференцировке моноцитов — клеток-предшественников остеокластов, стимулирует активность зрелых остеокластов и угнетает их апоптоз. Экспрессия RANKL регулируется гормонами (глюкокортикоиды, эстрогены, паратгормоны), витамином D, рядом цитокинов (трансформирующий β -фактор роста, α -фактором некроза опухоли, интерлейкинами — 1, 4, 6, 11 и 17, простагландином E_2) и различными мезенхимными транскрипционными факторами [7].

Эстрогены наиболее сильно угнетают RANKL-индуцированную дифференцировку остеокластов, а также стимулируют экспрессию OPG посредством активации эстрогенового рецептора α [11—16]. В то же время Y. Imai и соавт. в экспериментах на животных, не имеющих на остеокластах эстрогенового рецептора α , показали, что эстрогены напрямую регулируют продолжительность жизни зрелых остеокластов за счет экспрессии Fas-лиганда [17].

RANK и RANKL нокаутированные мыши (*tnfrsf11a*^{-/-}, *tnfrsf11b*^{-/-}), у которых выключены соответствующие гены, характеризуются выраженным остеопетрозом, вызванным полным отсутствием зрелых остеокластов, дефектами иммунной системы и другими врожденными аномалиями развития [18—20]. С. Sobacchi и соавт. выявили, что дифференцировка моноцитов, взятых от нокаутированных мышей с генами *tnfrsf11b*^{-/-} или у пациентов с аутосомнорецессивным остеопетрозом (носители мутации гена *TNFSF11*), нормально осуществляется в тех случаях, когда в культуру добавляется рекомбинантный RANKL [21]. Представленные данные подтверждают тот факт, что патологический фенотип формируется вследствие отсутствия RANKL, а не по причине аномального строения клеток-предшественников остеокластов. С другой стороны, у нокаутированных мышей с генотипом *tnfrsf11a*^{-/-}, у которых выключен ген, кодирующий рецептор фактора активатора ядерного фактора κ B (RANK), нарушение дифференцировки остеокластов не восстанавливалось после экзогенного введения RANKL.

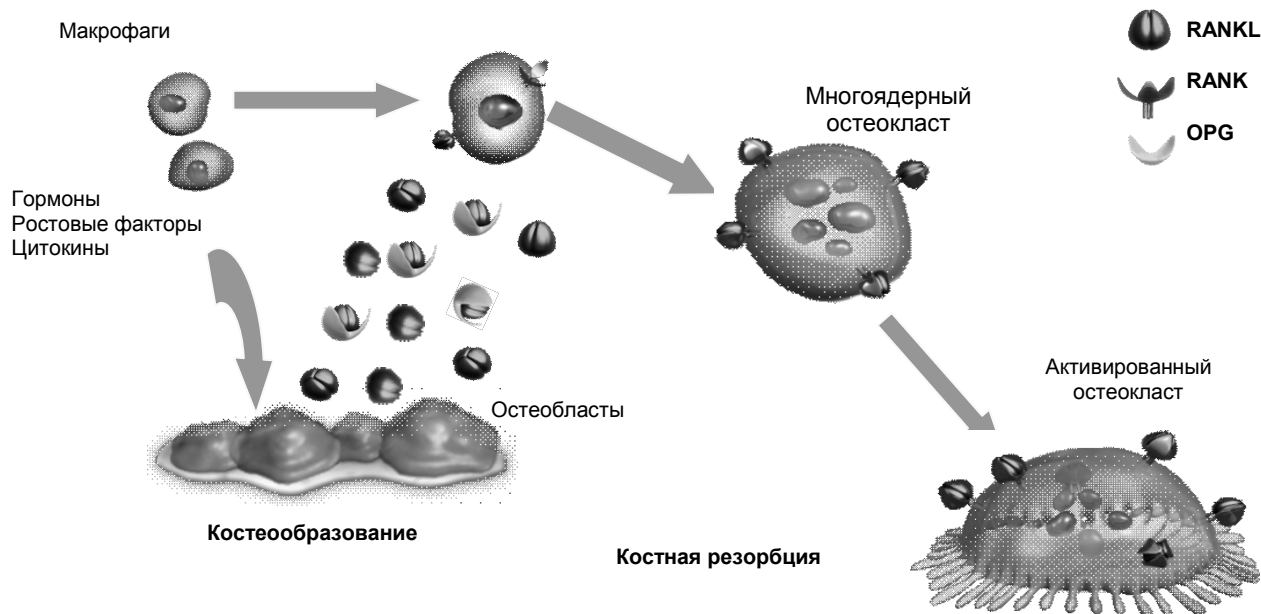


Рис. 1. Цитокины OPG/RANKL/RANK сигнального пути

U. Styrkarsdottir и соавт. проанализировали взаимосвязь между более 300 тыс. однонуклеотидных полиморфизмов в геноме жителей Исландии, Дании и Австралии, преимущественно женщин, и состояния МПК в области позвоночника и шейки бедра [8]. Авторы установили связь МПК в области позвоночника с однонуклеотидным полиморфизмом rs9594759 (полиморфизм расположен в хромосоме 13q14 на расстоянии 113 kb против хода транскрипции от гена, кодирующего RANKL). У носителей Т-аллеля другого полиморфизма rs9594738 в этой же хромосоме отмечается снижение МПК в области позвоночника на 0,17 стандартного отклонения. В цитируемой публикации приводятся также данные о взаимосвязи МПК с полиморфизмами генов OPG (локализуется в хромосоме 8q24) и рецептора эстрогена-1 (локализуется в хромосоме 6q25).

D. H. Xiong и соавт. выявили тесную взаимосвязь у жителей США между МПК в области шейки бедра и однонуклеотидными полиморфизмами -290C>T rs9525641 и rs3742257 гена, кодирующего RANKL [4]. Наличие еще одного полиморфизма этого гена, rs9594782, в 2,1 раза повышает риск наличия патологически низкой МПК в области шейки бедра у китайских мужчин [22].

У корейских женщин однонуклеотидные полиморфизмы rs12721445 и rs2277438 гена *TNFSF11* сочетаются с изменениями МПК только в тех случаях, когда выявляются одновременно с однонуклеотидным полиморфизмом *G1181C* гена OPG [23].

S. Mencej и соавт. на основании изучения когорты словацких женщин постменопаузального возраста установили, что однонуклеотидные полиморфизмы -290C>T (rs9525641), -643C>T (rs9533156) и 693G>C (rs9533155) в промоторной области гена *TNFSF11* имеют функциональное значение, детерминируя различную транскрипционную активность у лиц с разными гап-

типами [24, 25]. Гаплотип CCG характеризуется высокой транскрипционной активностью и имеет статистически значимую ассоциацию с низкой МПК в области позвоночника. Указанные однонуклеотидные полиморфизмы авторы данной статьи рассматривают как фактор риска развития постменопаузального ОП.

RANKL взаимодействует с рецептором активатора ядерного фактора κB (RANK) клеток-мишеней и активирует продукцию ряда сигнальных молекул, в результате чего активируются транскрипционные факторы. В свою очередь, эти транскрипционные факторы индуцируют экспрессию генов, определяющих дифференцировку остеокластов и регулирующих их функцию [7].

Ген, кодирующий RANK (*TNFRSF11A*), расположен в хромосоме 18q22. Мутации этого гена, нарушающие область сигнальной последовательности белка, приводят к нарушению процесса физиологической деградации сигнального пептида и активации RANK-опосредованного сигнального пути. Такие мутации имеют 3 фенотипических проявления [26].

— *Деформирующая остеодистрофия (болезнь Педжета)* — гетерогенное, аутомно-доминантное заболевание, проявляющееся деформациями костей, нарушением слуха и поражением зубов. При этом в гене RANK имеется tandemный повтор длиной 27 пар оснований (27-bp).

— *Распространенная скелетная гиперфосфатемия (expansile skeletal hyperphosphatasia)* — аутомно-доминантное заболевание, которое проявляется рано развивающейся тугоухостью, поражением зубов, болями в костях и транзиторной гиперкальциемией [27]. Два последних симптома обусловлены ускоренным метаболизмом костной ткани (преобладание процесса резорбции костной ткани). Мутация проявляется наличием tandemного повтора длиной 15 пар оснований [28].

— Семейный распространенный остеолит (familial expansile osteolysis) — аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся у детей дефектами слуха и остеолитом [29]. В ряде случаев регистрируются остеопения и аномалии зубов. Данная мутация гена RANK проявляется наличием tandemных повторов длиной 18 пар нуклеотидов. Исследования *in vitro* подтвердили, что гетерозиготные инсерционные мутации в 1-м экзоне гена *TNFRSF11A* (18 пар оснований при семейном остеолите и 15 пар оснований при скелетной гиперфосфатемии) вызывают активацию RANK-опосредованного NF-κB сигнального пути [30].

Кроме tandemных повторов, присутствие которых нарушает метаболизм костной ткани, в литературе описаны однонуклеотидные полиморфизмы гена *TNFRSF11A*, ассоциированные с изменением МПК. В частности, полиморфизм 575C>T связан с костной прочностью пяточной кости у корейских женщин постменопаузального возраста [31]. Тот же полиморфизм ассоциирован с МПК в области шейки бедра у мужчин китайской популяции [22], однако подобная связь не обнаружена у китайских женщин. Представленные данные свидетельствуют о существовании этнических различий в корреляции данного полиморфизма с МПК, определяемой в разных областях тела. J. Y. Choi и соавт. продемонстрировали этническое различие в распределении аллелей гена *TNFRSF11A* у представителей европеоидной расы и корейцев [31]. Аллель 575C встречалась у 51% представителей евразийской расы и у 33% корейцев. Аллель 421C выявлена у 40% представителей европеоидной расы, а у корейцев она не встречалась.

J. M. Koh и соавт. обнаружили, что 2 интронных полиморфизма — RANK+34863G>A и RANK+35928insdelC (полиморфизм впервые описан авторами статьи) — ассоциированы с МПК в области позвоночника и проксимального отдела бедра корейских женщин постменопаузального возраста [32].

По данным L. Paternoster и соавт., у жителей Великобритании наличие однонуклеотидного полиморфизма rs3018362 A/G, расположенного возле гена RANK, сильно ассоциировано со снижением минеральной плотности кортикальной кости [33]. Присутствие одного минорного аллеля (A) приводило к снижению МПК на 0,007 SD. Другие параметры компактного костного вещества при этом не изменялись.

OPG — член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, который является рецептором-ловушкой для RANKL [7, 10]. Этот цитокин подавляет дифференцировку остеокластов и резорбцию костной ткани, связываясь с лигандом рецептора активатора ядерного фактора κB и препятствуя его взаимодействию с соответствующим рецептором на клеточной поверхности клеток-предшественников остеокластов. У мышей в отсутствие OPG развивается тяжелый ОП, увеличивается количество остеокластов и прогрессирует кальциноз артерий [34, 35]. Результаты экспериментальных исследований на животных с дефицитом OPG продемонстрировали тот факт, что резорбция

костной ткани — непрерывный процесс, имеющий сложный механизм регуляции, который позволяет поддерживать прочность костной ткани.

Результаты клинических исследований лекарственного средства «Деносумаб» (моноклональные антитела к RANKL, имитирующие действие OPG) показали, что его применение предотвращает потери костной массы у женщин с постменопаузальным ОП [36].

У человека ген OPG (*TNFRSF11B*) расположен в 8-й хромосоме. Он является однокопийным геном и состоит из 5 экзонов протяженностью 29 пар оснований [35, 37].

Мутации гена OPG являются причиной изменения лигандсвязывающей способности этого белка и его инактивации. Названные мутации имеют следующие фенотипические проявления [26]. *Ювенильная болезнь Педжета* (juvenile Paget's disease, JPD) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание у детей раннего возраста, которое проявляется тяжелыми деформациями костей, переломами, расстройствами слуха и аномалиями зубов разной степени тяжести. Заболевание связано с мутацией гена OPG [38]. *Миссенс-мутация* (мутация, приводящая к образованию миссенс-кодона) в цистеиновых остатках гена предопределяет повреждение лигандсвязывающего домена и, как следствие, развитие тяжелых форм болезни [27]. При промежуточных по тяжести клинических формах заболевания регистрируется миссенс-мутация других остатков лигандсвязывающего домена, а также мутации в 5-м экзоне гена по типу инсерции (вставка нуклеотида) или делеции. При всех мутациях отмечена активация RANK-рецепторов, сопровождающаяся усилением остеокластогенеза и увеличением скорости разрушения костной ткани.

Литературные данные о повышении риска развития ОП у носителей однонуклеотидных полиморфизмов гена OPG, а также сведения о том, наличие каких конкретно полиморфизмов можно считать предикторами нарушения МПК, в настоящее время противоречивы.

В исследованиях, проведенных в Ирландии и Швеции, показано наличие ассоциации между 950 T→C однонуклеотидным полиморфизмом гена OPG с одной стороны и МПК, частотой остеопоротических переломов и биохимическими маркерами метаболизма костной ткани — с другой [39, 40].

H. Ohmori и соавт. не обнаружили статистически достоверной связи однонуклеотидных полиморфизмов гена OPG с ОП у японцев [41]. В то же время В. Arko и соавт. выявили отрицательную корреляцию между полиморфизмами G209A и T245G промоторной области этого гена и МПК в области позвоночника у словенских женщин постменопаузального возраста [42]. Авторы считают наличие гаплотипа 209GA/245TG фактором риска развития постменопаузального ОП. В исследовании В. L. Langdahl и соавт. выявлена высокая частота встречаемости A63G и T245G однонуклеотидных полиморфизмов гена OPG у пациентов с переломами позвоночника [43].

По данным J. Y. Choi и соавт., у женщин с генотипом 1181 CC гена OPG МПК в дистальном отделе

лучевой кости и в пяточной кости на 7—10% выше, чем у носителей генотипа GG [31]. I. S. Eun и соавт. продемонстрировали наличие ассоциации G1181C (rs2073618) полиморфизма, расположенного в 1-м экзоне OPG с МПК в области позвоночника у девочек с юношеским идиопатическим сколиозом [44].

J. B. Richards и соавт. выявили новый полиморфизм (rs4355801 A>G), расположенный в 3' нетранслируемой области гена, ассоциированный с МПК в области позвоночника и шейки бедра [5]. Носителями аллеля А, присутствие которого, по мнению авторов, является фактором риска развития ОП, были 79% обследованных.

По данным исследования, выполненного O. J. Park и соавт., гаплотип TG полиморфизмов T950C и G1181C гена OPG является генетическим маркером хронического периодонтита — заболевания, которое, как и ОП, сопровождается повышенной резорбцией костной ткани [45].

Гены, предопределяющие структуру и метаболизм коллагена и других компонентов межклеточного вещества. Основным компонентом межклеточного матрикса костной ткани является α_1 -цепь коллагена 1-го типа. Ген, кодирующий этот белок (COL1A1), расположен на 17-й хромосоме в области q21,3-22. В первом интроне гена существует сайт узнавания для транскрипционного фактора Sp1, в котором может происходить замена гуанина на тимин (1546G>T). Мутация сопровождается увеличением связывающей способности с соответствующим транскрипционным фактором, в результате чего увеличивается уровень транскрипции гена COL1A1. При ускорении синтеза продукта этого гена появляется дисбаланс между α_1 - и α_2 -цепями (в норме соотношение 2:1) в тройной спирали молекулы коллагена [46, 47]. Аллели с G-основанием в составе сайта Sp1 обозначаются как «S», с T-основанием — «s». Изменение количественного состава коллагена 1-го типа ведет к ухудшению «качества» костной ткани. Экспериментально доказано, что механическая прочность образцов кости у носителей s-аллелей ниже в сравнении с носителями S-аллелей [6].

Результаты мета-анализа клинических исследований подтвердили более высокую частоту переломов у гетерозиготных Ss-лиц, по сравнению с ss-гомозиготными пациентами (относительный риск составил 1,5 и 1,9 соответственно) [48]. Эти данные совпадают с результатами изучения австралийской когорты. У носителей ss-аллеля частота перелома шейки бедра на протяжении 5 лет наблюдения была в 2 раза выше независимо от МПК и возраста [46]. E. Dincel и соавт. установили, что в группе турецких женщин с переломами бедра чаще встречаются ss- и Ss-аллели, а в контрольной группе — SS-аллель [49]. Таким образом, полиморфизм гена COL1A1 преимущественно ассоциирован с качественными параметрами костной ткани и не сопровождается существенным изменением ее минеральной плотности.

Имеются единичные сообщения относительно ассоциации между патологией костной ткани и полиморфизмами генов, предопределяющих качественный и количественный состав межклеточного вещества кост-

ти. В частности, установлено, что в китайской популяции полиморфизмы кальций-чувствительного рецептора (Calcium sensing receptor — CaSR), проявляющиеся вариабельным числом цитозин-аденин тандемных повторов, статистически достоверно ассоциированы с МПК в области шейки бедра [50]. Наличие такой связи выявлено в отношении (CA)12 и (CA)18 аллелей. Известно, что CaSR является центральным фактором, участвующим в метаболизме кальция — основного неорганического компонента межклеточного матрикса, определяющего его механическую прочность.

В работе F. McGuigan и соавт. продемонстрированы наличие выраженной ассоциации между полиморфизмами гена остеокальцина и его уровнем в сыворотке крови, а также частотой травматических переломов костей [51].

Дисперсионный генетический анализ показал, что вклад изменчивости уровня специфической щелочной фосфатазы в определенную генетическую вариабельность МПК поясничного отдела позвоночника составляет 12%, а шейки бедренной кости — только 4%, что, по мнению авторов, свидетельствует об участии преимущественно различных систем генов и генотипов в детерминации вариабельности минеральной плотности и процессов обмена костной ткани [6].

Гены, кодирующие молекулы, обеспечивающие регуляцию метаболизма костной ткани. Возрастное снижение уровня эстрогенов у женщин является одной из наиболее значимых причин развития постменопаузального ОП [6]. Многочисленные исследования показали, что уровень эстрогенов имеет большое значение для достижения пика костной массы как у женщин, так и у мужчин [52—54].

Эстрогены — стероидные гормоны, играющие центральную роль в репродукции, а также оказывающие важные биологические эффекты на сердечно-сосудистую [1], скелетную [2] и центральную нервную системы [55]. К натуральным эстрогенам относятся эстрадиол (наиболее активный эстроген у женщин), эстрон и эстриол. Их эффект опосредуется через эстрогеновые рецепторы (estrogen receptor, ER), которые принадлежат суперсемейству нуклеарных рецепторов (рис. 2) [56].



Рис. 2. Активация эстрогенового рецептора: HSP-90 — протеин теплового шока 90 (heat-shock protein); LBD — лигандсвязывающий домен (ligand binding domain); NTD — аминоконцевой домен (aminoterminal domain); ERE — эстрогеновый ответный элемент (estrogen response element); DNA — ДНК (deoxyribonucleic acid)

В отсутствие эстрадиола рецепторы располагают в цитозоле, после их соединения с гормоном происходит миграция рецепторов в ядро, где они димеризуются, а димеры связываются со специфической последовательностью ДНК. Через комплекс ДНК/рецептор осуществляется транскрипция РНК с ДНК и синтез белков, изменяющих функцию клетки. Оба типа эстрогеновых рецепторов ($ER\alpha$ (ESR1) и $ER\beta$ 1 (ESR2)) присутствуют также в ядре клетки (рис. 3) [57, 58].

Рецепторы имеют ДНК-связывающий домен и могут функционировать как транскрипционные факторы, регулирующие продукцию белков. Кроме того, оба рецептора могут взаимодействовать с белком-активатором катаболитных оперонов и с Sp-1, в результате чего через коактиваторы (например, через PELP-1) ускоряется процесс транскрипции.

Эстрогеновый рецептор первого типа (ESR1) присутствует, главным образом, в компактном костном веществе (кортикальная пластинка) и играет ведущую роль в регуляции скорости метаболизма костной ткани и сохранении костной массы [58]. Ген *ESR1*, кодирующий этот рецептор, локализуется у человека в 6q25.1 хромосоме. Он состоит из 8 экзонов, разделенных сетью интронов, и имеет протяженность более 140 т.п.н. [59]. Высокий уровень экспрессии эстрогенового рецептора 2-го типа (ESR2) по сравнению с ESR1 выявляется в губчатом костном веществе. Исследования *in vitro* и на экспериментальных животных продемонстрировали, что механизм действия ESR2 на костную ткань отличается от механизма, характерного для ESR1. Однако у человека функция ESR2 до конца не известна. Ген *ESR2*, кодирующий эстрогеновый рецептор 2-го типа, локализуется в 14q23-24.1 хромосоме. Он состоит из 8 экзонов и имеет протяженность 40 т.п.н. [60].

Генетический скрининг гена *ESR1* выявил наличие ряда полиморфных сайтов. Наиболее распространенные из них — *PvuII* (T-397C) и *XbaI* (A351G, rs9340799) полиморфизмы длины фрагментов рестрикции (restriction fragment length polymorphisms, RFLPs; ПДРФ — полиморфизм длины рестриционных фрагментов — исчезновение в результате мутации сайта рестрикции для определенной рестриктазы — фермента, разделяющего ДНК на фрагменты) в 1-м интроне и варибельное число tandemных повторов (variable

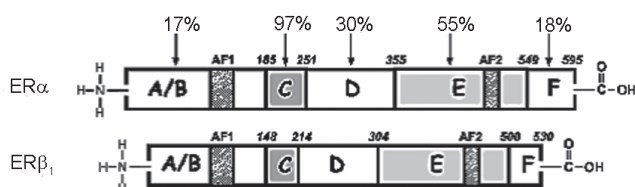


Рис. 3. Сравнение первичной структуры человеческого $ER\alpha$ и $ER\beta$: A/B — N-(амино)терминальный домен; C — ДНК-связывающий домен; D — соединяющий домен; E — лигандсвязывающий домен; F — C-терминальный домен. Цифры, указанные над схемой рецептора, означают число аминокислот: первая аминокислота считается с начала аминокислотного домена; степень сходства между соответствующими доменами 2 рецепторов указана в процентах

number of tandem repeats, VNTR — варибельное число tandemных повторов) в промотерной зоне гена [61]. *PvuII* полиморфизм (генотипы PP, Pp или pp genotype) вызван T/C транзицией (мутация, приводящая к замене пары нуклеотидов, при которой первоначально происходит замена одного пуринового основания на другое или одного пиримидинового основания на другое) в 1-м интроне на расстоянии примерно 0,4 т.п.н. от 2-го экзона (по ходу транскрипции). *XbaI* полиморфизм (генотипы XX, Xx или xx) находится на расстоянии 50 т.п.н. от сайта *PvuII* полиморфизма. Аллели P и X манифестируются отсутствием сайта рестрикции, напротив, аллели p и x детерминируют присутствие этого сайта [62].

Оба полиморфизма (*PvuII* и *XbaI*) лежат в интронной, нефункциональной области гена. Молекулярный механизм, при помощи которого они влияют на активность эстрогеновых рецепторов, до конца не ясен. Вероятно, наличие аллеля P может ускорять транскрипцию ESR1. Другое возможное объяснение молекулярного механизма — неравновесное сцепление (неслучайное распределение частот аллелей разных локусов; может быть обусловлено не только тесным генетическим сцеплением генов, но и наличием адаптивного преимущества конкретной комбинации аллелей, частота которой в результате возрастает в сравнении с ожидаемой согласно случайному распределению) с причинным полиморфизмом в гене *ER\alpha* или, что менее вероятно, в смежном гене [61]. J. B. van Meurs и соавт. предположили, что вариации гена *ESR1* сопровождаются различной экспрессией мРНК, которая ведет к неодинаковой восприимчивости к уровню циркулирующих эстрогенов (лигандрецептора) [63]. Это, в свою очередь, приводит к зависимой от генотипа вариации костной массы, скорости метаболизма костной ткани и высокого риска переломов.

Частота встречаемости генотипа *PvuII* полиморфизма у европейских женщин в постменопаузе составляет: PP-генотип — 18% (18%), Pp — 53% (52%), pp — 29% (30%) [52]. Аллели *XbaI* полиморфизмов у европейцев распределяются следующим образом: XX — 10%, Xx — 48%, xx — 42%, у постменопаузальных азиатских женщин: XX — 50%, Xx — 31%, xx — 64%.

Для интронных полиморфизмов характерно сильно выраженное неравновесное сцепление. Распределение *PvuII*—*XbaI* отличается у представителей разных популяций. У представителей европеоидной расы выявляется сходная частота встречаемости всех гаплотипов (5,7—13,3%), в азиатской популяции гаплотип Pх является самым часто встречающимся (21,5—26,5%), а гаплотип PХ — редким. В африканской популяции гаплотип рх выявляется реже, чем у белых женщин и азиаток, а гаплотип PХ, напротив, — наиболее частый. Во всех популяциях гаплотип рХ — самый редкий, или вообще не обнаруживается [63].

Сведения о взаимосвязи полиморфизмов генов, кодирующих эстрогеновые рецепторы, с МПК носят противоречивый характер.

По данным J. T. Ivanova и соавт., полиморфизмы *XbaI* и *PvuII* ассоциированы с низкими значениями МПК во всех обследованных областях [64]. Авторы

предлагают использовать эти полиморфизмы в качестве предиктора высокого риска развития ОП у женщин. В другом исследовании также отмечено, что у постменопаузальных женщин с генотипом PP и XX определялась низкая скорость ремоделирования костной ткани, и они были более восприимчивы к заместительной гормональной терапии [65]. В то же время у обладателей генотипа pp МПК в области позвоночника была на 6,4% ниже, чем у женщин с генотипом PP [66].

Противоположные данные получены К. Нап и соавт. в популяции корейских женщин [67]. Авторы не наблюдали ассоциации между полиморфизмами генов эстрогеновых рецепторов и МПК или ускоренным метаболизмом костной ткани. С. L. Wang и соавт. выявили статистически значимую связь между полиморфизмом *PvuII* и МПК только в области шейки бедра [68]. Не было обнаружено ассоциации между полиморфизмом *XbaI* и МПК осевого скелета.

В исследовании S. Jurada и соавт., проведенном в когорте словенских женщин постменопаузального возраста, выявлена связь мутации в 85-м кодоне гена *ESR1* (CCC—CCG; P325P) с изменениями МПК [69]. У женщин с генотипом GG среднее значение МПК в области шейки бедра было достоверно ниже, чем у женщин с генотипом CC (наиболее распространенный генотип).

Отдельно следует отметить исследование, проведенное J. P. Ioannidis и соавт., в ходе которого проанализированы данные полиморфизма длины фрагментов рестрикции *XbaI* у 18 917 пациентов из 8 европейских стран [70]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм *ESR1* гена не был ассоциирован с низкой МПК, однако наличие данной мутации детерминировало высокий риск возникновения переломов.

Распределение аллелей с различным числом tandemных повторов у представителей европейской и азиатской популяций отличается незначительно (основной пик приходится на 14-й и 15-й повторы соответственно). Среднее число tandemных повторов не ассоциировано с уровнем биохимических маркеров скорости метаболизма костной ткани [71]. В то же время доказано наличие связи между полиморфизмом tandemных повторов в промоторной области гена эстрогенового рецептора и костной массой, а также увеличением риска остеопоротических переломов у жителей Японии, США и в ряде европейских популяций [72].

B. L. Langdahl и соавт. обнаружили, что у жителей Дании среднее число tandemных повторов у пациентов с ОП ниже, чем в контрольной группе ($17,3 \pm 2,8$ и $18,6 \pm 2,8$ соответственно) [71]. Авторы также установили, что вероятность патологического перелома, обусловленного ОП, у лиц с 11—18 повторами повышается в 2,64 раза. Также выявлено, что МПК в области позвоночника у пациентов с низким средним значением tandemных повторов снижена в большей степени, чем у лиц с высоким средним значением tandemных повторов.

Влияние однонуклеотидных полиморфизмов эстрогеновых рецепторов на МПК достоверно не доказано.

По данным J. Y. Choi и соавт., отсутствует связь 1335 G>C и 2142 G>A однонуклеотидных полиморфизмов гена и МПК *ESR1* [31]. Аналогичные результаты получены S. Hoshino и соавт., изучавшими состояние и наличие возможной связи МПК в области позвоночника у японских женщин постменопаузального возраста с генотипом 1335 C>G гена *ESR1* [73]. Вместе с тем B. Ongphiphadhanakul и соавт. сообщили, что у тайских женщин с аллелем 2142A гена *ESR1* регистрируется статистически значимое снижение МПК как в области позвоночника, так и шейки бедра [74].

Рецептор витамина D (VDR) относится к суперсемейству стероидных рецепторов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен и ряд других важных биологических функций (иммуномодулирующее действие, рост и дифференцировка клеток) [75]. Известно, что VDR относится к ядерным рецепторам и регулирует активность многих генов путем связывания со специфическими последовательностями кДНК в их промоторных областях. Вариации в экспрессии и функции гена VDR могут обуславливать существенные различия в функциональной активности генов-мишеней, на которые воздействует продукт этого гена.

Ген, кодирующий VDR, расположен в сегментах q13-14 хромосомы 12 и состоит из 60 тыс. пар нуклеотидов. В его структуру входят 8 кодирующих и 3 альтернативных 5'-некодирующих экзонов. Ген содержит 4 полиморфные области. N. A. Morrison и соавт. выявили 3 полиморфизма длины рестрикционных фрагментов в 3' области гена VDR, расположенных между экзонном 8 и 9, которые выявляются при помощи рестриктаз *BsmI*, *ApaI* и *TaqI* [76]. Имеются данные о наличии взаимосвязанной передачи генов (сцепление) аллеля В (полиморфизма *BsmI*) и аллеля t *TaqI* полиморфизма. Установлена ассоциация между определенными аллелями гена VDR и рядом многофакторных заболеваний, в частности, с сахарным диабетом 1-го типа [77, 78] и ОП.

С помощью близнецового метода и в популяционных исследованиях показано, что наличие этих полиморфизмов ассоциировано с уровнем остеобластспецифического белка остеокальцина и костной массой. Результаты мета-анализа G. S. Cooreg и соавт. свидетельствуют о том, что существует ассоциация между полиморфизмом гена VDR и МПК [79]. Различия между генотипами колебались в пределах 0,15—0,20 Z-критерия. Однако при исследовании родственников пациентов описанная ассоциация не подтвердилась [80]. Выявленная связь между гаплотипами *BsmI*—*ApaI*—*TaqI* гена VDR и остеопоротическими переломами подтверждена в исследовании A. G. Uitterlinden и соавт. [81], в других работах такая связь отсутствовала [82]. Y. Funakoshi и соавт. обнаружили отрицательную корреляционную связь между генотипом Tt и МПК лучевой кости у японских женщин 22—44 лет [83]. Наличие T-аллеля (полиморфизм *TaqI* VDR-гена) у польских женщин постменопаузального возраста, по данным A. Seremak-Mrozikiewicz и соавт., может рассматриваться в качестве предиктора высокого риска развития ОП, в то время как аллель A (полиморфизм *ApaI* гена VDR) не связана с ОП [84].

Четвертая полиморфная область гена *VDR* локализуется в стартовом кодоне и выявляется с помощью рестриктазы *FokI*. Этот полиморфизм (*FokI* (3663T>C)) проявляется заменой тимина на цитозин (ATG>ACG) в первом из двух сайтов инициации трансляции, что приводит к синтезу укороченного на три аминокислоты белка (трансляция начинается со 2-го сайта инициации, лежащего на 3 кодона ниже), активность которого в 17 раз выше, чем у удлиненного варианта [71]. Аллель, детерминирующая синтез *VDR* (427 аминокислот), обозначается как *f*, аллель более короткого варианта рецептора (424 аминокислоты) — как *F*-аллель. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что у женщин с генотипом *ff* на 12,8% чаще встречаются низкие значения МПК, чем у женщин с генотипом *FF* [85—87].

Таким образом, в настоящее время общепринята концепция, согласно которой ОП рассматривается в качестве многофакторного заболевания, генетическая составляющая которого формируется за счет взаимодействия различных генов и вносит значимый вклад в формирование костной патологии. В связи с этим является целесообразным проведение научных исследований по выявлению генетических предикторов патологии костной ткани у пациентов как с первичными, так и вторичными формами ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis J. A. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level.*— United Kingdom, 2007.
2. Холодова Е. А., Шепелькевич А. П., Забаровская З. В. *Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей.*— Минск, 2006.
3. Ferrari S. *Osteoporosis: a complex disorder of aging with multiple genetic and environmental determinants.* In A. Simopoulos (ed.). *Nutrition and fitness: mental health, aging, and the implementation of a healthy diet and physical activity lifestyle.*— Basel, 2005.— P. 35—51.
4. Xiong D. H., Shen H., Zhao L. J., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 2006.— Vol. 11, № 21.— P. 1678—1695.
5. Richards J. B., Rivadeneira F., Inouye M., et al. // *Lancet.*— 2008.— Vol. 371.— P. 1505—1512.
6. Ferrari S. // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.*— 2008.— Vol. 22, № 5.— P. 723—735.
7. Kearns A. E., Khosla S., Kostenuik P. J. // *Endocrine Reviews.*— 2008.— Vol. 2, № 29.— P. 155—192.
8. Styrkarsdottir U., Halldorsson B. V., Gretarsdottir S., et al. // *Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 22, № 358.— P. 2355—2365.
9. Styrkarsdottir U., Halldorsson B. V., Gretarsdottir S., et al. // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 15—17.
10. Шепелькевич А. П., Холодова Е. А., Жуковская О. В. // *Мед. новости.*— 2009.— Vol. 12.— С. 4—9.
11. Aubin J. E., Bonnelye E. // *Osteoporosis Int.*— 2000.— Vol. 11.— P. 905—913.
12. Eghbali-Fatourehchi G. // *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 111.— P. 1221—1230.
13. Khosia S., Melton L. J., Riggs B. L. // *J. Clin. Endocr. Metab.*— 2002.— Vol. 87.— P. 1443—1450.
14. Liang L., Yu J. F., Wang Y., Ding Y. // *J. Periodontol.*— 2008.— Vol. 79, № 9.— P. 1745—1751.
15. Saika M., Inoue D., Kido S., Matsumoto T. // *Endocrinology.*— 2001.— Vol. 142.— P. 2205—2212.
16. Shevde N. K., Bendixen A. C., Dienger K. M., Pike J. W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2000.— Vol. 97.— P. 7828—7834.
17. Imai Y., Youn M. Y., Kondoh S., et al. // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2009.— Vol. 1173 (Suppl. 1).— P. E31—39.
18. Dougall W. C., Glaccum M., Charrier K., et al. // *Genes Dev.*— 1999.— Vol. 13.— P. 2412—2414.
19. Kim N., Odgren P. R., Kim D. K., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2000.— Vol. 97.— P. 10905—10910.
20. Yoshida Y. Y., Sarosi H., Tan I., et al. // *Nature.*— 1999.— Vol. 397.— P. 315—323.
21. Sobacchi C., Frattini A., Guerrini M. M., et al. // *Nat. Genet.*— 2007.— Vol. 39.— P. 960—962.
22. Hsu Y. H., Niu T., Terwedow H. A., et al. // *Hum. Genet.*— 2006.— Vol. 118.— P. 568—577.
23. Kim J. G., Kim J. H., Kim J. Y., et al. // *Menopause.*— 2007.— Vol. 14.— P. 913—918.
24. Mencej S., Prezelj J., Kocijancic A., et al. // *Maturitas.*— 2006.— Vol. 55.— P. 219—226.
25. Mencej S., Albagha O. M., Prezelj J., et al. // *J. Mol. Endocrinol.*— 2008.— Vol. 40, № 6.— P. 273—279.
26. Vega D., Maalouf N. M., Sakhaee K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 92, № 12.— P. 4514—4521.
27. Whyte M. P., Mills B. G., Reinus W. R., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 2000.— Vol. 15.— P. 2330—23449.
28. Whyte M. P., Hughes A. E. // *J. Bone Miner. Res.*— 2002.— Vol. 17.— P. 26—29.
29. Whyte M. P., Reinus W. R., Podgornik M. N., Mills B. G. // *Medicine (Baltimore).*— 2002.— Vol. 81.— P. 101—121.
30. Hughes A. E., Ralston S. H., Marken J., et al. // *Nat. Genet.*— 2000.— Vol. 24.— P. 45—48.
31. Choi J. Y., Shin A., Park S. K., et al. // *Calcif. Tissue. Int.*— 2005.— Vol. 77, № 3.— P. 152—159.
32. Koh J. M., Park B. L., Kim D. J., et al. // *Osteoporos. Int.*— 2007.— Vol. 18.— P. 323—331.
33. Paternoster L., Ohlsson C., Sayers A., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2010.— Vol. 95, № 8.— P. 3940—3948.
34. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C. R., et al. // *Genes Dev.*— 1998.— Vol. 12.— P. 1260—1268.
35. Mizuno A., Murakami A., Nakagawa N., et al. // *Gene.*— 1998.— Vol. 215.— P. 339—343.
36. Pageau S. C. // *MAbs.*— 2009.— Vol. 3, № 1.— P. 210—215.
37. Morinaga T., Nakagawa N., Yasuda H., et al. // *Eur. J. Biochem.*— 1998.— Vol. 254.— P. 685—691.
38. Whyte M. P., Obrecht S. E., Finnegan P. M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347.— P. 175—184.
39. Brandstrom H., Gerdhem P., Stiger F., et al. // *Calcif. Tissue. Int.*— 2004.— Vol. 74.— P. 18—24.
40. Wynne F., Drummond F., O'Sullivan K., et al. // *Calcif. Tissue. Int.*— 2002.— Vol. 71.— P. 26—35.
41. Ohmori H., Makita Y., Funamizu M., et al. // *J. Hum. Genet.*— 2002.— Vol. 47.— P. 400—406.
42. Arko B., Prezelj J., Komel R., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87.— P. 4080—4084.
43. Langdahl B. L., Carstens M., Stenkaer L., Eriksen E. F. // *J. Bone Miner. Res.*— 2002.— Vol. 17.— P. 1245—1255.
44. Eun I. S., Park W. W., Suh K. T., et al. // *Eur. Spine J.*— 2009.— Vol. 18, № 12.— P. 1936—1940.
45. Park O. J., Shin S. Y., Choi Y., et al. // *Oral Diseases.*— 2008.— Vol. 14, № 5.— P. 440—444.
46. Mann V., Hobson E. E., Li B., et al. // *J. Clin. Investigation.*— 2001.— Vol. 107, № 7.— P. 899—907.
47. Ralston S. H. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*— 2002.— Vol. 87, № 6.— P. 2460—2466.
48. Uitterlinden A. G., Burger H., Huang Q., et al. // *N. Engl. J. Medicine.*— 1998.— Vol. 338, № 15.— P. 1016—1021.
49. Dincel E., Sepici-Dincel A., Sepici V., et al. // *Clinics.*— 2008.— Vol. 63, № 5.— P. 645—650.
50. Wang Y. B., Guo J. J., Liu Y. J., et al. // *Yi Chuan Xue Bao.*— 2006.— Vol. 33, № 10.— P. 870—880.
51. McGuigan F., Kumar J., Ivaska K. K., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 2010.— Vol. 25, № 6.— P. 1392—1399.
52. Rizzoli R., Bonjour J.-P., Ferrari S. L. // *J. Molec. Endocrinol.*— 2001.— Vol. 26.— P. 79—94.
53. Riggs B. L., Khosla S., Melton L. J. // *J. Bone Mineral Research.*— 1998.— Vol. 13.— P. 763—773.

54. Amin S., Zhang Y., Sawin C. T., et al. // *Ann. Internal Medicine.*— 2000.— Vol. 133, № 12.— P. 951—963.
55. Riggs B. L., Khosla S., Melton L. J. // *Endocr. Rev.*— 2002.— Vol. 23, № 3.— P. 279—302.
56. Fliss A. E., Benzeno S., Rao J., Caplan A. J. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*— 2000.— Vol. 72, № 5.— P. 223—230.
57. Moore J. T., McKee D. D., Slentz-Kesler K., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1998.— Vol. 247, № 1.— P. 75—78.
58. Bord S., Horner A., Beavan S., Compston J. // *Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86, № 5.— P. 2309—2314.
59. Greene G. L., Gilna P., Waterfield M., et al. // *Science.*— 1986.— Vol. 231.— P. 1150—1154.
60. Kuiper G. G., Gustafsson J. A. // *FEBS Lett.*— 1997.— Vol. 410.— P. 87—90.
61. Gennari L., Merlotti D., De Paola V., et al. // *Am. J. Epidemiology.*— 2005.— Vol. 161, № 4.— P. 307—320.
62. Lu Z. M., Wang Z. E., Liu Y. Q., et al. // *Croat. Med. J.*— 2009.— Vol. 50, № 2.— P. 117—123.
63. van Meurs J. B., Schuit S. C., Weel A. E., et al. // *Human Molecular Genetics.*— 2003.— Vol. 12.— P. 1745—1754.
64. Ivanova J. T., Doukova P. B., Boyanov M. A., Popivanov P. R. // *Hormones.*— 2007.— Vol. 1, № 6.— P. 36—43.
65. Rapuri P. B., Gallagher J. C., Knezetic J. A., Haynatzka V. // *Maturitas.*— 2006.— Vol. 53, № 4.— P. 371—379.
66. Willing M., Sowers M., Aron D., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 1998.— Vol. 13.— P. 695—705.
67. Han K., Choi J., Moon I., et al. // *Osteoporos. Int.*— 1999.— Vol. 9, № 4.— P. 290—295.
68. Wang C. L., Tang X. Y., Chen W. Q., et al. // *Osteoporos. Int.*— 2007.— Vol. 18, № 3.— P. 295—305.
69. Jurada S., Marc J., Prezelj J., et al. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*— 2001.— Vol. 78, № 1.— P. 15—20.
70. Ioannidis J. P., Ralston S. H., Bennett S. T., et al. // *JAMA.*— 2004.— Vol. 292, № 17.— P. 2105—2114.
71. Langdahl B. L., Lokke E., Carstens M., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 2000.— Vol. 15, № 11.— P. 2222—2230.
72. Becherini L., Gennari L., Masi L., et al. // *Hum. Mol. Genet.*— 2000.— Vol. 9.— P. 2043—2050.
73. Hoshino S., Hosoi T., Miyao M., et al. // *J. Bone Miner. Metab.*— 2000.— Vol. 18.— P. 153—157.
74. Ongphiphadhanakul B., Chanprasertyotin S., Payattikul P., et al. // *Osteoporosis Int.*— 2001.— Vol. 12.— P. 1015—1019.
75. Шепелькевич А. П., Васильева Н. А., Баранова О. В. // *Здравоохранение.*— 2008.— Vol. 12.— С. 58—64.
76. Morrison N. A., Qi J. C., Tokita A., et al. // *Nature.*— 1994.— Vol. 367.— P. 284—287.
77. McDermott M. F., Ramachandran A., Ogunkolade B. W., et al. // *Diabetologia.*— 1997.— Vol. 40.— P. 971—975.
78. Pani M. A., Knapp M., Donner H., et al. // *Diabetes.*— 2000.— Vol. 49.— P. 504—507.
79. Cooper G. S., Umbach D. M. // *J. Bone Miner. Res.*— 1996.— Vol. 11.— P. 1841—1849.
80. Lindpaintner K., Kiel D. P. // *Calcif. Tissue Int.*— 2000.— Vol. 67.— P. 434—439.
81. Uitterlinden A. G., Weel A. E., Burger H., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 2001.— Vol. 16.— P. 379—385.
82. Ensrud K. E., Stone K., Cauley J. A., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 1999.— Vol. 14.— P. 1637—1645.
83. Funakoshi Y., Omori H., Katoh T. // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*— 2010.— Vol. 56, № 1.— P. 27—33.
84. Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Mrozikiewicz P. M., et al. // *Neuro Endocrinol. Lett.*— 2009.— Vol. 30, № 4.— P. 540—546.
85. Efstathiadou Z., Kranas V., Ioannidis J. P., et al. // *Osteoporos. Int.*— 2001.— Vol. 12, № 4.— P. 326—331.
86. Gross C., Eccleshall T. R., Malloy P. J., et al. // *J. Bone Miner. Res.*— 1996.— Vol. 11.— P. 1850—1855.
87. Lucotte G., Mercier G., Burckel A. // *Clin. Genet.*— 1999.— Vol. 56, № 3.— P. 221—224.

Поступила 10.10.11.

GENETIC PREDICTORS OF BONE MINERAL DENSITY

A. P. Shepelkevich, E. A. Kholodova, N. S. Kabak, S. I. Martchuk

The article presents an overview of current experimental and clinical research of genetic factors determining the differentiation and function of bone cells (osteoblasts and osteoclasts) which predetermine the collagen structure and metabolism as well as the mineral components (calcium and phosphorus compounds) levels in the intercellular substance of bone tissue; of the encoding molecules providing the regulatory reactions cascade. The importance of studying genetic factors of osteoporosis is caused by the high genetic determination of the individual peak bone mineral density (50—85%) including the spine values — by 56%, the femur ones — by 37—53%, the wrist values — by 37—71%. The total environmental factors contribution to the phenotypic variability for the vertebral bone mineral density is 23%, for the femur one — 13%, for the wrist density — 2—22%.

Key words: osteoporosis, genes, bone tissue, bone mineral density, fractures.

Адрес для корреспонденции:

Шепелькевич Алла Петровна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сп. тел. (8-017) 292-04-87.

А. Ф. ЛЕМЕШЕВ

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Белорусский государственный медицинский университет,
32-я городская клиническая поликлиника Минска

Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких позволяет осуществлять частичный контроль над течением болезни, однако нередко вызывает затруднения. До появления признаков необратимой и нарастающей бронхиальной обструкции нет ни одного специфического (обязательного) симптома, присущего данному заболеванию. Основное внимание уделено амбулаторной диагностике, поскольку участковый врач — центральная фигура в распозна-

вании хронической обструктивной болезни легких на ранних стадиях.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, объективное исследование, инструментальная диагностика, критерии диагноза, осложнения и исходы.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — экологически обусловленное, прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы с формированием эмфиземы легких, которое характеризуется вначале частично обратимой, а затем необратимой бронхиальной обструкцией и нарастающей хронической дыхательной недостаточностью [1].

Основным документом по ХОБЛ считается GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Мировая инициатива по ХОБЛ). В редакции 2010 г. определение этого заболевания звучит несколько иначе. ХОБЛ — это болезнь, которую можно предупредить и лечить. Особенности ХОБЛ являются существенные внелегочные проявления, которые вносят заметный вклад у отдельных пациентов. Легочный компонент заболевания характеризуется ограничением воздушного потока, который лишь частично обратим. Ограничения воздушного потока (бронхиальная обструкция), как правило, прогрессируют и обусловлены воспалительным процессом в дыхательных путях (преимущественно дистальные) при воздействии раздражающих частиц или газов [2].

Между двумя приведенными определениями существенных различий нет. В определении GOLD прослеживается некоторый профилактический и терапевтический оптимизм, а также подчеркивается роль внелегочных проявлений, которые у ряда больных обуславливают прогноз заболевания.

Определение термина ХОБЛ (COPD — chronic obstructive pulmonary disease), приведенное выше, содержит логическую и методическую неточность. ХОБЛ изначально постулируется как сочетание двух заболеваний: 99% больных с хроническим обструктивным бронхитом и 1% лиц с первичной эмфиземой легких [3]. Правда, пациенты с первичной эмфиземой легких со временем патогенетически и клинически сближаются с основной группой больных с обструктивным бронхитом. Заметим, что ХОБЛ не бывает без эмфиземы легких. У большинства пациентов эмфизема возникает вторично, и лишь у минимального числа больных она первична (обусловлена наследственно). В любом случае ХОБЛ не бывает без существования эмфиземы легких [1].

Эпидемиология. Термин ХОБЛ долго не мог найти свою нишу в клинической медицине. Все началось с того, что английские врачи после Второй мировой войны обратили внимание на увеличение числа больных с хроническим бронхитом и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В 1964 г. в Минске официально был принят термин «хроническая пневмония». После этого почти 30 лет бытовала поговорка: «То, что русские врачи называют хронической пневмонией, английские коллеги именуют хроническим бронхитом, а американские — эмфиземой легких». До сих пор сравнение заболеваемости в различных странах затруднено из-за использования различных терминов: «обструктивный бронхит», «эмфизема», «ХОБЛ».

Свою лепту в терминологический хаос внесло американское торакальное общество в 1994 г., которое предложило выделить группу болезней с нарастающей бронхиальной обструкцией и назвало это сборное понятие ХОБЛ. К ХОБЛ были отнесены хронический обструктивный бронхит, первичная эмфизема легких, бронхиальная астма тяжелого течения, облитерирующий бронхиолит, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь.

Лишь с 2001 г. ХОБЛ обрела статус самостоятельного заболевания, когда была принята первая редакция GOLD.

По данным ВОЗ, распространенность ХОБЛ составляет 9 случаев на 1000 населения среди мужчин и 7 случаев на 1000 населения у женщин. Частота ХОБЛ максимальна в странах с очень высоким уровнем табакокурения: 80—100 случаев на 1000 населения.

ХОБЛ как причина смертности занимает 4-е место в мире среди людей старше 45 лет. По мнению экспертов ВОЗ, она входит в тройку заболеваний (после сахарного диабета и бронхиальной астмы), при которых распространенность и смертность продолжают возрастать [4]. Значимость ХОБЛ как нозологической формы подчеркивается изданием специализированного журнала на английском языке (COPD) и обновляющимися рекомендациями ВОЗ. На основе этих рекомендаций многие страны, в том числе Республика Беларусь, разработали национальные соглашения по диагностике, лечению и профилактике данного заболевания [5].

Этиология. Согласно рекомендациям GOLD выделены следующие факторы риска развития ХОБЛ: активное и пассивное курение; воздействие производственной пыли и химикатов; загрязнение воздуха помещений продуктами сгорания во время приготовления пищи; вдыхание воздушных поллютантов внешней среды. Главным генетическим фактором является выраженный дефицит α_1 -антитрипсина. Иногда на его фоне действуют иные генетические особенности.

Дополнительными факторами риска считаются любые отрицательные воздействия на развитие легких в гестационный период и в детском возрасте (недоношенность, респираторные инфекции и др.).

Курение, как основной этиологический фактор риска, не может объяснить общеизвестный факт — число курящих в западной Европе и Северной Америке уменьшается, а количество пациентов с ХОБЛ увеличивается. Безусловно, курение является фактором риска развития данного заболевания. Но приведенная выше точка зрения представляется несколько упрощенной. Возможно, вклад в развитие болезни отдельных факторов риска различен и более разнообразен. Тем не менее существует совместное воздействие известных и предполагаемых факторов (эффект суммации) [2].

Патогенез. В основе нарушений бронхиальной проходимости лежат следующие механизмы: сокращение гладких мышц бронхов; воспалительное набухание слизистой оболочки бронхов; скопление в просвете густого секрета; фиброз стенок мелких бронхов и бронхиол с развитием облитерации; деструкция эластического каркаса легких (эмфизема) с утратой эластической тяги, которая поддерживает достаточный просвет бронхов и бронхиол.

Первые 3 механизма составляют обратимый компонент бронхиальной обструкции. Фиброз, облитерация бронхиол и эмфизема являются необратимыми процессами, удельный вес которых нарастает по мере прогрессирования болезни. Необратимостью бронхи-

альной обструкции условно считается ситуация, когда после 3 мес адекватной терапии у пациента не происходит улучшение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) [1, 3].

ХОБЛ почти всегда (за исключением первичной эмфиземы) начинается как хронический необструктивный бронхит, который длится годами и даже десятилетиями. Затем пациентов делят на 2 группы. Эта метаморфоза в развитии простого бронхита объясняется включением аутоиммунных механизмов, после чего у некоторых больных появляются черты системного процесса [8, 9]. У 1-й группы пациентов (около 85%) сохраняются черты необструктивного (простой) бронхита. Примерно в 15% случаев заболевание трансформируется и начинают развиваться механизмы необратимой бронхиальной обструкции. С этого момента такие больные переходят в категорию ХОБЛ [10]. Их образно называют «цианотичными кашлюнами» (blue bloaters). Гораздо реже (0,5—1%) ХОБЛ начинается как первичное заболевание, связанное с наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина. Долгие годы такие пациенты не имеют цианоза, но страдают одышкой — «розовые одышечники» (pink puffers). Дефицит α_1 -антитрипсина относится к аутосомным рецессивным заболеваниям.

Классификация ХОБЛ по степени тяжести заболевания (GOLD, 2010) представлена в табл. 1 [2]. Стадия 0, предложенная экспертами GOLD еще в 2001 г. как предболезнь, отменена в 2006 г., поскольку не имела диагностических критериев и диагностической перспективы.

Ведущим инструментальным параметром в определении тяжести ХОБЛ является ОФВ₁ как простой и хорошо воспроизводимый показатель. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) менее точно указывает на выраженность бронхообструкции, поскольку дает завышенные результаты у больных со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и при сочетании с рестриктивной патологией легких [11].

Помимо степени тяжести в диагнозе отражается фаза (ремиссия или обострение), характер мокроты (гнойная или слизисто-серозная). Формирование диагноза заканчивается указанием на осложнения.

Основными осложнениями ХОБЛ являются:

- 1) дыхательная недостаточность, определяемая клинически и подтверждаемая исследованием функции внешнего дыхания (ФВД) и газового состава крови;
- 2) хроническое легочное сердце;
- 3) рецидивирующая тромбоэмболия ветвей легочной артерии в результате нарушения реологических свойств крови (вторичный эритроцитоз);
- 4) сердечная недостаточность;
- 5) респираторные инфекции (пневмонии).

Эмфизема при ХОБЛ, начиная со II стадии, является обязательным компонентом болезни, а не осложнением. Тем не менее она традиционно указывается в диагнозе перед осложнениями, чтобы подчеркнуть роль этого процесса.

Клинические проявления. Симптоматика зависит от стадии болезни [1—3]. Самым ранним симптомом, появляющимся примерно к 40 годам, служит так называемый привычный кашель. Как правило, кашлю предшествует длительный латентный период активного курения на протяжении 20 и более лет. Ретроспективный анализ показывает, что корни болезни уходят в молодой возраст, когда появляется небольшой кашель со скудной слизистой мокротой. Для большинства курильщиков это не является поводом для беспокойства, поскольку расценивается как естественная реакция. С годами кашель становится более постоянным со значительным усилением во время простудных заболеваний. Во время простуды мокрота приобретает гнойный характер, отмечается потливость и субфебрилитет как проявления интоксикации, небольшая экспираторная одышка. Число подобных эпизодов в году понемногу увеличивается. Вне обострения мокрота имеет слизистый характер, одышка отсутствует.

Начиная со II стадии, кашель становится постоянным в виде покашливания в течение дня. Ночной кашель встречается редко, поэтому у пациентов с ночным кашлем следует искать другие причины данного симптома. Следует отметить, что диагностика ХОБЛ I—II стадии — это заслуга врача, его знаний и мышления. Разумеется, диагноз не может основываться исключительно на кашле и требует исследования ФВД, зачастую с проведением фармакологических проб и рентгенологических исследований [6].

Таблица 1

Классификация ХОБЛ по степени тяжести заболевания (GOLD, 2010)

ХОБЛ	Основные клинические признаки	Функциональные показатели
I стадия (легкая степень тяжести)	Непостоянный кашель. Одышка лишь при тяжелой физической нагрузке или ее отсутствие	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <70% ОФВ ₁ >80% от должной величины
II стадия (средняя степень тяжести)	Продуктивный хронический кашель, наиболее выраженный утром с относительно скудной мокротой. Одышка при физической нагрузке	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <70% ОФВ ₁ 50—80%
III стадия (тяжелая степень тяжести)	Продуктивный постоянный кашель. Одышка в покое. Цианоз. Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <70% ОФВ 30—50%
IV стадия (крайне тяжелая степень тяжести)	Продуктивный постоянный кашель. Одышка в покое. Цианоз. Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры. Дыхательная недостаточность, легочное сердце	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <70% ОФВ ₁ <30% или 30—50% в сочетании с дыхательной недостаточностью (правожелудочковой недостаточностью)

Гораздо чаще встречается второй вариант диагностики ХОБЛ. Это так называемый диагноз «по обращаемости». Большинство лиц с ХОБЛ обращаются за помощью достаточно поздно, в возрасте 40 и более лет с развернутой картиной болезни. Главная жалоба — экспираторная одышка. Нередко пациенты обращаются уже при наличии осложнений. У многих больных основанием для обращения служит продуктивный кашель, одышка, свистящее дыхание, которые присущи II—III стадии заболевания. Одышка вначале возникает при физической нагрузке и усиливается в периоды обострения, которые протекают под маской респираторных сезонных инфекций. Нередко врач не увязывает в одно заболевание частые ОРЗ как проявления ХОБЛ.

Однако бывают случаи, когда пациенты приходят к врачу очень поздно с картиной легочного сердца. Этот синдром знаменуется набуханием шейных вен, болями в правом подреберье (гепатомегалия) и отеками на ногах как признаками правожелудочковой недостаточности. В некоторых случаях заболевание выявляется при обращении в связи с простудой, которая рентгенологически оказывается пневмонией. Но и в этом случае на первом месте выступает одышка как ведущий симптом.

Одышка — ключевой признак ХОБЛ — неизбежно появляется после многолетнего кашля и варьирует в широких пределах. Удивительно, что многие пациенты в беседе с врачом не в состоянии рассказать о возникновении и нарастании одышки вслед за многолетним кашлем, который нередко выявляется только при целенаправленном и дотошном расспросе пациента. По характеру одышка является экспираторной, однако далеко не все пациенты жалуются на затрудненный выдох. Определенная часть не может ясно высказаться о характере одышки. Им трудно ответить на вопрос, что вызывает большие затруднения — вдох или выдох. Помогает осмотр — у всех больных выдох затруднен и удлинен, нередко имеет свистящий характер.

Кашель и мокрота отражают воспалительный процесс в крупных (проксимальные) бронхах. С этого процесса заболевание начинается и длится много лет. В противовес этому одышка служит проявлением воспалительной обструкции дистальных бронхов и развивающейся эмфиземы. От больных с необструктивным бронхитом такие пациенты уже при первом осмотре отличаются нарушениями дыхания (диспноэ) различной выраженности. Примечательно, что для части больных одышка становится настолько привычной, что не ощущается. В подобных случаях врач выявляет ее при активном расспросе и наблюдении во время осмотра.

Если ХОБЛ не осложняется бронхоэктазами, то количество мокроты не превышает 50 мл в сутки. Характерно повышение вязкости мокроты по мере прогрессирования болезни, что делает процесс откашливания мучительным.

Физикальное обследование на I стадии не выявляет отклонений от нормы [1]. В последующем выявляемая патология обусловлена бронхиальной обструкцией, эмфиземой, дыхательной недостаточностью и фор-

мирующимся легочным сердцем. О бронхиальной обструкции свидетельствуют следующие признаки:

- 1) свистящий выдох с дистантными сухими хрипами (слышны на расстоянии);
- 2) удлинение времени форсированного выдоха более 5 с. Эту пробу иногда называют «спирометрией бедных», ее результаты хорошо коррелируют с $ОФV_1$;
- 3) выслушивание сухих хрипов высокой тональности, так называемых дискантовых; в отличие от низкочастотных сухих хрипов они свидетельствуют о дистальном типе поражения бронхиального дерева;
- 4) усиление или появление дискантовых хрипов во время форсированного дыхания (выдоха) — очень важный диагностический признак;
- 5) набухание шейных вен на выдохе;
- 6) дыхание осуществляется сквозь сомкнутые губы или губы, сложенные в трубочку.

Определение времени форсированного выдоха проводят с помощью секундомера или часов с секундной стрелкой. Стетоскоп устанавливают в яремную ямку, после чего просят пациента максимально быстро и сильно выдохнуть после полного вдоха. Если выдох длится более 6 с, это признак того, что инструментальный показатель $ОФV_1/ФЖЕЛ$ составляет менее 40%. При времени форсированного выдоха менее 5 с соотношение $ОФV_1/ФЖЕЛ$ составляет более 60%.

Наличие влажных хрипов не характерно для ХОБЛ. Их появление может свидетельствовать о жидком секрете в просвете бронхов или о формировании бронхоэктазов. Нередко стойкие влажные хрипы, не изменяющиеся после покашливания и выслушиваемые на одном и том же месте, являются признаком пневмосклероза.

Постепенно у лиц с ХОБЛ появляются признаки эмфиземы:

- грудная клетка становится бочкообразной с увеличением переднезаднего размера;
- увеличивается высота стояния верхушек легких, надключичные ямки заполняются, впоследствии выбухают;
- нижние границы легких опускаются;
- косой ход ребер изменяется и становится близким к параллельному;
- перкуторный звук становится коробочным;
- дыхание приобретает ослабленный характер.

Обилие сухих звучных хрипов при аускультации легких у лиц с ХОБЛ создает иллюзию жесткого дыхания. В действительности дыхание по мере прогрессирования эмфиземы становится все более ослабленным, но сухие обильные хрипы имитируют жесткость. Поэтому следует дифференцировать приглушенный и укороченный звук дыхания в фазу выдоха от наслаивающихся дискантовых хрипов.

На фоне стабильного течения ХОБЛ обязательно возникают периодические обострения. Критерии обострения ХОБЛ: нарастание субъективной и объективной симптоматики; ухудшение параметров ФВД; относительно внезапное развитие и продолжительность вышеуказанных параметров не менее 2 сут [2].

Частота обострений в год поначалу не превышает 1—2 раз, увеличиваясь по мере прогрессирова-

ния до 5—7 и более. У больных с I—II стадией болезни обострение характеризуется усилением кашля и увеличением объема мокроты, появлением или усилением одышки. Такие эпизоды лечатся, как правило, амбулаторно. У пациентов с III—IV стадией обострение проявляется острой дыхательной недостаточностью и прогрессированием правожелудочковой недостаточности, что требует обязательной госпитализации.

Лабораторно при обострении обычно отмечается кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Важно, что по мере развития гипоксемии и формирования полицитемии СОЭ не увеличивается даже при выраженном обострении. Повышенная вязкость крови у таких больных препятствует стандартному увеличению СОЭ как признаку воспаления. Более того, может удивить СОЭ, составляющая всего 1—3 мм/ч у пациентов с температурной реакцией и иными биохимическими признаками активного воспаления. Инструментальным признаком обострения является ухудшение ФВД, в первую очередь — уменьшение ОФВ₁.

Со временем дыхательная недостаточность и гипоксия приводят к вторичной полицитемии: увеличение числа эритроцитов, высокий уровень гемоглобина, повышение гематокрита и вязкости крови. Полицитемия развивается, как правило, у лиц с III—IV стадией ХОБЛ.

Критерии диагностики. Для доклинической и I стадии ХОБЛ не разработано доступных критериев диагностики. У таких лиц болезнь неотличима от простого (необструктивного) бронхита и проявляется продуктивным периодическим кашлем. В большинстве случаев заболевание в дальнейшем протекает без бронхообструктивного синдрома. Примерно у 1/6 пациентов течение болезни по не вполне выясненным причинам меняется и формируется бронхообструкция, то есть развивается ХОБЛ.

Диагноз ХОБЛ выставляют при исследовании 4 параметров: жалобы и опрос больного; физикальный осмотр; рентгенографическое исследование грудной клетки; определение ФВД.

Ведущее значение в диагностике ХОБЛ имеет исследование ФВД. Эксперты ВОЗ (GOLD) считают ключевыми следующие положения:

- диагноз ХОБЛ основывается на оценке факторов риска и выявлении необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции вне зависимости от наличия клинических симптомов;
- у всех пациентов с продуктивным хроническим кашлем необходимо исследовать ФВД для выявления бронхиальной обструкции вне зависимости от наличия одышки;
- спирометрия является золотым стандартом как для диагностики ХОБЛ, так и для динамического наблюдения, поскольку показатели спирограммы являются наиболее объективными и хорошо воспроизводимыми;
- функциональный диагноз ХОБЛ формируется путем анализа ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ [2].

Обструкция считается хронической, если она регистрируется не менее 3 раз в течение года при отсутствии обострений на момент исследования. Функциональными критериями обструкции являются: ОФВ₁ — менее 80% и проба Тиффно — менее 70%. В последнее время вместо пробы Тиффно (отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ) рекомендуется применять ОФВ₁/ФЖЕЛ. Снижение этого параметра до 70% и менее также относится к признакам бронхиальной обструкции. Применение ФЖЕЛ в этом соотношении позволяет получать более точные данные у больных с одновременными рестриктивными процессами и уменьшенной ЖЕЛ.

Очень важна оценка необратимого компонента обструкции, для чего выполняется проба с бронхолитиками. Проведение бронходилатационных проб является обязательным исследованием у всех пациентов с ОФВ₁ менее 80%. Бронходилатационная проба осуществляется путем вдыхания 400 мкг β₂-агониста (фенотерол или сальбутамол) и/или 80 мкг М-холиноблокатора (ипратропия бромид). ФВД исследуется до ингаляции бронхолитика и через 30—45 мин после вдыхания. Прирост ОФВ₁ не более 12% (не более 200 мл) от исходного является признаком необратимой обструкции. Увеличение ОФВ₁ после пробы с бронходилататором на 15% и более есть признак обратимой обструкции. Диапазон 12—15% представляет трудность для однозначной оценки. В таких случаях проводят повторные исследования.

Помимо оценки необратимости обструкции очень важна динамика параметров ФВД, которая должна оцениваться как в короткие промежутки времени, так и на протяжении нескольких лет. У лиц с ХОБЛ изменения величины ОФВ₁ или данные пикфлоуметра в течение суток обычно не превышают 15%. Суточное мониторирование бронхиальной проходимости является наиболее ценным для дифференциации ХОБЛ и бронхиальной астмы. Помимо этого мониторирование помогает в подборе терапии. Такой мониторинг осуществим только с помощью пикфлоуметра. У больных хроническими легочными заболеваниями наличие пикфлоуметра дома считается такой же обязательной принадлежностью, как тонометр у лиц с артериальной гипертензией. Уменьшение ОФВ₁ на 50 мл и более в год свидетельствует о быстром нарастании бронхообструкции и считается очень характерным признаком ХОБЛ.

Для скрининговой диагностики ХОБЛ существует опросник, разработанный в европейских странах. К сожалению, он пока доступен лишь в английском варианте [7].

Диагноз достоверен при наличии всех 4 указанных ниже признаков: 1) наличие хотя бы одного фактора риска; 2) клинические проявления (продуктивный кашель, одышка) с нарушениями ФВД по обструктивному типу; 3) прогрессирующая бронхиальная обструкция; 4) исключение других заболеваний, которые протекают с явлениями бронхиальной обструкции [14].

Дифференциальный диагноз. ХОБЛ следует дифференцировать с заболеваниями, которые протекают с экспираторной одышкой. Чаще всего приходится различать бронхиальную астму и ХОБЛ

Таблица 2

Основные различия бронхиальной астмы и ХОБЛ

Признак	Бронхиальная астма	ХОБЛ
Начало клинических проявлений	Детский и молодой возраст	Лица после 40 лет
Дебют болезни	Внезапное развитие	Постепенное начало
Курение	Возможно	Практически всегда
Признаки аллергии	Часто	Редко
Астма у родственников	Возможна	Не характерна
Одышка	Приступообразная	Постоянная
Кашель	Во время приступов и при обострениях	Постоянный, различной интенсивности
Мокрота	Скудная, возможны кристаллы Шарко—Лейдена, эозинофилы	Постоянное отхаркивание слизистой или гнойной мокроты
Бронхиальная обструкция, в том числе по результатам проб с бронходилататорами	Обратима	Необратима
Суточная вариабельность ПСВ или ОФВ ₁	>15%	<15%
Легочное сердце	Изредка	Типично, начиная с III стадии
Аллергологические пробы	Зачастую положительны	Отрицательны
Прогрессирование болезни	Возможно	Обязательно
Аускультация легких	Непостоянные сухие дискантовые хрипы больше на выдохе	Сухие высокочастотные хрипы, иногда влажные; стабильность аускультативной картины
Уменьшение ОФВ ₁ более чем на 50 мл/год	Редко	Характерно

(табл. 2) [2]. Важно, что бронхиальная астма и ХОБЛ достаточно редко сосуществуют у одного пациента. Сочетание этих двух заболеваний отмечается примерно у 10% больных [13].

Рентгенологические методы и бронхологические исследования позволяют дифференцировать ХОБЛ и фиброзирующие альвеолиты, бронхоэктазы, туберкулез, облитерирующий бронхолит, диффузный панбронхиолит, муковисцидоз.

Прогноз. В настоящее время почти 90% лиц с ХОБЛ умирают в молодом и среднем возрасте. Ожидается, что в ближайшие 10 лет смертность увеличится на 30%, а к 2030 г. ХОБЛ займет 4-е место в мире по смертности. Примечательно, что ХОБЛ поражает примерно одинаковое число мужчин и женщин [14]. Это неизбежно повлияет на демографическую ситуацию во многих странах [4, 15]. Прекращение курения может затормозить развитие заболевания, но на морфологический субстрат ХОБЛ данная мера не влияет [2].

Пациенты с ХОБЛ умирают не только от дыхательной недостаточности, легочного сердца и присоединяющейся пневмонии, но и от фатальных аритмий и сердечной недостаточности. Последнее положение противоречит высказываниям о редкости сосуществования хронического легочного сердца и ишемической болезни сердца. Впрочем, ХОБЛ как отдельная нозологическая форма молодая и стремительно прогрессирует [6, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмелев Е. И. // Пульмонология: национальное руководство / Под ред. А. Г. Чучалина.— М., 2009.— С. 303—360.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD NHLB/WHO workshop report programs / Bethesda, National Heart,

Lung and Blood Institute. (Updated 2010) // www.us-health-network.com.

3. Medifocus Guidebook on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: July 10.— 2011.

4. COPD/WHO predicted third leading cause of death in 2030.

5. Лаптева И. М., Лаптева Е. А., Лицкевич Л. В. Алгоритмы лечения хронической обструктивной болезни легких: Инструкция по применению.— Минск, 2009.

6. Longmore J. M., Longmore M., Wilkinson I., Rajagopalan S. R. // *Oxford Handbook of Clinical Medicine*.— Oxford, 2004 — P. 178—189.

7. Jones P. W., Brussels G., Dal Negro R. W., et al. // *Eur. Resp. J.*— 2011.— Vol. 38, № 1.— P. 29—35.

8. Decramer M., Rennard S., Trooster T., et al. // *COPD*.— 2008.— Vol. 4, № 5.— P. 235—256.

9. National Jewish Health (COPD) for U.S. News @ World Report // <http://www.nationaljewish.org/about/locations/>

10. Agusti A., MacNee W., Donaldson K., Cosio M. // *Thorax*.— 2003.— Vol. 58, № 10.— P. 832—834.

11. Nathell L., Nathell M., Malmberg P., Larsson K. // *J. Respir. Res.*— 2007.— Vol. 8, № 1.— P. 89—96.

12. Garcia-Aymerich J., Pons D. // *Thorax*.— 2011.— Vol. 66, № 3.— P. 585—590.

13. Чучалин А. Г. // Пульмонология.— 2008.— № 2.— С. 5—14.

14. WHO Media Centre, February 2011// mediainquiries@who.int

15. Mathers C. D., Loncar D. // *PLoS*.— 2007.— Vol. 3, № 11.— P. 442—449.

Поступила 16.11.11.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DIAGNOSIS

A. Ph. Lemeshev

Early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allows carry out partial control over the illness course, however causing difficulties quite often. Before signs of irreversible and aggravating bronchial obstruction become noticeable there is no specific (obligatory) symptom inherent to the disease. The main attention is driven to the out-patient diagnosis as the local doctor is the central figure in the COPD recognition at early stages.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, objective examination, tool diagnostics, diagnosis criteria, complication and outcomes.

Э. А. МИХНЕВИЧ

ГИПОУРИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены современные методы гипоурикемической терапии при подагрическом артрите. Рассмотрены случаи назначения уратснижающей терапии в соответствии с рекомендациями Европейской противоревматической лиги по лечению подагры (2006). Представлены группы лекарственных препаратов, назначаемых с этой целью, их применение. Описаны сложности при назначении аллопуринола: его эффективность в разных дозах, токсичность. Рассмотрен вопрос нефротоксичности препарата, рекомендуемые дозы при изменениях клубочковой фильтрации. Описан синдром гиперчувствительности к аллопуринолу, факторы риска и правила, которыми следует руководствоваться при лечении аллопуринолом. Представлен новый урикостатический препарат «Фебуксостат», показания для его применения. Описаны препараты уриказы — расбуриказа и пегуриказа. Рассмотрены вопросы целесообразности применения уратснижающей терапии асимптоматической гиперурикемии при кардиоваскулярной патологии и заболеваниях почек.

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат, препараты уриказы, оптимизация лечения подагры.

Одной из важных составляющих лечения подагры является гипоурикемическая, или уратснижающая, терапия. На протяжении длительного времени врачи знают о такой терапии, применяют ее, но, как показывает практика, проблемы при назначении аллопуринола остаются, как и четверть века назад.

За последнее время у госпитализированных пациентов с подагрой преобладают подагрические артриты с затяжным течением, хроническая тофусная и рефрактерная подагра [1, 2]. В связи с этим важно определить стратегию оптимизации лечения подагры. Решению этой задачи способствуют рекомендации, разработанные EULAR (Европейская противоревматическая лига) в 2006 г., которые посвящены гипоурикемической терапии [3].

1. Информирование пациента и необходимые советы по изменению образа жизни, касающиеся снижения массы тела при ожирении, диеты и ограничения употребления алкоголя.

2. Уратснижающая терапия показана пациентам с подагрой при рекуррентных приступах острого артрита (более 3 в течение года), хронической артропатии, тофусах и рентгенологических признаках подагры.

3. Терапевтической целью уратснижающей терапии является растворение кристаллов натрия моноурата и предупреждение образования кристаллов. Это достигается поддержанием уровня уратов в крови ниже уровня сатурации (менее 0,360 ммоль/л).

4. Аллопуринол — это препарат, предназначенный для длительной уратснижающей терапии; его следует назначать в низкой дозе (например, 100 мг ежедневно) и повышать на 100 мг каждые 2—4 нед при необходимости. Доза должна быть подобрана у пациентов с хронической почечной недостаточностью. При появлении

токсических реакций на аллопуринол следует подобрать другой препарат из ингибиторов ксантиноксидазы, урикозурических препаратов или провести десенсибилизацию аллопуринолом (только в случае легкой сыпи).

5. Урикозурические препараты, такие как пробенецид и сульфинпиразон, можно использовать как альтернативу аллопуринолу у пациентов с нормальной почечной функцией, но они относительно противопоказаны у пациентов с уролитиазом. Бензбромарон назначают пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности, однако он обладает не-большой гепатотоксичностью.

6. Профилактика острых приступов подагры в течение первых месяцев уратснижающей терапии может быть достигнута назначением колхицина (0,5—1 мг/сут) и/или нестероидного противовоспалительного препарата (гастропротекция при показаниях).

В настоящей статье рассмотрены основные проблемные вопросы данной терапии, а также некоторые из новых перспективных методов.

Целью уратснижающего лечения является поддержание концентрации уратов в крови ниже уровня их сатурации, что способствует растворению уже существующих депозитов кристаллов натрия моноурата в суставах и других органах и тканях, а также препятствует отложению новых. EULAR рекомендует поддерживать уровень уратов в плазме менее 0,360 ммоль/л. В то же время у пациентов с подагрой с содержанием мочевой кислоты в крови, не превышающем 0,300 ммоль/л, при сравнении с показателем 0,300—0,360 ммоль/л повторные приступы подагры возникали реже, тофусы быстрее уменьшались в размерах, а порой и полностью исчезали [4]. В связи с этим Британское общество ревматологов придерживается мнения о целесообразности снижения уровня уратов в крови до 0,300 ммоль/л [5].

Подагра — это не только хроническая, но и прогрессирующая болезнь. Изменения в суставах начинаются еще до первого приступа подагры, а при остром подагрическом воспалении изменения происходят в околосуставных тканях, суставном хряще, субхондральной кости, где аккумулируются кристаллы натрия моноурата. Когда же начинать уратснижающую терапию? Согласно рекомендациям EULAR она показана пациентам с тяжелым течением диагностированной подагры при частых, рекуррентных приступах подагры (более 3 в год), хронической подагрической артропатии, рентгенологических признаках подагры, тофусах, уратном нефролитиазе.

Возможно, инициировать уратснижающую терапию следует как можно раньше. С точки зрения американских экспертов, назначение уратснижающей терапии целесообразно уже после 2 приступов в течение одного года [6]. Британское общество ревматологов рекомендует назначать ее также и пациентам с подагрой, желающим остаться на лечении диуретиками. В любом случае начало лечения должно быть взвешенным, с учетом возможных побочных эффектов назначаемых препаратов. В рекомендациях EULAR подчеркивается, что каждое клиническое решение является индивидуальным, в соответствии

со специфическими характеристиками отдельного пациента, взвешенным в отношении «польза—риск» длительно назначаемого лечения, должно учитывать пожелания больного. Согласие пациента — главный аспект принятия такого решения.

Гипоурикемическую терапию необходимо начинать не ранее 1—2 нед после того, как приступ подагры будет полностью купирован. Некоторые авторы предлагают увеличить этот интервал до 4—6 нед [7]. При первичном назначении уратснижающих препаратов или при увеличении их доз в результате снижения уровня уратов в организме наблюдается учащение острых приступов подагры, так называемая «мобилизация острых приступов подагры». Триггерным фактором для развития острого подагрического артрита являются колебания уровня уратов в крови, что имеет место как в дебюте уратснижающей терапии, так и при ее прекращении либо изменении доз препаратов. Поэтому начинать уратснижающую терапию лучше с малых доз лекарств и постепенно их увеличивать (start low, go slow) [6, 7].

Предупреждение острых приступов подагры, которые появляются в результате растворения депозитов кристаллов натрия моноурата интраартикулярно, рекомендуется проводить в течение первых 3—6 мес уратснижающей терапии. Достичь этого можно, назначая одновременно либо колхицин 1 мг в сутки, то есть 2 таблетки, либо нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) в малых дозах [3]. Наилучшим выбором для этой цели считается колхицин [8]. Его дозы следует снижать у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) до 1 таблетки в сутки, а также при побочных реакциях на колхицин (чаще диарея). Однако у некоторых пациентов старшей возрастной группы, страдающих хроническим запором, колхицин помогает не только предотвратить приступ подагры, но и избавиться от запора. Британское общество ревматологов предлагает во всех ситуациях назначать колхицин по 1 таблетке в сутки в течение 6 мес. Лишь в случае его непереносимости рекомендуют НПВП при отсутствии противопоказаний, но длительность приема ограничивают 6 нед. Такого же мнения придерживаются и американские эксперты.

Аллопуринол может вызывать резкие колебания уровня уратов в крови уже через 1 или 2 дня приема, поэтому профилактическое лечение (колхицин, НПВП) необходимо проводить за несколько дней до его назначения [9].

При уратснижающей терапии известный американский ревматолог N. Edwards считает целесообразным проводить мониторинг содержания мочевой кислоты в крови в такой же степени, как осуществляют мониторинг уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом при назначении перорального лечения или мониторинг артериального давления при назначении антигипертензивных средств [6]. Период рекомендуемого мониторинга — 6—12 мес (время «мобилизации приступов подагры»).

Снижение уровня уратов в крови до целевого значения достигается быстрее, чем уменьшение в размерах тофусных депозитов. Установлено, что количество исчезнувших тофусов обратно пропорционально

уровню урикемии. При адекватном гипоурикемическом лечении тофусы значительно уменьшаются в размерах через 1 год от начала лечения [10]. По достижении целевого значения уровня мочевой кислоты в крови 0,360 ммоль/л в течение первых 6 мес профилактическое лечение НПВП или колхицином можно прекратить. Только 4% пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты менее 0,360 ммоль/л, в течение одного года отмечали повторные приступы подагрического артрита. У больных, страдающих подагрой 20—30 лет, требовалось 2—3 года для достижения оптимального контроля за уровнем мочевой кислоты в крови и положительным клиническим результатом (отсутствие острых приступов подагрического артрита) [11].

При острым приступе подагры не рекомендуется прекращать лечение, иначе атака может принять затяжное течение [5, 12].

Одним из важных аспектов при назначении уратснижающей терапии является информирование о целях лечения и его долгосрочном эффекте.

В табл. 1. представлены группы гипоурикемических препаратов.

Таблица 1

Гипоурикемические препараты

Урикоstaticеский препарат	Урикозурический препарат	Уриколитический препарат
Аллопуринол	Пробенецид	Уриказа
Фебуксостат	Сульфипиразон	Расбуриказа
	Бензбромарон	Пегириказа

К урикоstaticеским средствам относится аллопуринол, наиболее часто используемый гипоурикемический препарат. С 1964 г. он применяется для лечения подагры и гиперурикемии. Высокая эффективность независимо от причины гиперурикемии, относительная безопасность и небольшая стоимость позволяют рассматривать аллопуринол в качестве препарата первой линии уратснижающего лечения. Его первичный биологический эффект заключается в ингибировании фермента ксантиноксидазы, который конвертирует гипоксантин в ксантин, и далее — ксантин в мочевую кислоту. Аллопуринол — это структурный аналог гипоксантина, конвертируется ксантиноксидазой в оксипуринол, который является еще более эффективным ингибитором ксантиноксидазы.

Аллопуринол метаболизируется в печени, период полувыведения — 1—3 ч, но оксипуринол, экскретируемый почками, имеет период полувыведения 12—17 ч. Благодаря фармакокинетическим свойствам его можно назначать 1 раз в сутки по утрам, если суточная доза не превышает 300 мг. Дозу препарата необходимо повышать прогрессивно до целевого уровня урикемии или максимально рекомендуемой дозы. Согласно рекомендациям EULAR терапию аллопуринолом следует начинать со 100 мг в сутки при нормальной функции почек, в то же время при ХПН ее можно снижать до 50 мг. В идеале каждые 3—4 нед необходимо контролировать уровень мочевой кислоты в крови и по достижении целевого уровня дозу аллопуринола можно фиксировать. Максимальная рекомендуемая суточная доза состав-

ляет 800 мг, британские эксперты повышают ее до 900 мг. При учащении приступов подагры в самом начале лечения аллопуринолом, даже на фоне профилактического лечения, скорость титрования надо замедлить и уменьшить дозу на 50 мг.

Наиболее часто назначают дозу аллопуринола 300 мг в сутки (так называемая «стандартная доза»). По данным разных исследований, такая доза препарата снижает уровень мочевой кислоты до целевого уровня менее чем у 50% больных [9, 12—14]. В связи с этим при назначении пациентам с подагрой аллопуринола достичь контроля за заболеванием не всегда удается. Так, 1/3 пациентов, принимающих аллопуринол в среднем 10 лет, в течение последнего года констатировали приступы острой подагры [13].

Управление по продовольствию и медикаментам в США (Food and Drug Administration — FDA) рекомендует 200—300 мг аллопуринола в сутки пациентам с умеренной интермиттирующей подагрой, 400—600 мг — для контроля за хронической тофусной подагрой [15]. Рекомендации также касаются и применения аллопуринола у больных с ХПН: максимальная доза не должна превышать 200 мг в сутки при клиренсе креатинина 10—20 мл/мин и 100 мг в сутки — при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин, при этом не указывается доза аллопуринола для умеренной ХПН. В то же время максимальную дозу препарата рекомендуют уменьшать у пациентов с ХПН не только из-за нефротоксичности, но и значительного увеличения других токсических реакций на фоне ХПН. К. Hande и соавт. еще в 1984 г. предложили рекомендации по дозам аллопуринола относительно клиренса креатинина (табл. 2) [16]. Калькуляция клиренса креатинина проводили по формуле Кокрофта—Голта. Тем не менее максимально переносимые дозы препарата относительно степени тяжести ХПН не установлены. На небольших группах пациентов с подагрой и ХПН было продемонстрировано, что, во-первых, малые дозы аллопуринола редко достигают целевого уровня уратов в крови — только в 19% случаев; во-вторых, гиперчувствительные реакции на препарат встречаются редко — в 1,6% случаев; в-третьих, испытание более высоких доз, чем предложенные К. Hande и соавт., показало их эффективность и безопасность [17, 18]. Таким образом, в настоящее время оптимальный подход к дозированию аллопуринола у пациентов с ХПН окончательно не разработан.

Побочные реакции на прием препарата относительно редки и представлены кожной макулопапулезной сыпью, часто сопровождающейся зудом. Сыпь раз-

вивается у 2—5% пациентов, обычно на 3-й неделе от начала гипоурикемического лечения. При одновременном приеме ампициллина или амоксициллина частота кожных реакций возрастает до 20% [9]. При снижении дозы аллопуринола сыпь обычно исчезает. Супрессия костного мозга встречается редко и является дозозависимой. Из нежелательных реакций также наблюдаются гастроинтестинальный дискомфорт, тошнота и диарея. Для снижения гастроинтестинальных реакций дозу препарата рекомендуется делить на 2 приема, если она превышает 300 мг в сутки [7].

У пациентов с подагрой часто диагностируют метаболический синдром, нередко отмечают злоупотребление алкоголем, прием НПВП, что при назначении аллопуринола еще в большей степени ухудшает функцию печени. У таких больных чаще наблюдается бессимптомное увеличение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови. Тяжелые гепатотоксические процессы при приеме аллопуринола гистологически определяли как гранулематозный гепатит, холестатическая желтуха, некроз печени [19]. В то же время токсические реакции со стороны печени на аллопуринол, как правило, обратимы при прекращении приема препарата. Гепатотоксичность является одним из признаков синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу (СГА).

По данным литературы, СГА встречается у 0,1—0,4% пациентов (1—4 случая на 1000 населения) [12]. СГА может быть ограничен кожными реакциями, такими как тяжелый токсический эпидермальный некролизис и синдром Стивенса—Джонсона, или различными сочетаниями признаков лихорадки, эозинофилии, лейкоцитоза, печеночной дисфункции, почечной недостаточности и васкулита. Самым важным признаком СГА считается почечная недостаточность, которая встречается более чем в 84% случаев. Приблизительно в 25% случаев такой синдром при развитии полиорганной недостаточности приводит к летальному исходу [9]. В настоящее время определены следующие факторы риска развития СГА [20]:

- 1) первые несколько месяцев приема аллопуринола, чаще первые 6 нед;
- 2) аллель HLA-B*5801 в китайской и европейской популяциях;
- 3) ХПН;
- 4) одновременный прием тиазидовых диуретиков;
- 5) высокие дозы аллопуринола при дисфункции печени;
- 6) применение аллопуринола у пациентов с асимптоматической гиперурикемией;
- 7) пожилой возраст.

При токсических реакциях на аллопуринол, неэффективности или отсутствии других антигиперурикемических препаратов проводят десенсибилизацию аллопуринолом, которая заключается в назначении стартовых минимальных доз с постепенным их повышением в зависимости от клинико-лабораторных показателей. Существует стандартный протокол проведения десенсибилизации аллопуринолом, где начальная доза составляет 50 мг в сутки с последующим 3-дневным увеличением дозы [21]. В некоторых случаях у пожилых пациентов с сопутствующей комор-

Таблица 2

Рекомендуемые дозы аллопуринола относительно клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза аллопуринола, мг/сут
Более 100	300
60	200
40	150
20	100
10	100, альтернирующая схема
Менее 10	100, 3 раза в нед

бидной патологией дозу увеличивают медленнее, с интервалом 5—10 дней. В одном наблюдении 78% больных продолжили принимать препарат после десенсибилизации в течение 33 мес [22].

Таким образом, назначая аллопуринол, во избежание серьезных побочных реакций необходимо:

- 1) назначать препарат по показаниям и придерживаться рекомендаций EULAR;
- 2) особое внимание уделять людям пожилого возраста, китайской расы, пациентам с ХПН и дисфункцией печени;
- 3) дозы аллопуринола сопоставлять с показателями клубочковой фильтрации почек;
- 4) первые 2 мес приема препарата вести мониторинг реакций гиперчувствительности к нему;
- 5) проинформировать пациента о возможных нежелательных реакциях, при появлении которых прекратить прием аллопуринола и обратиться к врачу.

Фебуксостат — это новый урикостатический препарат, селективный ингибитор ксантиноксидазы, одобренный Европейской комиссией для лечения подагры в 2008 г. и FDA — в 2009 г.

В отличие от аллопуринола фебуксостат имеет структуру пуринов, но является непуриновым аналогом, смешанным ингибитором ксантиноксидазы. Полагают, что именно это сделает возможным применение его у пациентов с гиперчувствительностью к аллопуринолу. В то время как аллопуринол ингибирует не только ксантиноксидазу, но и некоторые другие энзимы, участвующие в метаболизме пуринов, фебуксостат действует исключительно на ксантиноксидазу, что определяет его селективность, более длительный период полувыведения и кинетически более существенный эффект. Также он не экскретируется почками и может применяться у пациентов с ХПН. Объединяет эти 2 урикостатики их печеночный метаболизм. Как и аллопуринол, фебуксостат назначают 1 раз в сутки, выпускают в таблетках по 40 мг и 80 мг. По стоимости препарат превосходит аллопуринол.

В более 14 исследованиях определяли эффективность и безопасность различных доз фебуксостата [23]. В широкомасштабном трехфазном проспективном исследовании FACT сравнивали применение аллопуринола в стандартной дозе 300 мг в сутки и фебуксостата в дозе от 40 до 240 мг в сутки [14, 24]. Установлено, что в дозе 80 мг в сутки и более фебуксостат намного эффективнее аллопуринола в стандартной дозе и позволяет достичь у 47—66% пациентов целевого уровня мочевой кислоты в крови (0,300 ммоль/л), а аллопуринол — только у 13%. В связи с этим фебуксостат оказался и более активным в провоцировании острых приступов подагры в начале лечения из-за быстрого снижения уровня уратов в крови. Через 1 год наблюдения число острых приступов подагры сравнялось в обеих группах, на 50—80% уменьшились размеры тофусов. Через 2 года у 50% пациентов, применяющих препарат и имеющих уровень мочевой кислоты менее 0,300 ммоль/л, отмечена полная элиминация тофусов.

Побочные реакции фебуксостата: повышение уровня печеночных ферментов в крови, кожная сыпь, тош-

нота, диарея, головные боли, головокружение. В исследовании FACT наблюдалось небольшое превалирование кардиоваскулярных побочных эффектов. У 11 из 670 пациентов, получавших фебуксостат, и у 3 из 268 больных, леченных аллопуринолом, Н. Schumacher и соавт. констатировали фибрилляцию предсердий, стенокардию и инфаркт миокарда [24]. Различия не были статистически значимыми, тем не менее дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

На основании проведенных исследований рекомендовано начинать прием фебуксостата со стартовой дозы 40 мг в сутки. Если через 2 нед уровень мочевой кислоты не снизится до 0,300 ммоль/л и ниже, то его дозу повышают до 80 мг. Поскольку риск мобилизации острых приступов подагры высок в самом начале лечения, параллельно следует назначать профилактическое лечение колхицином или НПВП с минимальной длительностью до 8 нед и максимальной — до 6 мес [2, 12]. Подбирать дозу пациентам с ХПН не обязательно.

Фебуксостат можно рассматривать в качестве альтернативы аллопуринолу, как препарат второй линии для лечения подагры. Его преимущества заключаются в возможности назначения пациентам с ХПН, при непереносимости аллопуринола или рефрактерности к нему, то есть при неспособности достичь целевого уровня мочевой кислоты, несмотря на адекватные дозы и продолжительность лечения.

Урикозурические препараты (пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон) повышают почечный клиренс уратов и используются как препараты второй линии для гипоурикемической терапии у пациентов с подагрой при сниженной ренальной экскреции уратов. Как правило, показаниями к их применению служат резистентность или непереносимость аллопуринола. Перед назначением урикозурического средства собирают суточную мочу, чтобы удостовериться в отсутствии избытка экскретируемых уратов. Препараты рискованно применять пациентам с экскрецией уратов более 800 мг за 24 ч, они противопоказаны при нефро- и уролитиазе. При их назначении необходимо увеличить количество выпиваемой жидкости и поддерживать уровень pH в моче выше 6,0 для профилактики образования уратных камней. Урикозурические препараты противопоказаны пациентам с ХПН, за исключением бензбромарона — сильного урикозурического препарата, более активного, чем аллопуринол, пробенецид и сульфинпиразон. По данным литературы, аллопуринол снижает уровень уратов в крови в среднем на 27—44% при назначении 300 мг в сутки, в то время как бензбромарон снижает уровень уратов на 54—57% в дозе 80—125 мг [25]. При его применении в дозе 100—200 мг в сутки у 90% пациентов уровень уратов в крови достигал целевого значения. Использование бензбромарона было ограничено сведениями о гепатотоксичности: имеются сообщения о фульминантном гепатите, тем не менее в некоторых европейских странах препарат продолжают применять [6, 12]. Пробенецид используют в начальной дозе 0,5 г в сутки, постепенно повышая ее до 2 г. Суль-

финпиразон имеет стартовую дозировку 100 мг в сутки с максимальным увеличением до 600 мг. Все 3 препарата могут вызывать гастроинтестинальные побочные реакции и кожные сыпи.

В случаях когда аллопуринол и урикозурические препараты по отдельности не эффективны в контроле гиперурикемии и снижении частоты приступов подагрического артрита, применяют комбинированное лечение препаратами обеих групп. Так, при комбинации аллопуринола и пробенецида в отсутствие результата при назначении одного аллопуринола у пациентов с подагрой уровень урикемии снижался на 33%, что позволило достичь целевого уровня урикемии у 83% больных [26].

Уриказа — это энзим, отсутствующий у человека и высших приматов, но имеющийся у других млекопитающих. Снижает уровень уратов в крови за счет образования растворимого и непатогенного производного аллантаина. В настоящее время не применяется для лечения подагры. Впоследствии из грибка *Asperigella flavus* была получена рекомбинантная бактериальная уриказа — расбуриказа. Сегодня ее назначают для профилактики туморального лизис-синдрома [27]. Этот препарат применен и исследован на небольшой группе пациентов с рефрактерным течением подагры [28]. Расбуриказа способна снижать уровень мочевой кислоты у тех больных, у которых другое лечение было неэффективно. В некоторых случаях наблюдалось быстрое разрешение тофусов. В то же время, как чужеродный протеин, расбуриказа имеет очень короткий период полувыведения и является высоко иммуногенной. Гиперчувствительные реакции немедленного типа, включая анафилаксию, могут также явиться ограничивающим фактором для ее применения. Другой фактор, лимитирующий назначение препарата, — это стоимость одной дозы (8 тыс. долларов США). Поэтому сегодня применение расбуриказы ограничено — только у выборочной группы пациентов с тяжелым течением подагры в качестве «bridge (мост)»-терапии [29].

Пегилированная уриказа, или пегуриказа, — это уриказа, дополненная полиэтиленгликолем (ПЕГ), что придает ей меньшую иммуногенность и увеличивает период полувыведения в сравнении с уриказой. В 2010 г. пегуриказа была одобрена FDA для применения в США у пациентов с подагрой. Установлена оптимальная доза препарата: 8—12 мг 1 раз в 14 или 28 дней [30]. При подкожном введении препарата наблюдалось накопление антител, но не к протеину, а к ПЕГ. При внутривенном введении проблема накопления антител значительно снижалась [31]. Применение пегуриказы при подагре было эффективным в плане снижения уровня мочевой кислоты в крови, в некоторых случаях до нуля, с постепенным нарастанием в течение нескольких недель. Как и в случае с фебуксостатом, резкое снижение уровня уратов в крови сопровождалось учащением острых приступов подагры, но впоследствии в течение нескольких месяцев их число уменьшалось. Высокий потенциал активности в отношении снижения уровня мочевой кислоты в крови сопровождался быстрым исчезновением тофусов. С учетом предварительных данных препарат может применяться при ХПН и дисфункции печени у пациентов с подагрой, а также в ка-

честве альтернативы у больных при рефрактерной хронической тофусной подагре. В то же время препарат имеет ограничения в применении. Как и другие биологические агенты, он дорого стоит. Хотя пегуриказа и обладает меньшими антигенными свойствами, чем расбуриказа, тем не менее реакции гиперчувствительности и анафилактоидные реакции также были констатированы. В настоящее время пегуриказа, как и расбуриказа, рассматривается как препарат для индукционной уратснижающей терапии с последующим переходом на поддерживающее лечение другими средствами [32].

Таким образом, препараты уриказы показали свою высокую эффективность при тяжелой тофусной подагре, в то же время высокая стоимость требует выработки наиболее оптимальных подходов к их назначению.

В качестве уратснижающего средства рассматривают новый урикозурический препарат — **ингибитор уратного транспортера (URAT1), названный RDEA594** [33]. Полагают, что RDEA594 можно использовать у пациентов с подагрой в самом начале гипериурикемической терапии в комбинации с аллопуринолом.

Уратснижающее действие оказывают также и правильный рацион питания, стремление к нормальной массе тела, умеренные физические нагрузки, адекватное назначение медикаментов при лечении сопутствующей патологии.

Показана ли гипериурикемическая терапия при другой патологии, кроме подагры? Эпидемиологические исследования выявили ассоциации между гиперурикемией и артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, кардиоваскулярной патологией и смертностью [34, 35]. Тем не менее нет таких данных, которые поддерживали бы рутинное применение гипериурикемических препаратов для профилактики указанных патологических состояний [7, 9].

Гипериурикемия ассоциируется также с заболеваниями почек и ХПН. Часто обсуждается вопрос, что гиперурикемия — это результат дисфункции почек или триггерный фактор для патологии почек [36, 37]. Единичные исследования констатировали улучшение функции почек после назначения гиперурикемической терапии [38, 39]. Однако при отсутствии серьезных проспективных исследований лечение асимптоматической гиперурикемии с целью предохранить функцию почек сегодня не считается обоснованным [7].

В заключение следует отметить, что подагра поддается лечению. Количество пациентов с подагрой ежегодно увеличивается, и они нуждаются в качественном наблюдении и лечении с целью замедлить прогрессирование заболевания, увеличить длительность трудоспособности и улучшить качество жизни. Основная задача врачей — оптимизировать лечение пациента с подагрой на всех этапах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В. Г. // *Терапевт. архив.* — 2010. — № 1. — С. 64—68.
2. Terkeltaub R. // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 6, № 1. — P. 30—38.
3. Zhang W., Doherty M., Bardin T., et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 1312—1324.

4. Reinders M., Jansen T. // *Clin. Interv. Aging.*— 2010.— Vol. 2, № 5.— P. 7—18.
5. Jordan K., Cameron J., Snaith M., et al. // *Rheumatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1372—1374.
6. Mandell B., Edwards N., Sundry J., et al. // *Cleveland Clin. J. Med.*— 2010.— Vol. 77 (Suppl. 2)— P. S2—S32.
7. Mandell B., El-Zawawy H. // *Cleveland Clin. J. Med.*— 2010.— Vol. 77, № 12.— P. 919—928.
8. Yang L. // *Drugs.*— 2010.— Vol. 70, № 12.— P. 1603—1613.
9. Chao J., Terkeltaub R. // *Curr. Rheum. Rep.*— 2009.— Vol. 11.— P. 135—140.
10. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2002.— Vol. 47.— P. 356—360.
11. Pascual E., Sivera F. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— Vol. 66.— P. 1056—1058.
12. Richette P., Bardin T. // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 318—328.
13. Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 1998.— Vol. 57.— P. 545—549.
14. Becker M., Schumacher H., Wortmann R., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353, № 23.— P. 2450—2461.
15. US Nation Library of Medicine. About DailyMed. FDA information: Allopurinol tablet // <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=5047>.
16. Hande K., Noone R., Stone W. // *Am. J. Med.*— 1984.— Vol. 76.— P. 47—56.
17. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., et al. // *J. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 33.— P. 1646—1650.
18. Stamp L., O'Donnell J., Zhang M., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2010.— doi:10.1002/art.30119 [E-pub ahead of print].
19. Tam S., Carolli W. // *Am. J. Med.*— 1989.— Vol. 86.— P. 357—358.
20. Lee H., Ariyasinghe J., Thirumoorthy T. // *Singap. Med. J.*— 2008.— Vol. 49, № 5.— P. 384—387.
21. Bardin T. // *Joint Bone Spine.*— 2004.— Vol. 71.— P. 481—485.
22. Fam A., Dunne S., Iazetta J., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2001.— Vol. 44.— P. 231—238.
23. Ernst M., Fravel M. // *Clin. Ther.*— 2009.— Vol. 31, № 11.— P. 2503—2518.
24. Schumacher H., Becker M., Wortmann L., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2008.— Vol. 59.— P. 1540—1548.
25. Reinders M., Haagsma C., Jansen T., et al. // *Clin. Rheum. Dis.*— 2009.— Vol. 68.— P. 892—897.
26. Reinders M., van Roon E., Houtman P., et al. // *Clin. Rheum.*— 2007.— Vol. 26.— P. 1459—1465.
27. Bessmertny O., Robitaille L., Cairo M. // *Curr. Pharm. Des.*— 2005.— Vol. 11, № 32.— P. 4177—4185.
28. Richette P., Briere C., Hoenen-Clavert V., et al. // *J. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 34.— P. 2093—2098.
29. Terkeltaub R. // *J. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 34, № 10.— P. 1955—1958.
30. Ganson N., Kelly S., Scarlett E., et al. // *Arthritis Res. Ther.*— 2006.— Vol. 8, № 1.— P. R12.
31. Sundry J., Ganson N., Kelly S., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2007.— Vol. 56, № 3.— P. 1021—1028.
32. Sherman M., Saifer M., Perez-Ruiz F. // *Adv. Drug Deliv. Rev.*— 2008.— Vol. 60, № 1.— P. 59—68.
33. Perez-Ruiz F., Hingorani V., Welp J., et al. // *Program and Abstracts of the EULAR Congress 2010.*— Abstract OP0199.
34. Feig D., Kang D., Johnson R. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1811—1821.
35. Lee B., Toledo A., Anaya-Prado R., et al. // *J. Investig. Med.*— 2009.— Vol. 57, № 8.— P. 902—909.
36. Kang D., Nakagawa T. // *Semin. Nephrol.*— 2005.— Vol. 25.— P. 43—49.
37. Iseki K., Oshiro S., Tozawa M., et al. // *Hypertens. Res.*— 2001.— Vol. 24.— P. 691—697.
38. Siu Y., Leung K., Tong M., et al. // *Am. J. Kidney Dis.*— 2006.— Vol. 47.— P. 51—59.
39. Shelmadine B., Bowden R., Wilson R., et al. // *Anadolu. Kardiol. Derg.*— 2009.— Vol. 9, № 5.— P. 385—389.

Посмунна 06.06.11.

HYPOUREMIC THERAPY FOR GOUT

E. A. Mikhnevich

Some current methods of hypouricemic therapy for the gouty arthritis are presented. The cases of prescribing lithates reducing therapy according to the recommendations of the European Anti-Rheumatic League of Gout Treatment in 2006 are considered. The groups of medicinal agents prescribed with this purpose as well as their administration are described. Problems encountered with when Allopurinol is being prescribed — various doses efficiency, toxicity — are characterized. The drug nephrotoxicity, the doses recommended in case of glomerular filtration disorders are considered. Syndrome of hypersensitivity to Allopurinol, risk factors and rules to be observed while treating with Allopurinol are described. A new uricostatic drug Febuxostat and the indications for the drug prescription are presented. Uricase preparations — rasburicase and PEG-uricase — are described. The aspects of the lithates reducing therapy prescribing expediency for asymptomatic hyperuricemia accompanying cardio-vascular pathologies and diseases of kidneys are discussed.

Key words: gout, lithates reducing therapy, Allopurinol, Febuxostat, uricase preparations, gout management optimization.

Адрес для корреспонденции:

Михневич Элеонора Анатольевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. (8-017) 272-66-05.

И. П. ЩЕРБИНСКАЯ, В. П. ФИЛОНОВ,
А. А. ЗАПОРОЖЧЕНКО, И. В. СОЛОВЬЕВА,
Н. П. БЫКОВА, С. В. МАРАХОВСКАЯ,
З. В. КУЛЕША, И. В. АРБУЗОВ, С. С. ХУДНИЦКИЙ,
Е. В. СТРОЕНКО, И. В. ЖЕВНЯК

**ВЛИЯНИЕ ШУМА И ВИБРАЦИИ
НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ**

Отражены вопросы современного состояния проблемы шумового и вибрационного загрязнения в городах Беларуси. Представлены результаты проведенного органами и учреждениями государственного санитарного надзора мониторинга уровней физических факторов по областям республики.

Ключевые слова: урбанизация, шумовое и вибрационное воздействие на здоровье населения.

Окружающая среда во многом обуславливает состояние здоровья людей. Изучение влияния 36 природных и антропогенных факторов на заболеваемость населения показало, что наиболее мощными из них являются атмосферные загрязнения и уличный шум. Субъективная оценка степени воздействия основных факторов внутрижилищной и окружающей среды на комфортность проживания позволила ранжировать их по значимости. Шум занимает 5-е место среди 10 изученных факторов, что указывает на его существенную роль в создании неблагоприятных условий в жилых домах [1, 5].

Об актуальности проблемы шумовой и вибрационной нагрузки на городское население республики свидетельствуют результаты мониторинга физических факторов (рис. 1, 2).

Результаты проведенных исследований показали, что 40% территории Минска находится в зоне шумового дискомфорта, на отдельных территориях города и в квартирах жилых домов наблюдается пре-

вышение допустимого уровня шума на 15—25 дБА (рис. 3) [7].

Шум, являясь общебиологическим раздражителем, оказывает влияние на все органы и системы организма, вызывая самые разнообразные физиологические изменения. Неблагоприятные последствия при его воздействии на организм условно можно разделить на специфические (задействован звуковой анализатор) и неспецифические (возникают в других органах и системах). Изменения со стороны центральной нервной системы происходят значительно раньше, чем в звуковом анализаторе. Распространенность и выраженность изменений в слуховом анализаторе зависят от частотной характеристики шума. Субъективная реакция человека, как интегральный показате-

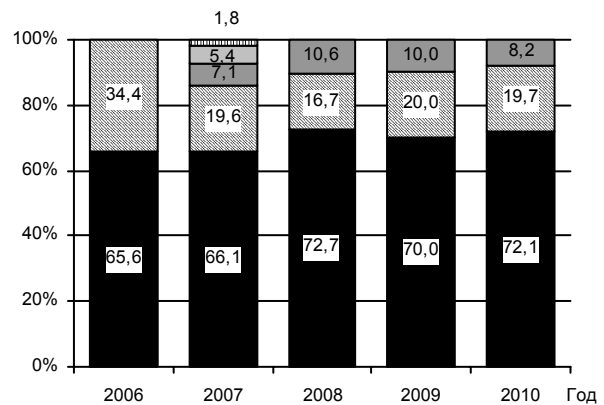
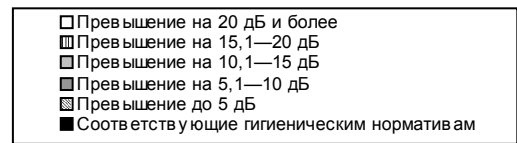


Рис. 2. Уровень вибрации на городских автомагистралях и улицах с интенсивным движением в соответствии с гигиеническими нормативами Республики Беларусь (2006—2010 гг.)

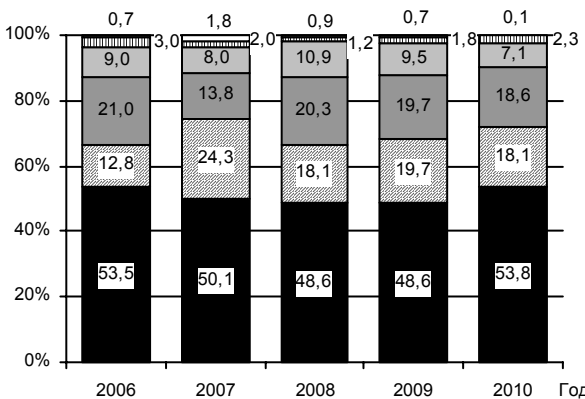
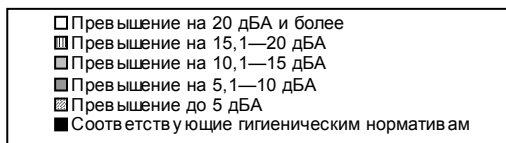


Рис. 1. Уровень шума на городских автомагистралях и улицах с интенсивным движением в соответствии с гигиеническими нормативами Республики Беларусь (2006—2010 гг.)

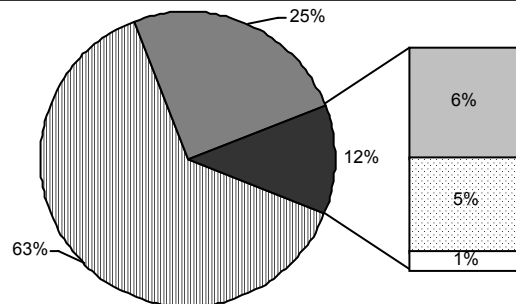
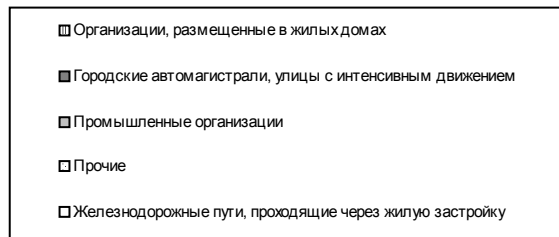


Рис. 3. Результаты измерений источников шума в Минске, не соответствующих гигиеническим нормативам (2010 г.)

тель функционального состояния организма, на звуковое воздействие зависит от степени умственного и физического напряжения, возраста, пола, состояния здоровья, шумового анамнеза. Всегда есть люди, более чувствительные к шуму (коррелирует с невротичностью человека). Разница в физиологически действующих уровнях шума на «нечувствительные» и «чувствительные» индивиды составляет 10 дБ, «нечувствительные» и «сверхчувствительные» — 30 дБ. Одной из его особенностей является маскировочный эффект — воздействие на восприятие звуковой, особенно речевой информации. Изучение звукового влияния на людей разного пола и возраста показало, что наиболее чувствительными оказались женщины и лица старших возрастных групп. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями их организма. Так, женщины и пожилые лица, проживающие в шумных районах, чаще жалуются на раздражение, нарушение сна, головные боли и боли в области сердца. Объективно выявлены тенденции к повышению артериального давления, изменения показателей электрокардиограммы, функциональные нарушения центральной и вегетативной нервной системы, снижение слуховой чувствительности [3, 4].

Одним из критериев отрицательного воздействия шума на сон является его нарушение. Число жалоб на расстройство сна существенно увеличилось в связи с ростом уровня звука. Особенно чувствительны к ночному шуму лица в возрасте от 40 до 60 лет, чаще женщины, работники умственного труда (в отличие от рабочих, занятых физическим трудом), а также больные люди. Выявлено, чем длительнее или громче импульс-сигнал, тем скорее происходит пробуждение. Увеличение уровня звука на 2,6 дБА соответствует сокращению времени пробуждения наполовину. Значение имеет и звуковой фон, так, шум 60 дБА больше мешает при фоне 30 дБА, чем 50 дБА.

И. Л. Карагодина установила зависимость между повышением уровня шума в квартире с 35 до 50 дБА и значительным увеличением периода засыпания и коэффициента двигательной активности [4, 5].

Установленный уровень звука для ночного времени (не более 35 дБА) является обоснованным, так как на шум 35—40 дБА реагируют 13% спящих, 45 дБА — 35%, изменение стадии сна возникает при 48,5 дБА, пробуждение — при 50,3 дБА.

В области коммунальной гигиены источники шума можно разделить на две основные группы: расположенные в свободном пространстве (вне зданий) и внутри зданий [3].

Основными источниками первого на территории жилой застройки являются транспортные магистрали. В связи с ростом городов, увеличением объемов и темпов строительства, развитием транспортного комплекса будут появляться новые источники шума, возрастать характеристики уже существующих. Это относится в первую очередь к шуму автотранспортных потоков. Транспортный шум преобладает на примыкающих территориях над остальными источниками в течение 18—20 ч (рис. 4) [4—7].

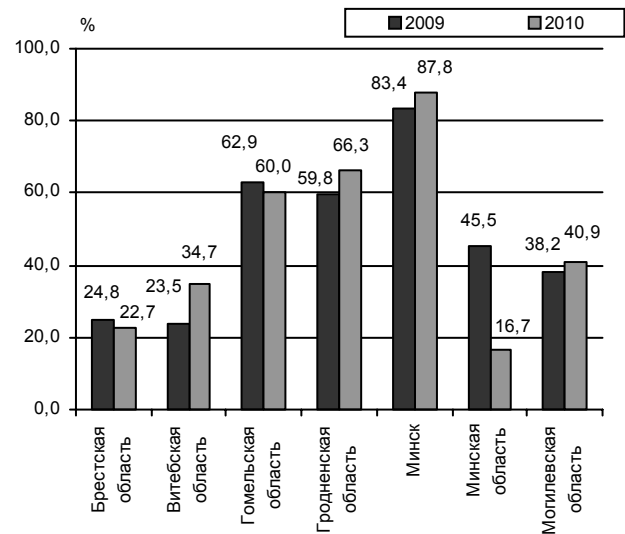


Рис. 4. Результаты измерений уровня шума, не соответствующего гигиеническим нормативам, на городских магистралях и улицах с интенсивным движением (2009—2010 гг.)

В Беларуси в 2009 г. уровень шума не соответствовал гигиеническим нормативам на городских магистралях и улицах с интенсивным движением в 51,4% случаев, в 2010 г. — 46,2%.

Транспортный шум охватывает обширные пространства и действует на протяжении суток [3]. По временной характеристике — непостоянный, по спектральному составу является низко- и среднечастотным и способен распространяться на значительные расстояния от источника [2]. Уровень транспортного шума определяется прежде всего интенсивностью, скоростью и характером (составом) транспортного потока. Колебания уровня между шумовым фоном и максимальными значениями в момент прохождения тяжелых грузовых автомашин, трамваев, железнодорожных составов, электропоездов могут достигать 30—50 дБ [7, 8]. Шумовой характеристикой наземных транспортных потоков является эквивалентный уровень звука (в дБА) на расстоянии 7,5 м от первой полосы (колеи) движения и максимальные уровни звука [7].

При сравнительной субъективной оценке восприятия транспортного шума выявлено, что наименьшее раздражение вызывает звук работающего автомобиля с карбюраторным двигателем, наибольшее — проходящих электропоездов. Если сравнивать звук отдельных машин и транспортного потока того же уровня, то последний воспринимается как более агрессивный [3].

Вклад внешнего шума железнодорожного транспорта относительно невелик (по сравнению с производимым безрельсовым транспортом), но он может оказать значительное влияние на шумовой режим города, так как глубоко проникает на селитебную территорию [6, 8]. Уровень звука от пассажирских, грузовых и электропоездов при скорости движения 50—60 км/ч в 25 м от первой колеи железнодорожного

полотна составляет 90—93 дБ и только на расстоянии 250 м от первой колеи приближается к фоновым. Уровень шума от железнодорожного транспорта зависит от скорости движения составов и нагрузки вагонов (рис. 5) [6—8]. В Беларуси в 2009 г. уровень шума не соответствовал гигиеническим нормативам на железнодорожных путях, проходящих через жилую застройку, в 49,8% случаев, в 2010 г. — в 43,8%.

Источниками шума являются не только железнодорожный транспорт непосредственно, но и станции, вокзалы, депо, тяговое и путевое хозяйство, где осуществляют погрузку и разгрузку. Максимальный уровень звука на прилегающих к таким объектам территориях может достигать 85—88 дБА. Шум от железных дорог может оказывать неблагоприятное воздействие на жилую застройку, расположенную на расстоянии до 400 м [7].

Одним из факторов, неблагоприятно влияющих на здоровье населения, является шум внутренних источников, расположенных в жилых и общественных зданиях. Их можно разделить на несколько групп:

- техническое оснащение зданий (лифты, прачечные, аспираторы пара, трансформаторные подстанции, теплообменные станции, воздухоотехническое оборудование и т. п.);

- технологическое оснащение зданий (морозильные камеры магазинов, машинное оборудование небольших мастерских и т. п.);

- санитарное оснащение зданий (водопроводные сети и краны, сети для распределения теплой воды, смывные краны туалетов, душевые и т. п.);

- бытовые приборы (холодильники, пылесосы, миксеры, стиральные машины, одиночные агрегаты отопления этажей и др.);

- аппаратура для воспроизведения музыки, радиоприемники и телевизоры, музыкальные инструменты [3].

Строительными правилами закреплены требования к звукоизоляции перекрытий зданий, санитарными нормами установлены требования к допустимым уровням шума в помещениях. Однако сегодня его оценка на соответствие допустимым нормам в жилых и общественных зданиях, согласно действующему санитарно-эпидемиологическому законодательству, осуществляется по жалобам населения или для решения других локальных задач. Результаты измерений используют для выявления территорий с повышенным уровнем шума, обнаружения источников, вызывающих сверхнормативное звуковое воздействие на жилые территории, и при разработке мер по их устранению на отдельных территориях.

Актуальной задачей является снижение вибрационного воздействия от различных источников на городские территории. Смежные с проблемой уровня шума вопросы вибрации требуют самостоятельного регулирования.

Источниками вибрации в жилых и общественных зданиях являются инженерное и санитарно-техническое оборудование, а также промышленные установки и транспорт (метрополитен мелкого заложения, тяжелые грузовые автомобили, железнодорожные поезда, трамваи), создающие при работе большие ди-

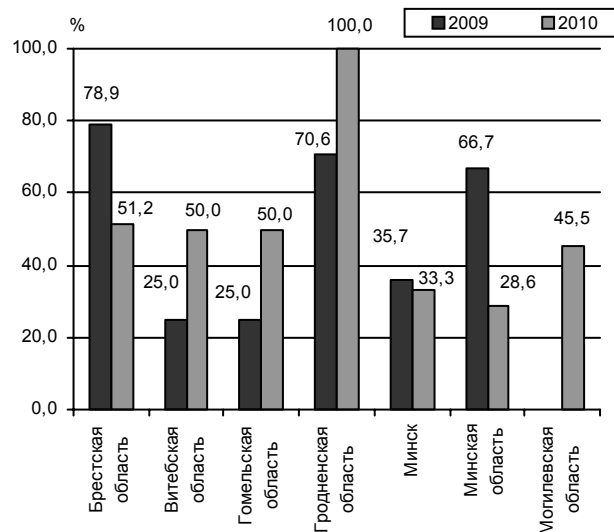


Рис. 5. Результаты измерений уровня шума, не соответствующего гигиеническим нормативам, на железнодорожных путях, проходящих через жилую застройку (2009—2010 гг.)

намические нагрузки. Вибрации часто становятся причиной возникновения шума в помещениях. Для жилых и общественных зданий наиболее неблагоприятными внешними источниками вибраций являются рельсовые транспортные магистрали (метрополитен, трамвайные линии и железные дороги).

В домах, расположенных на расстоянии 50 м от железной дороги, превышение уровня вибрации в квартирах достигает 15 дБ. Проведенные исследования в Минске вдоль линий метрополитена показали, что уровень вибрации в домах, находящаяся в непосредственной близости, после ввода метро в эксплуатацию увеличились в среднем на 20—27 дБ, при этом превышение допустимого уровня в квартирах составляет 3—15 дБ. Зона дискомфорта достигает 40 м. Строительство метрополитена в Минске продолжается, увеличена протяженность линий, планируется строительство третьей, что делает актуальным изучение степени воздействия на население вибрации от метрополитена. Трамвайные линии также являются источниками вибрации. На расстоянии до 40 м от линии трамвая ее уровень в квартирах может превышать допустимые значения до 20 дБ. В условиях «вибрационного дискомфорта» различной степени выраженности проживает от 10 до 20% населения города [7].

Снизить звуковое и вибрационное воздействие на территории сложившейся застройки и вновь проектируемых районов можно, реализуя строительные-акустические, архитектурно-планировочные, технические мероприятия (рациональное планирование зон и режима движения транспортных потоков, применение специального дорожного покрытия, установка шумозащитных экранов, посадка деревьев, применение технических методов глушения шума и вибрации в источниках).

Во вновь проектируемых районах максимально возможное снижение уровня шума в квартирах жилых домов достигается за счет шумозащитного остекления. Применение типовых конструкций окон с повы-

шенной звукоизоляции за счет увеличения толщины стекол и воздушного пространства между ними, тройного остекления, уплотнения притворов, использования звукопоглощающей прокладки по периметру оконных рам снижают транспортный шум до 25 дБА.

Разработаны специальные конструкции оконных блоков с устройством вентиляционных клапанов-глушителей («шумозащитное окно»), обеспечивающих естественную вентиляцию помещений при одновременном снижении транспортного шума.

Создание конструкций с высокоэффективными клапанами-глушителями позволяет оборудовать ими жилые здания, расположенные на магистралях с интенсивным движением транспорта и уровнем звука 80 дБА и более, при условии обеспечения нормативных параметров микроклимата и воздухообмена в жилых помещениях.

Для сохранения акустически благополучных территорий города, недопущения ухудшения качества среды обитания, снижения сверхнормативного шума необходимо масштабное внедрение шумопонижающих технологий во всех сферах городского хозяйства и промышленности, разработка специальных мер по снижению уровня звука, ужесточение мер ответственности за нарушения, связанные с созданием сверхнормативного шума.

Актуально осуществлять работы по картированию уровня шума территорий, результаты которого позволяют обосновать необходимость и приоритетность шумозащитных мероприятий, определить их эффективность. Шумовые карты необходимо обновлять с учетом выполняемых в городе шумозащитных мероприятий. Такая же практика существует и законодательно закреплена в странах Евросоюза (карты транспортного шума обновляют не реже 1 раза в 5 лет).

Ю. К. АБАЕВ

ИСКУССТВО ОБЩЕНИЯ С ПАЦИЕНТОМ

Белорусский государственный медицинский университет

Рассмотрены практические приемы общения врача с пациентом. Отмечена значимость коммуникативной компетенции в профессиональной деятельности врача.

Ключевые слова: врач, пациент, общение.

Испытывая сострадание к больному, врач лучше лечит, а, ощущая это сострадание, больной быстрее поправляется.

Э. Севрус

Конфликт между врачом и пациентом — всегда психотравмирующая ситуация для обеих сторон, сказывающаяся на лечебном процессе. Исследования свидетельствуют, что основными причинами конфликтных ситуа-

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев С. В., Артамонова В. Г., Суворов Г. А. *Актуальные вопросы профилактики неблагоприятного воздействия шума и вибрации.*— М., 1981.
2. Белоусов В. Н. *Борьба с шумом в городах.*— М., 1987.
3. Губернский Ю. Д., Иванов С. И., Рахманин Ю. А. *Экология и гигиена жилой среды.*— М., 2008.
4. Карагодина И. Л. // *Гигиена и санитария.*— 1985.— № 5.— С. 13—15.
5. Карагодина И. Л., Осипов Г. Л., Шишкин И. А. *Борьба с шумом в городах.*— М., 1972.
6. Осипов Л. А. *Снижение шума в зданиях и жилых районах.*— М., 1987.
7. *Отчет о научно-исследовательской работе «Воздействие физических факторов (шум, вибрация, инфразвук, электромагнитное излучение) в городе Минске в составе проекта «Схема охраны окружающей среды города Минска и Минского района».*— Минск, 2007.
8. Быкова Н. П. // *Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. тр. по итогам выполнения ГНТП «Экологическая безопасность» и ОНТП «Гигиеническая безопасность».*— Минск, 2004.— Вып. 4.— С. 56—60.

Поступила 10.03.11.

NOISE AND VIBRATION LOAD ON POPULATION UNDER URBANIZATION CONDITIONS

I. P. Shcherbinskaya, V. P. Filonov, A. A. Zaporozhchenko, I. V. Solovyeva, N. P. Bykova, S. V. Marahovskaya, Z. V. Kulesha, I. V. Arbuzov, S. S. Hudnitsky, E. V. Stroyenko, I. V. Zhevnyak

The noise and vibration pollution current state in Belarus cities is shown. The findings obtained by bodies and establishments during the physical factors state sanitary monitoring in the Republican regions are presented.

Key words: urbanization, noise and vibration influence on population health.

Адрес для корреспонденции:

Щербинская Ирина Петровна.
Республиканский научно-практический центр гигиены.
220012, г. Минск, ул. Академическая, 8; сл. тел. (8-017) 331-63-35.

ций и ведущей причиной жалоб являются дефекты общения медицинских работников с больными и их родственниками [1]. Сегодня пациент, обращаясь к медику, ожидает быстрого эффекта от лечения, высокий уровень комфорта, а главное — его выслушают и посочувствуют. В связи с этим удовлетворенность больного медицинской помощью во многом определяется правильно налаженным контактом с врачом и доверием к нему [2].

Какого врача пациент считает хорошим? На этот счет у него есть свое мнение. И если оказывается, что доктор не соответствует ему, он занижает оценку, разочаровывается и отказывается в доверии. Естественно, это затрудняет работу медика. Что же ожидает больной от врача кроме лечения? В первую очередь, он ищет качества, которые обязательны для человека, избравшего столь благородную профессию. Доброта, приветливость, сочувствие, терпимость, готовность помочь, внимательность, бескорыстие — вот черты характера, которыми, по его мнению, должен обладать врач. Все это больной может увидеть и почувствовать

уже в первые минуты общения. И если он убеждает, что доктор обладает такими качествами, сразу проникается симпатией и доверием к нему [3].

Определенную роль в процессе общения с пациентом играет внешний вид врача. Это вроде бы не имеет отношения к профессиональным знаниям и умению лечить, однако для большинства людей медицина — особенная область знаний, имеющая отношение к здоровью, жизни и смерти, поэтому она вызывает не только уважение, но и некоторый трепет. И если пациент видит, что доктор одет неряшливо, невольно заключает, что и его профессиональные знания также беспорядочны, как и внешний вид. Впрочем, не в меру щеголеватый облик, а у женщины-врача к тому же обилие косметики и украшений тоже разочаровывают больного и вызывают недоверие [4].

Однако пациент пытается угадать не только черты характера доктора, но и меру его профессиональной пригодности. Казалось бы, ему это недоступно. Адекватно оценить знания врача могут только его коллеги. Какие же особенности поведения позволяют больному оценить умение доктора? Любого мастера своего дела сразу видно по спокойной, уверенной работе, без суеты и лишних движений. Неудивительно, что больные часто выделяют опытного медика и их оценка большей частью оказывается верной. Но пациент ожидает от доктора не только соответствующей внешности, особых положительных черт характера и профессиональных знаний. Для него важен еще один критерий — уровень культуры. Такой врач вежлив, учтив, деликатен, от него не услышишь резкого слова.

Важным показателем человеческих качеств доктора является пунктуальность, которая свидетельствует об уважении к другому человеку. Опоздания обычно говорят об административной небрежности, плохом планировании работы, пренебрежении ко времени других людей и распространенной среди медиков уверенности, будто бы пациенты думают, что врач занят более тяжелыми больными. Недоверие вызывает доктор, который прерывает осмотр, чтобы ответить на телефонный звонок.

Существенными факторами в оценке медика являются его характер и манера поведения. От врача должен исходить положительный заряд и оптимизм. Еще 3 века тому назад Д. Свифт дал совет: «Лучшие врачи в мире — это врач Диета, врач Спокойствие и врач Весельчак». Пациенту необходима надежда, даже если болезнь неизлечима и быстро прогрессирует. Не поддаваясь на фальшивый оптимизм, тяжелобольные рады проявлению человеческой заботы [5]. И так, больной хочет, чтобы и внешний вид врача, и его поведение, и манеры соответствовали образу, который он создал себе. Пренебрегать этим разумным и справедливым желанием не следует. Ведь если действительность совпадает с идеалом, возникает доверие, столь важное в лечебной работе.

Но вот начинается беседа с больным. Иногда врач не разговаривает, а «выстреливает» вопрос за вопросом и торопливо записывает ответы. Он думает, что так более полно и точно соберет анамнез. Ему кажется, что пациент слишком многословен, лучше оборвать его монолог и сразу перейти к вопросам. Действительно,

такая тактика экономит время, но она позволяет узнать только то, что врач считает нужным. Это частая ошибка. Не менее важно выяснить, чем на самом деле озабочен пациент. Беседа не должна превращаться в допрос. Поменьше писать, чаще глядеть больному в глаза, а главное — всем своим поведением показывать, что не только его проблема, но и он сам не безразличен и вы искренне хотите ему помочь [6].

Важным фактором является умение медика слушать пациента. Исследования показывают, что врачи прерывают больного каждые 15—30 с. Это свидетельствует о нетерпении, спешке или отсутствии интереса к тому, что важно для пациента. Подробные вопросы показывают готовность изучить насущные нужды больного. Доктор, повторяющий и суммирующий все сказанное пациентом, — хорошо подготовленный и умеющий слушать профессионал. Пациент больше доверяет врачу, который скрупулезно изучает историю заболевания, интересуется его работой, связанными с ней проблемами и обнаруживает искреннюю озабоченность. Преимущество будет и у медика, который сыграет роль человека, располагающего массой времени, особенно если пациент точно знает, что доктора ожидают другие больные.

В процессе разговора не всегда решающими для постановки диагноза являются прямые вопросы, которые задают при сборе анамнеза. Очень важна эмоциональная реакция больного, казалось бы, на нейтральный вопрос. Когда имеешь дело с интимной, легко ранимой сферой внутренней жизни человека, вопросы «в лоб» могут показаться грубым вторжением в душевный мир и вызвать негодование. Пациент замкнется, контакт будет потерян. Чтобы помочь больному раскрыться, важно создать атмосферу теплоты и симпатии. Если врач привык использовать тактику формального допроса, значительная часть внутренней жизни пациента останется неизвестной. В результате диагноз может оказаться неполным, а то и неверным. Есть и еще одно важное обстоятельство. Когда больной «раскрывается», он не только помогает диагностическому поиску врача. Признание благотворно действует на самого пациента. Если вдуматься, выражение «облегчить душу» удивительно точно в буквальном смысле. Иными словами, выяснение анамнеза в обстановке сочувствия и взаимного доверия является одновременно и началом лечебного процесса [7].

Следует отметить, что присутствие близкого родственника ускоряет получение важной информации и сокращает время, необходимое для сбора анамнеза. Известный американский кардиолог Б. Лаун описывал такой случай. Как-то он спросил больного о сексе и тот быстро ответил: «Секс не проблема». И каждый раз, когда он приходил на прием, ответ был тот же. Однажды пациент пришел на прием с женой. На вопрос о сексе последовал обычный ответ, однако при этом жена удивленно посмотрела на него. Б. Лаун спросил пациента: «А какие знаки препинания вы ставите в своем ответе?» Пациент смутился и ответил: «Секса нет. Проблема!» [2].

Существует еще одно ценное врачебное качество. Это готовность признать свою ошибку. Умный пациент знает — медицина не является точной наукой. Ошиб-

ки неизбежны даже у самых добросовестных специалистов. Признание своих ошибок — лучший способ довести до минимума их повторение и признак перво-классного врачевания.

Как расположиться для разговора? Нарушение дистанции общения серьезно ухудшает первое впечатление. Оптимальным для интимного разговора является расстояние до 0,5 м, дружеского — до 1,5 м, делового — до 3 м, лекторского — до 7 м. Дистанция существенно влияет на передачу того, что не расскажешь словами: чувства жалости, сострадания и т. п. Конечно, сам текст можно усвоить и на большом расстоянии, но из невербальной информации многое ускользает. Еще опаснее для перспективы контакта расположиться ближе, чем положено. Чтобы не нарушить дистанцию общения, лучше предложить больному самому выбрать место возле уже сидящего врача. Это покажет, на каком расстоянии он предпочитает вести беседу. При этом общаться лучше не через стол, а сидя рядом.

Облегчает общение использование техники присоединения, например, по дыханию. Синхронизируя дыхание с ритмом дыхания больного, его легче понять и договориться. Помогает зеркальное повторение позы и выражения лица. Встреча глаз — периодически. Нельзя «сверлить» пациента глазами, однако при обсуждении интимных вопросов не следует отводить глаз, это приведет к потере контакта. Поза активного слушания: подбородок на руке, легкий наклон головы к собеседнику. Приемы активного слушания: умение молчать, поддакивать, ни в коем случае не оценивать, то есть вовлеченность врача при минимальном словесном участии в разговоре. Медик, задающий тон в беседе, выигрывает в информации и во времени, но теряет контакт. Врач, активно слушающий, выигрывает в контакте, но утрачивает ведущую роль [8].

С помощью приемов эмпатии (от греч. *empathia* — сопереживание) можно передать свою заинтересованность. Это психологические приемы, позволяющие показать больному сочувствие: «Я представляю, что Вы тогда чувствовали...», «Сколько же Вам пришлось пережить...», «У Вас вид усталого человека...», «Как Вам достается...» и т. п. Но перегружать беседу подобными фразами нельзя, поскольку сверхсочувствие — это разновидность бесчувственности. Как задавать вопросы? В положительной или ложноположительной форме? Например: «Степан Иванович, боли в сердце у Вас нет?» Психологи рекомендуют вести опрос с применением ложноположительной формулировки вопросов. В таком случае при наличии боли в сердце больной должен возразить врачу. Психологически возраить всегда труднее. И прежде чем это сделать, человеку надо хорошенько подумать. Значит, получится более точное описание состояния пациента [9].

Первая встреча с больным или его родственниками имеет особое значение. Беседа должна быть неторопливой. Если пациент заметил, что врач спешит, хорошего сотрудничества, складного рассказа о жизни и болезни не получится. Настойчивость в выяснении деталей жизни, болезни, динамики самочувствия всегда вызывает доверие у пациента, ощущение, что он попал в «надежные руки». Больной проникается доверием к врачу, ко-

торый не делает сразу записей в ходе беседы, смотрит прямо в глаза, не осуждает медицинских работников, которые до этого «пользовали» больного.

Что касается взгляда «глаза в глаза», то им надо уметь пользоваться. С пациентами молодого и среднего возраста можно чаще встречаться взглядом, они это выдерживают. А вот люди пожилого и старческого возраста такой взгляд могут истолковать превратно, сочтут его нахальным или непочтительным. Правда, в истории медицины зафиксирован такой примечательный факт. После осмотра хирургом Р. Леришем знаменитый французский маршал Ф. Фош сказал ему: «Я хочу, чтобы эту операцию сделали Вы, потому что Вы первый, кто говорил со мной, глядя прямо в глаза. Я Вам поверил».

В начале беседы важно разговаривать собеседника и получить максимум информации. Эффективен прием «эхо», когда врач повторяет конец фразы пациента:

— На работе случилась авария и у меня были большие неприятности.

— Были большие неприятности?

Имеются психологические приемы усиления диалога: «Продолжайте, это очень важно», «А с этого момента, пожалуйста, поподробнее», «Мне кажется, Вы сейчас чувствуете...» Надо уметь видеть симптомы напряженности в речи собеседника: появление пауз, слов-паразитов, штампов, если их не было раньше. Убыстрение темпа речи, появление иронии — подтверждение психологического неблагополучия в отличие от юмора, который, напротив, свидетельствует о хорошем контроле над ситуацией. Не будем говорить о сатире — часто это оружие интеллигентного агрессора. Предупреждающие сигналы — слова «просто» и «вообще»: «Сколько у Вас детей? — Вообще-то двое...» и т. д.

В процессе беседы важно выявить признаки напряженности у собеседника. Человек лучше всего «держит» лицо, а на лице — глаза. А вот нижняя челюсть лжет гораздо меньше: сжатые зубы выдают агрессию, не говоря о желваках на скулах. Еще хуже человек контролирует руки: постукивание пальцами, игра с очками или ручкой — признаки напряженности. Покачивание ноги и носки стоп, направленные к дверям, — верный признак напряженности и желания окончить разговор.

При беседе с некоторыми больными полезно использовать метод «дефицита». Сказав, например, об очереди на фиброколоноскопию, удастся быстрее доказать необходимость данного исследования. Такой подход лучше использовать для убеждения женщин. Метод выбора: описав все «за» и «против», максимально близко подвести собеседника к решению вопроса, например, об операции и... остановиться. Решение пациент примет сам. Прямые советы, как правило, вызывают сопротивление. Косвенное внушение работает лучше. Психологические клише: «Я бы на Вашем месте поступил так...», «Мое мнение, если хотите знать, такое...» [3].

Необходимо учитывать — важная информация должна исходить от человека, имеющего влияние на больного. Если контакт формальный, лучше поискать в его окружении родственника или друга, к которому он прислушивается, и через него довести необходимую информацию. Определенную помощь оказывает тест

с пуговицами. Больному предлагается набор больших и маленьких пуговиц черного и белого цвета. Пуговицу «Я» нужно поставить в центре, а вокруг наподобие Солнечной системы пациент располагает свое ближайшее окружение (родственники, друзья, коллеги и др.). Анализ теста — степень близости или удаленности от пуговицы «Я» остальных участников «системы», цвет и размер. Белые приятны пациенту, черные враждебны.

Однако чтобы лечить не просто болезнь, а заболевание пациента, который находится перед вами, нужно знать не только его жалобы, но и что это за человек. Для этого врач не может ограничиться формальным набором вопросов. В простом общении мы постигаем собеседника не только на основе его ответов. Не менее важные сведения дают его умолчания, интонация, мимика, жесты, то есть все поведение человека — то, что называется «невербальная информация». Мы не только слушаем, но и одновременно используем другие органы чувств. Призыв библейского пророка «Слушайте и внимайте!» — не только ораторский прием, когда второе слово усиливает или поясняет первое. Это точное обозначение двух разных способов познания. Надо не только слышать, что отвечает нам больной, но и внимать, то есть воспринимать нашего собеседника всеми органами чувств [10]. Немало информации могут передать темп речи, предпочтение цвета в одежде и др.

Оценивая невербальные признаки, нужно помнить — все они имеют значение лишь в контексте данного разговора. Жест не имеет смысловой нагрузки, если он существовал до беседы. Рассогласованность речи и жестов является серьезным предупреждением — верить следует больше невербальной информации. Правильное понимание позиции пациента, выраженной на языке бессловесного общения, подскажет, как изменить тактику, чтобы достичь желаемого результата. Жесты, свидетельствующие о сомнениях собеседника: потирание рук, переносицы, подбородка, покусывание дужки очков. Они сигнализируют о том, что прерывать беседу в этот момент нельзя — вы еще не убедили пациента в своей правоте, либо он считает, что вы говорите неправду. Необходимо дать время подумать, а затем привести более убедительные аргументы. Жест «палец вдоль щеки» выражает скепсис. В ответ на него следует изменить тактику беседы. Жест «закрытый рукой рот» показывает, что в разговоре «нащупана» горячая точка, о которой собеседник пока говорить не намерен. Какие невербальные знаки предупредят о том, что собеседник занял оборонительную позицию? Это жесты защиты: руки, скрещенные на груди, сцепленные, спрятанные за спину или в карманы, удаление с одежды воображаемой пылинки. Жесты агрессии: руки на поясе или на бедрах, указующий перст, сжатые кулаки.

Стоит сказать о жестах, показывающих, что внимание собеседника исчерпано, информация больше не воспринимается и разговор пора заканчивать. Во-первых, это взгляд на часы. Кстати, в кабинете у врача они должны быть расположены так, чтобы в любую минуту можно было узнать время, не оскорбляя собеседника взглядом на часы. Это грубый жест — «пора заканчивать». Во-вторых, ерзание на стуле, комплекс «оживление взгляда: на вас — на дверь». В-третьих, перекалывание бумаг на столе.

Через прикосновение к пациенту легче проникнуть в суть проблемы. Первая встреча с врачом, как правило, бывает безликой. Отношения коренным образом меняются после физического осмотра. Напряженность в общении переходит в непринужденную беседу. Вопросы воспринимаются без обиды. То, что больной скрывал, выясняется без особого труда. Чужой становится своим в течение нескольких минут и говорит об интимных вещах, о которых можно поведать только близкому другу [11].

Первым прикосновением врача к пациенту должно быть рукопожатие — радушно приветствие, жест готовности, сигнал готовности принять больного как своего ближнего. Для врача в этом ритуале кроется целый кладезь информации о характере и психологическом состоянии пациента: протянута ли рука с пылом или с робостью, не дрожит ли она? Или он сдержанно, как бы нехотя отвечает на рукопожатие? Твердая рука человека, который держит все под контролем, — совсем не то, что скользкая ладонь смущенного и обеспокоенного пациента, едва касающаяся пальцев врача. Человек, избравший позицию превосходства, подает руку ладонью вниз, тогда как в позиции подчиненного здороваются ладонью вверх. Рукопожатие равных — параллельными, вертикально расположенными ладонями. Разоружить здоровающегося с вами «агрессора» не сложно: надо встретить его руку обеими руками. Это жест готовности к контакту, также как и раскрытые руки или расстегнутый пиджак.

Еще один важный вопрос: как сообщить пациенту плохую новость о его болезни? Мы откладываем это до последнего момента, стараемся не оставаться с больным наедине, игнорируем его намеки. Почему, по-разному выражению наших западных коллег, мы ведем себя как рабочие кладбища — скорбно, мрачно, закрыто? Мы слишком профессиональны — термины, назначения, — все кроме эмоционального ответа. Мы боимся, что нас обвинят, боимся реакции больного, что не сможем ответить на все его вопросы, боимся, наконец, сами проявить эмоции и расстроиться.

В западных странах считают, что честность — лучшая стратегия. У нас до сих пор нет единого взгляда на эту проблему. По-видимому, задача врача — выяснить ту дозу правды, которую пациент хочет услышать. Как получить представление об этом? Один из путей — «расскажите о своей жизни». Естественно, без умения разговаривать больного нечего и думать о том, чтобы сообщить ему плохие новости. Эмоциональность врача здесь только полезна. Говорить лучше не наедине, а в присутствии нескольких людей. Желательно, если неприятное известие сообщит близкий человек. Еще лучше — сказать, минуя слова. Страшно оказаться в одиночестве перед страхом смерти, поэтому чем больше людей будет рядом (родственники, друзья, медики), тем лучше. Никогда не стоит прогнозировать, сколько осталось жить, — это отнимает надежду у больного. Полезно иметь в виду, что лучше усваивается конец беседы, хуже — начало, и совсем плохо — середина. Вот и подумаем, куда вставить неприятное сообщение, чтобы оно не привело к спору или конфликту [12].

Без споров не обойтись ни в жизни, ни в медицине. В спорах мы становимся умнее, логичнее. Знание, преподнесенное в беседе, — лишь информация к размышлению. Знание, полученное в споре, становится убеждением. Спор — это борьба, и побеждает тот, кто лучше вооружен. Необходимо различать 2 вида спора: конструктивный, в котором совершается поиск истины, и конфликтный, где истина не важна, а необходима победа любой ценой. В конструктивный спор вступать можно и нужно, конфликтного следует избегать. Признаки конфликтного спора: нежелание слушать — монолог, а не диалог; небезопасность спорящих — эмоциональная агрессия, демонстрация своей значительности, предубежденность.

Как поступать, будучи втянутым в конфликтный спор? Во-первых, дать противнику возможность полностью изложить свою точку зрения. Первым высказывается, как правило, тот, кто больше «заряжен». Спокойствие — мощная сила в конфликте. Пока собеседник говорит, есть время собраться с мыслями, успокоить дыхание и т. п. Во-вторых, попытаться локализовать спор, не игнорируя доводы противоположной стороны. Возможно, спорщик увидел что-то важное и с этим нужно согласиться. Психологическое клише: не «неужели Вы даже этого не знаете», а «как Вы, конечно, знаете». Попытаться навести мосты: «Не исключено, я в чем-то ошибаюсь, давайте разберемся вместе». Показателем хорошей самооценки является следующая фраза: «Меня задело..., а Вас? Давайте попробуем больше этого не делать». Выгодно на какое-то время отвести пациенту доминирующую роль. Одна из техник в подобной ситуации — «замаскированная похвала»: «Не знаю, как поступить. Посоветуйте, пожалуйста». Помогает метод пересаживания, особенно если собеседник находится в оборонительной позе. При этом самому не следует обнаруживать невербальных оборонительных знаков. Собственный переход в позу активного слушания или другие жесты открытости в такой ситуации стоят усилий, но эффект от них очевиден.

Если позитивных тенденций недостаточно, можно использовать психологическое клише: «Как Вы думаете, что будет, если мы не договоримся?» — или приемы корректного отбоя: «Ваша точка зрения, безусловно, интересна, но...», «Вы, конечно, можете со мной не согласиться, но я совершенно уверен в том, что...». Врач должен без напряжения уметь пользоваться следующими фразами: «Когда со мной говорят в таком тоне, я прекращаю разговор», «Подумайте, в какое положение Вы меня ставите», «Я хотел бы сменить тему разговора», «Поговорим позже, когда у Вас настроение будет лучше».

Данные приемы позволяют вести спор без больших психологических потерь. Главное в конфликтном споре — узнать мотивы собеседника, для чего он затеял полемику. Если это — стремление к превосходству, не стоит обвинять себя в несостоятельности по сути спора. Опытный врач всегда анализирует конфликтные ситуации, иногда даже с излишней рефлексией и самообвинениями. После разговора полезно спросить себя: «Что хорошего я сделал, чего удалось добиться, что сделал бы по-другому». Умение говорить с пациентом

отличает, по словам известного клинициста Б. Е. Вотчала, хорошего врача от врача эрудированного [6].

Болезнь всегда содержит выраженный психологический компонент. Чтобы воздействовать на больного, необходимо проникнуть в его душевный мир. Этому способствуют приветливость и сочувствие, неподдельный интерес к деталям заболевания и обстоятельствам жизни, уверенное выполнение диагностических манипуляций. Такое поведение врача глубоко впечатляет пациента, вызывая у него чувство благодарности. Это позитивное психологическое воздействие происходит даже без использования специальных психотерапевтических методик. Больной уже подготовлен, и даже простые слова, что все обойдется, что можно помочь и опасности нет, будут восприняты с доверием и радостью. В такой атмосфере все дальнейшие высказывания доктора окажутся плодотворными.

Успокоить и ободрить пациента, вдохнуть в него надежду, укрепить волю, заставить активно бороться с недугом — все это не менее важно, чем лечебные процедуры, таблетки и инъекции. Это и есть психотерапия. Вот почему хороший врач всегда оказывает мощное благотворное психотерапевтическое воздействие, даже если просто беседует с больным. Пациент хочет найти медика, для которого он не являлся бы безликим больным и которому мог бы рассказать о своих проблемах. И главное — он хочет найти врача, чья забота о нем вызвана желанием выполнить свой долг и оправдать ни с чем не сравнимую честь своей профессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шпаковская Е. В. // *Онкологич. журн.* — 2009. — Т. 3, № 4. — С. 90—93.
2. Лаун Б. *Дети Гиппократы XXI века: дела сердечные.* — М., 2010.
3. Магазаник Н. А. *Психология врачевания.* — М., 2007.
4. Шпаковская Е. В. // *Онкологич. журн.* — 2009. — Т. 3, № 1. — С. 78—83.
5. Харди И. *Врач, сестра, больной: психология работы с больными.* — Будапешт, 1972.
6. Решетова Т. В. // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* — 2000. — № 4. — С. 48—51.
7. *Деонтология в медицине. В 2 т. / Под ред. Б. В. Петровского.* — М., 1988.
8. Кондурцев В. А. // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* — 2007. — № 2. — С. 37—44.
9. Кондурцев В. А. // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* — 2007. — № 3. — С. 16—28.
10. Гусаренко В. В., Тяжельников Ю. А. // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2009. — № 1. — С. 106—107.
11. Тюльпин Ю. Г. *Медицинская психология.* — М., 2004.
12. Лили Ч. // *Психологическая наука и образование.* — 2003. — № 1. — С. 28—35.

Поступила 25.02.11.

ART OF COMMUNICATING WITH PATIENTS

Yu. K. Abayev

The physician's practical modes for communicating with patients are considered. The significance of the physician's communicative competence for his/her professional activities is stressed.

Key words: physician, patient, communication.

Адрес для корреспонденции:

Абаев Юрий Кафарович.

Редакция журнала «Здравоохранение».

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 28; сл. тел. (8-017) 222-16-82.



К статье профессора П. И. Лобко и А. Р. Ромбальской «Имеют ли место строго сегментарные связи периферических нервов и внутренних органов с центральной нервной системой?», опубликованной в № 5, 2011 (стр. 46—51).

Детальное изучение структурной и функциональной организации спинного мозга на макро- и микроуровнях, установление взаимоотношений между спинным мозгом и его компонентами (корешки, спинномозговые узлы, спинномозговые нервы и их ветви) имеет важное значение не только с позиций научных интересов, но и потребностей многих врачебных специализаций: невропатологов, нейрохирургов, травматологов, вертебрологов и др.

В клинике нервных болезней локализационный анализ (типичский диагноз) симптомов и синдромов заболеваний и повреждений спинного мозга и его окружения возможен при условии детального знания структурной организации не только спинного мозга, но и его компонентов, а также при глубоком анализе структурных взаимоотношений между клеточными структурами серого вещества спинного мозга, нейронами спинномозговых узлов и периферическими рецепторными образованиями (афферентные и эфферентные).

Вместе с тем установление взаимоотношений нейроцитов спинномозговых узлов с нейронами чувствительных ядер в сером веществе спинного мозга и рецепторами в соме и внутренних органах имеет большое значение в связи с хирургическими вмешательствами как на спинном мозге, так и на позвоночном столбе.

Таким образом, морфология связей спинномозговых нервов и внутренних органов с серым веществом спинного мозга представляет прежде всего практический интерес, обусловленный необходимостью оценки и понимания симптоматики при патологии спинного мозга, прогнозирования ее исходов и выбора методов лечения.

Многолетние многоцелевые и многоуровневые исследования белорусской школы нейроморфологов, возглавляемой академиком Д. М. Голубом, а в последующем его учеником профессором П. И. Лобко, позволили получить богатейший материал, который правомерно и оправданно определяет постановку проблемы, суть которой вынесена в заглавие дискуссионной статьи.

Действительно, общеизвестные представления о сегментарном строении серого вещества спинного мозга, изложенные в отечественных и зарубежных учебниках, носят стереотипный характер, не содержат детального и глубокого анализа морфологической и функциональной сущности представлений о сегментарном аппарате спинного мозга.

Итак, имеют ли место строго (!) сегментарные связи спинномозговых нервов, их ветвей, иннервируемых ими образований сомы и внутренних органов с нервно-клеточными элементами серого вещества спинного мозга?

Основываясь на приведенных авторами статьи многочисленных данных, ответ на этот вопрос не может быть положительным. С позиций топографической анатомии правомерно говорить о сегментарном расположении спинномозговых нервов, с позиций микроорганизации — об общих принципах их формирования из периферических отростков нейронов спинномозговых узлов, аксонов мотонейронов передних рогов серого вещества спинного мозга, аксонов (преганглионарные волокна) латерального промежуточного вещества и крестцовых парасимпатических ядер.

Однако, несмотря на сегментарное расположение и стереотипное формирование спинномозговых нервов, их нервные волокна не имеют строго локализованного представ-

ительства в сером веществе спинного мозга. Так, аксоны чувствительных узлов спинномозговых нервов, формируя задний корешок, входят веерообразно в спинной мозг и соединяются синапсами с нервными клетками серого вещества спинного мозга краниальнее и каудальнее сегментарно расположенных нервов. Это означает, что чувствительная часть спинномозговых нервов не имеет локального сегментарного центра (ядра), поэтому мнение П. Г. Пивченко о неправомерности использования этого термина имеет морфологическое обоснование.

Подтверждением неправомерности представлений о строго сегментарных связях спинномозговых нервов с клеточными образованиями серого вещества спинного мозга является наличие межсегментарных связей задних корешков спинного мозга.

Многосегментарные связи спинномозговых нервов с чувствительными нейронами серого вещества формируются в эмбриогенезе, когда из нейробластов ганглиозной нервной пластинки развивается клеточный компонент спинномозговых узлов, происходит миграция нейробластов в краниальном и каудальном направлениях и образование множественных связей с нейронами спинного мозга различной локализации по его длине. С нарушением сегментарности в процессе развития спинномозговых нервов и их сплетений связано происхождение многосегментарности источников и множественности путей иннервации кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и сосудов.

В целом на основании известных нам научных достижений минских нейроморфологов можно считать, что нервные волокна корешков имеют многоступенчатое происхождение и не связаны только с одним спинномозговым узлом или строго локализованным участком серого вещества спинного мозга. Благодаря наличию множественных связей между спинномозговыми нервами и их сплетениями каждая часть тела и внутренности получают афферентную иннервацию из многих спинномозговых узлов, а эфферентную — из многих участков передних и боковых рогов серого вещества спинного мозга.

Благодаря тому что все органы и ткани иннервируются из многих источников, обеспечивается достаточная ответная реакция на импульсацию с экстеро-, проприо- и интерорецепторов, которая носит преимущественно защитный характер.

Таким образом, спинномозговые нервы и внутренние органы, как убедительно доказано исследованиями минских морфологов, не имеют строго сегментарных связей с нервно-клеточными образованиями серого вещества спинного мозга.

Мы разделяем мнение авторов о том, что правильнее говорить не о сегментарной иннервации органов и тканей, а о сером веществе спинного мозга и о множественности источников и путей иннервации сомы, внутренних органов и сосудов.

*Доцент кафедры анатомии человека
Витебского государственного университета
Г. Г. Бурак.*

*Заведующая кафедрой патологической анатомии
Витебского государственного медицинского университета,
доцент И. В. Самсонова.*



Н. Ф. СИВЕЦ, В. Н. ГУРКО, С. В. ШАФАЛОВИЧ,
П. Г. ДУРОВИЧ, В. Н. ПАВЛЕНКО, В. В. МИХАЙЛОВ,
В. П. КОТОВ

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ОСЛОЖНЕНИЯ И ДРЕНИРОВАНИЕ ЛОЖА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

6-я городская клиническая больница Минска

Цель исследования. Провести анализ послеоперационных осложнений при желчнокаменной болезни и дать оценку дренирования ложа желчного пузыря при лапароскопической холецистэктомии.

Материал и методы. Проанализированы послеоперационные осложнения в двух группах пациентов и изучено влияние дренирования ложа желчного пузыря на течение послеоперационного периода у 88 больных, которым выполняли лапароскопическую холецистэктомию по поводу хронического калькулезного холецистита.

Результаты. Установлено, что частота осложнений в области хирургического вмешательства при остром процессе составила $6,0 \pm 1,8\%$, при хроническом — $2,0 \pm 0,6\%$. Послеоперационные осложнения после лапароскопических холецистэктомий отмечались в $2,1\%$ случаев, в то время как после лапаротомных операций встречались в $8,7\%$ случаев. Повышение температуры имело место у 8 ($47,1\%$) пациентов, которым не проводили дренирование брюшной полости. В группе больных, которым дренировали брюшную полость, повышение температуры тела отмечено у 2 ($2,8\%$) человек.

Заключение. С целью профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при лапароскопических холецистэктомиях необходимо выполнять дренирование ложа желчного пузыря во всех случаях, как при экстренных операциях, так и при плановых.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, послеоперационные осложнения, дренирование.

Желчнокаменная болезнь — одно из наиболее распространенных заболеваний и, по данным литературы, встречается у 10—15% населения. В настоящее время золотым стандартом лечения данной патологии является выполнение лапароскопической холецистэктомии, так как она характеризуется малой травматичностью и небольшим количеством осложнений.

Несмотря на большие успехи в развитии эндохирургии желчнокаменной болезни, проведение лапароскопической холецистэктомии иногда сопровождается тяжелыми осложнениями (повреждение протоковой системы, сосудов и окружающих органов). Тому есть ряд объективных причин: нарушение нормальной анатомии в области гепатодуоденальной связки вследствие выраженного рубцово-спаечного и инфильтративного процессов, наличие синдрома Мириizzi, выявленный интраоперационно холедохолитиаз, а также существование билиодигестивных свищей. В послеоперационный период могут развиваться несостоятельность культи пузырного протока, желчеистечение и кровотечение из ложа желчного пузыря, что обусловлено понижением давления в брюшной полости после окончания и техническими сложностями во время операции. Однако наиболее значимыми осложнениями с точки зрения их

тяжести являются повреждения внепеченочных желчных протоков (развиваются в $0,6$ — $1,0\%$ случаев). Наличие жидкости в области ложа желчного пузыря после операции обнаруживается у 20—25% оперированных лапароскопически пациентов. По данным радионуклидных исследований, в 30—45% случаев эта жидкость содержит желчь [1—4].

Материал и методы

Проведен анализ лечения пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни. В 1-ю группу вошли 673 больных, проходивших лечение в хирургическом отделении 3-й городской клинической больницы им. Е. В. Клумова Минска в 2001—2004 гг. Из них 490 ($72,8\%$) человек были прооперированы по поводу хронического холецистита, 183 ($27,2\%$) — остро-го воспалительного процесса со стороны желчного пузыря.

Вторую группу составили 520 пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни и полипоза желчного пузыря лапароскопическим способом в хирургическом отделении 6-й городской клинической больницы Минска в 2008—2010 гг. Из них 471 ($90,6\%$) человек прооперирован по поводу хронического калькулезного холецистита, 38 ($7,3\%$) — остро-го калькулезного холецистита, 11 ($2,1\%$) — полипоза желчного пузыря.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе частота осложнений в области хирургического вмешательства при остром процессе составила $6,0 \pm 1,8\%$, при хроническом — $2,0 \pm 0,6\%$, то есть статистически достоверно реже в 3 раза ($P < 0,05$). Частоту возникновения гнойно-воспалительных осложнений обусловила техника хирургического вмешательства, в частности степень ее инвазивности. Так, 559 ($83,1\%$) пациентов были оперированы лапароскопически, 114 ($16,9\%$) — с помощью лапаротомного доступа (таблица). Дренирование ложа желчного пузыря после лапароскопических холецистэктомий осуществляли в течение 2—3 сут у 300 ($53,7 \pm 2,1\%$) больных, после холецистэктомий с использованием лапаротомного доступа — у 109 ($95,6 \pm 1,9\%$).

Как следует из данных таблицы, послеоперационные осложнения после лапароскопических холецистэктомий отмечали в $2,1\%$ случаев, в то время как после лапаротомных операций — значительно чаще ($8,7\%$ случаев). Внутрибрюшные гнойно-воспалительные осложнения наблюдали в 1 ($0,2\%$) случае после лапароскопических холецистэктомий (дренирование брюшной полости осуществляли у половины больных).

Во 2-й группе у 42 ($8,1 \pm 1,2\%$) человек наблюдали сочетание желчнокаменной болезни и сопутствующей патологии, что потребовало проведения симультанных операций. Так, 11 ($2,1 \pm 0,4\%$) пациентам выполнили лапароскопическую холецистэктомию и фундопликацию по Ниссену или фундозофагокрукорографию, еще 11 ($2,1 \pm 0,4\%$) — лапароскопическую холецистэктомию в сочетании с грыжесечением и пластикой передней брюшной стенки, в том числе с использованием сетчатых эксплантатов, 20 ($3,9 \pm 0,8\%$) больным — лапароскопическую холецистэктомию и эндоскопический адгезиолизис.

Статистически достоверных различий в количестве осложнений в обеих группах не отмечено.

Проведен ретроспективный анализ лечения 88 пациентов (6 мужчин и 82 женщины) 2-й группы с хроническим калькулезным холециститом вне обострения без сопутствующей патологии органов брюшной полости и передней брюшной стенки. Средний возраст больных составил около 50 лет: 7 ($7,9 \pm 2,9\%$) пациентов — до 30 лет, 64 ($72,7 \pm 4,7\%$) — 30—60 лет, 17 ($19,4 \pm 4,2\%$) человек — старше 60 лет. Большинство из них

Частота и характер послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у пациентов с калькулезным холециститом

Вид осложнений	Лапароскопическая холецистэктомия (n=559)	Традиционная холецистэктомия (n=71)	Холецистэктомия с использованием мини-доступа (n=43)
Несостоятельность холедоходуоденоанастомоза, перитонит, абс. (%)	—	1 (1,4±1,4)	—
Повреждение желчных протоков, перитонит, абс. (%)	—	—	2 (4,7±3,23)
Подпеченочный абсцесс, абс. (%)	1 (0,2±0,2)	—	—
Нагноение операционной раны, абс. (%)	9 (1,6±0,54)	2 (2,8±1,9)	2 (4,7±3,23)
Инфильтрат операционной раны, абс. (%)	2 (0,4±0,28)	2 (2,8±1,9)	—
Пневмония, абс. (%)	—	1 (1,4±1,4)	—
В с е г о ...	12 (2,1±0,61)	6 (8,4±3,3)	4 (9,3±3,8)

(80,7±4,2%) были преимущественно трудоспособного возраста. Время от начала заболевания до обращения в стационар колебалось от 1 года до 5 лет и в среднем составило 1,2 года.

Все пациенты до операции обследованы по общепринятой методике, согласно протоколам и стандартам обследования и лечения при данной патологии. Обязательным являлось ультразвуковое исследование органов брюшной полости для верификации диагноза.

Оперативное вмешательство выполняли под эндотрахеальным наркозом. Всем 88 пациентам провели стандартную лапароскопическую холецистэктомию. Из них 71 (80,7±4,2%) человеку выполнили дренирование брюшной полости (средняя длительность операции составила 55 мин). Критерии отбора больных для дренирования ложа желчного пузыря следующие: наличие в нем участков с открытой паренхимой печени; обнаружение обширных участков коагулированных тканей; риск паренхиматозного микрокровоотечения. В 17 (19,3±4,2%) случаях дренирование не проводили (средняя длительность операции составила 50 мин). К концу операции ложе желчного пузыря было «сухое», то есть без малейших признаков кровотечения и желчеистечения.

У всех оперированных пациентов осуществляли морфологическое исследование удаленного материала.

В 1-е сутки после операции у 71 больного после дренирования по дренажу из брюшной полости осуществляли отток серозно-геморрагического отделяемого, иногда с примесью желчи (от 10 до 20 мл). На 2-е сутки количество отделяемого уменьшалось (5—15 мл). При отсутствии отделяемого на 2-е сутки дренаж удаляли. Наличие дренажа не приносило существенного дискомфорта пациентам и не мешало их ранней активизации. Все больные в послеоперационный период активизировались на 1—2-е сутки.

Существенных изменений в клинических и биохимических анализах крови пациентов после операции не было. Однако отмечали повышение температуры у 8 (47,1±12,1%) больных, которым не проводили дренирование брюшной полости, что потребовало назначения антибактериальной терапии. Среди пациентов, которым выполняли дренирование брюшной полости, повышение температуры тела наблюдали только у 2 (2,8±1,9%) человек, что вызвало необходимость назначения антибиотиков.

Анализируя сроки пребывания в стационаре после операции, установлено, что средняя длительность послеоперационного периода среди больных, которым выполнили дренирование, составила 4,0 дня, что на 1,5 дня меньше по сравнению с таковой у остальных пациентов.

Малая инвазивность операции, несомненно, уменьшает травматизацию в зоне расположения желчного пузыря. Однако не следует забывать о том, что повышенное во время операции внутрибрюшное давление является одним из факторов, который влияет на кровотечение и желчеистечение из ложа желчного пузыря в послеоперационный период, следовательно, и на количество послеоперационных осложнений.

Выводы

1. С целью профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при лапароскопической холецистэктомии необходимо выполнять дренирование ложа желчного пузыря во всех случаях, как при экстренных хирургических вмешательствах, так и при плановых.

2. Установка дренажа существенно не влияет на длительность операции, но при этом способствует сокращению времени пребывания в стационаре.

3. Антибиотикотерапия при плановых хирургических вмешательствах по поводу хронического калькулезного холецистита показана лишь в случае возникновения гнойно-воспалительных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балалыкин А. С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия.— М., 1996.
2. Гуревич А. Р. // *Новости хирургии*.— 1998.— № 2.— С. 38—39.
3. Нестеренко Ю. А., Михайлулов С. В., Бурова В. А. и др. // *Хирургия*.— 2003.— № 10.— С. 41—44.
4. Сажин В. П., Юценко Г. В., Бодрова Н. Г. // *Хирургия*.— 2007.— № 9.— С. 19—22.

Поступила 14.02.11.

CHOLELITHIASIS: COMPLICATIONS AND GALLBLADDER BED DRAINAGE DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

N. F. Sivets, V. N. Gurko, S. V. Shafalovich, P. G. Durovich, V. N. Pavlenko, V. V. Mikhailov, V. P. Kotov

Objective. To analyze postoperative complications in case of cholelithiasis and to assess the gallbladder bed drainage during laparoscopic cholecystectomy.

Materials and methods. The postoperative complications were analyzed in two groups of patients and the gallbladder bed drainage effect on the postoperative period course was studied in 88 patients having undergone laparoscopic cholecystectomies for chronic calculous cholecystitis.

Results. The complications occurrence in the site the operation for an acute process had been carried out was 6.0%±1.8% and for a chronic process — 2.0%±0.6%. Postoperative complications were observed in 2.1% of laparoscopic operations and in 8.7% of laparotomies. Fever was registered in eight (47.1) patients having not been drained and in two (2.8%) patients their abdominal cavities having been drained.

Conclusion. The gallbladder bed drainage is indicated both in case of urgent laparoscopic cholecystectomies and in case of planned operations for preventing postoperative pyo-inflammatory complications.

Key words: cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy, postoperative complications, drainage.

Адрес для корреспонденции:

Сивец Николай Федорович.
6-я городская клиническая больница.
220037, г. Минск, ул. Уральская, 5; сл. тел. (8-017) 245-26-21.

В. А. ШОТТ

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НОВОГО СПОСОБА ФОРМИРОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-ТОЩЕКИШЕЧНОГО СОУСТЬЯ ПРИ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО БИЛЬРОТ-2

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Выявить преимущества нового способа формирования желудочно-тощекисеичного соустья при резекции желудка по Бильрот-2 для обоснования внедрения его в клиническую практику.

Материал и методы. Проведено экспериментальное исследование на 40 собаках и клиническая оценка способа у 80 пациентов.

Результаты. Новый способ сокращает время операции на 9 мин, обеспечивает заживление слизистой оболочки соустья на 14-е сутки. Частота послеоперационных осложнений сократилась в 2 раза, анастомозита — в 3,75 раза. У всех обследованных пациентов в отдаленный период наблюдения отмечены положительные результаты.

Заключение. Оценка нового метода в эксперименте и клинике позволяет рекомендовать его применение в клинической практике для улучшения непосредственных и отдаленных результатов резекции желудка по Бильрот-2.

Ключевые слова: резекция желудка, желудочно-тощекисеичное соустье, механический шов, осложнения, результаты операции.

Разработан новый способ формирования соустья между культей желудка и тощей кишкой при резекции желудка по Бильрот-2 [3]. При этом дистальный край культы желудка сшивали с противобрыжеечным краем тощей кишки по типу ковец в бок. Для обеспечения надежного контролируемого гемостаза шва со стороны большой кривизны желудка выкраивали 2 лоскута (дорсальный и вентральный). Дорсальный лоскут соединяли с тощей кишкой инвертированным механическим швом, а вентральный — звертированным механическим. Способ предполагает формирование соустья путем наложения механического шва линейным степлером («Johnson & Johnson», «Autosuture», США) с погружением его серозно-мышечным. Только краинальный и каудальный углы соустья ушиваются ручным П-образным серозно-мышечно-подслизистым швом [4].

Материал и методы

Проведено экспериментальное исследование на 40 собаках и клинические наблюдения за лечением 80 пациентов. Опыты на животных проведены в ЦНИЛ БГМУ с соблюдением правил их выполнения. Разработан способ формирования желудочно-тощекисеичного соустья [6]. В опытную группу вошли 24 собаки, которым выполнили операции формирования соустья по новому способу. Контрольную группу составили 16 животных, у которых соустье формировали известным способом соединения конца культы желудка в бок тощей кишки. На заднюю губу соустья накладывали шов Альберта, на переднюю — шов Шмидена. Первый ряд швов погружали на всем протяжении серозно-мышечным узловым.

Животных наблюдали в течение 2, 6, 14 и 30 сут после операции. У них оценивали переносимость операции по выживаемости после вмешательства и время формирования соустья желудка с тощей кишкой.

Прочность наложенного шва оценивали методом пневмопрессии в указанные сроки [2]. Проницаемость шва для микрофлоры определяли путем подсчета количества энтеробактерий в содержимом просвета соустья и промывных водах зоны соустья со стороны брюшинного покрова по методу А. А. Запорожца [2]. Выраженность спаек в зоне анастомоза определяли площадью сращения (склеивание) соустья с расположенными рядом органами по методу А. А. Абуховского в указанные сроки наблюдения [1]. Сроки заживления шва наложенного соустья оценивали по эпителизации шва и отсутствию явлений воспаления и отложений фибрина в зоне швов соустья. Полученные данные сравнивали в опытной и контрольной группах. Значения считали достоверными при $P < 0,05$.

В клинических наблюдениях выделили 2 группы пациентов: опытная ($n=50$) и контрольная ($n=30$). У обследованных опытной группы (18—80 лет) соустье между культей желудка и тощей кишкой формировали новым способом, в контрольной его выполняли традиционным способом с применением ручных швов Альберта и Шмидена. У наблюдаемых пациентов оценивали общее состояние, сроки нормализации температуры тела и нейтрофильных лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в общем анализе крови, сроки эпителизации зоны шва, участие соустья в перистальтике, особенности эвакуации из культы желудка, послеоперационные осложнения. Отдаленные результаты операции в сроки от 1 года до 10 лет оценены по шкале А. Н. Visick [7]. Для получения указанных выше данных у оперированных пациентов, кроме клинических наблюдений, выполняли лабораторные, рентгенологические и эндоскопические исследования. Полученные результаты подвергли сравнительной оценке.

Детальный анализ экспериментальных и клинических данных позволил нам выявить достоинства нового способа формирования соустья культы желудка с тощей кишкой и определить возможность и целесообразность внедрения его в клиническую практику.

Результаты и обсуждение

Экспериментальные данные. Переносимость операции оценивали по выживаемости собак после операции. В опытной группе все животные перенесли операцию, в послеоперационный период на 3-и сутки после вмешательства погибла 1 собака от несостоятельности однорядного механического шва вентральной губы анастомоза.

В контрольной группе после операции погибли 7 животных: 2 — от кровотечения, 1 — от несостоятельности шва желудочно-тощекисеичного соустья и 4 — от операционной травмы. Из приведенных данных следует, что переносимость операции при применении новой методики формирования соустья культы желудка с тощей кишкой была лучшей по сравнению с традиционным способом, где применяли швы Альберта и Шмидена.

Продолжительность формирования соустья на 9 мин меньше при выполнении его новым способом ($31,3 \pm 0,8$ и $40,2 \pm 1,3$ мин соответственно, $P < 0,05$). Следовательно, новый способ формирования соустья культы желудка с тощей кишкой сокращает время выполнения операции и улучшает ее переносимость.

Спайки зоны шва соустья с рядом расположенными органами наблюдались во всех 16 случаях. Причем здесь имело место сращение с 2—3 органами. При применении нового способа из 24 наблюдений в одном случае в зоне наложенного соустья спаяк вообще не было. Образование спаек после операций на желудке и кишечнике связано с проникновением микрофлоры из просвета через наложенный шов. Это сопровождается развитием воспаления брюшины в зоне шва, что

в свою очередь ведет к отложению фибрина, вызывающего приклеивание расположенных рядом органов. Все это заканчивается образованием спаек, существенно нарушающих (позднее) функцию анастомоза. Таким образом, с точки зрения образования спаек, все преимущества — на стороне нового способа формирования соустья.

Прочность механического шва достаточно высокая: $23 \pm 3,1$ КПа — для двухрядного механического шва и $22,9 \pm 2,9$ КПа — для однорядного ($P > 0,1$). Эти данные свидетельствуют, что однорядный механический шов или погруженный серозно-мышечным обладает достаточной механической прочностью для обеспечения надежности при соединении желудка с тощей кишкой.

Экспериментальные данные показали, что двухрядный механический шов обладает меньшей проницаемостью для микроорганизмов, чем такой же шов без погружения серозно-мышечным. В 3 из 5 случаев механический шов, погруженный серозно-мышечным, оказался стерильным, в то время как такой же шов без погружения только в 1 случае из 7 не дал роста микроорганизмов. Проницаемость двухрядного механического шва была в 2 раза меньше, чем без погружения, что подтверждает необходимость погружения механического шва серозно-мышечным.

Что касается площади спаек через 2 сут после операции, то она была в 2 раза больше ($14,2 \pm 3,9$) при механическом шве без погружения, чем при его погружении ($7,1 \pm 2,8$, $P < 0,001$). Как известно, площадь спаек зависит от степени проницаемости шва для микроорганизмов. Количество бактерий при морфометрическом исследовании тканей углов соустья, ушитых ручными швами, через 2 сут после операции было в 24,3 раза больше, чем при механическом шве ($P < 0,001$). Это также подтверждает преимущества механического шва, погруженного серозно-мышечным.

Эпителлизация наложенного шва при новом способе операции заканчивается к 14-м суткам, в то время как при традиционном способе формирования соустья она не всегда заканчивается на 30-е сутки. Это имеет особое значение в плане сокращения сроков выздоровления после такой операции.

Таким образом, разработанный способ формирования соустья культи желудка с тощей кишкой имеет много существенных преимуществ перед традиционным способом. Он сокращает время операции, придает ей более эстетический вид, обеспечивает меньшее инфицирование брюшной полости и тканей шва. Сроки заживления шва сокращаются почти на 50%, оно протекает с меньшим образованием спаек в зоне соустья. Происходит существенно меньшее инфицирование тканей в зоне наложенного шва.

Клинические данные. Пациенты из опытной группы перенесли операцию значительно легче. На 6—7-е сутки они начинали ходить. Температура тела нормализовалась на $7 \pm 0,5$ -е сутки (в контрольной группе — на $13 \pm 1,6$ -е, $P < 0,001$). Показатели анализов крови у 76,6% нормализовались на 12-е сутки ($P < 0,05$). Количество послеоперационных осложнений было в 2 раза меньше при новом способе формирования соустья желудка с тощей кишкой (26%) по сравнению с традиционным методом (53,3%, $P = 0,014$). Анастомозит развился у 4 из 50 оперированных новым способом и у 9 из 30 пациентов, которым соустье сформировано ручным швом. После операции кровотечения отмечались одинаково часто в обеих группах: у 13,3% оперированных традиционным способом и у 14% — с применением механического шва. Для предупреждения этого осложнения необходима тщательная визуальная ревизия зоны механического шва и дополнительный гемостаз при показаниях. После выполнения этих требований не выявлено кровотечений после 27 операций с механическим швом. Проведение операции по новому способу позволяет

обеспечить визуальный контроль всего шва и обеспечить гемостаз при необходимости. В этом состоит еще одно преимущество разработанного способа формирования желудочно-тощекишечного соустья.

При фиброгастроскопии у 22 (48,9%) из 45 пациентов выявлено полное заживление слизистой оболочки в зоне шва на 12—16-е сутки. При применении ручного шва в эти сроки не было никаких признаков эпителизации слизистой оболочки соустья. Сроки выздоровления с позиции заживления слизистой оболочки соустья были более ранними при применении механического шва.

Порционная эвакуация из культи при рентгенологическом исследовании наблюдалась в 1,7 раза чаще в опытной группе, чем в контрольной. Участие в перистальтике анастомоза отмечено в 5,6 раза чаще у обследованных из опытной группы по сравнению с теми, кому соустье сформировано при помощи ручного шва.

Отдаленные результаты операции оценены у 29 оперированных. У 20 (70%) они оказались отличными, у 6 (20%) — хорошими, у 3 (10%) — удовлетворительными. Неудовлетворительных результатов в отдаленный период не выявлено. Все приступили к выполнению прежней работы.

Приведенные выше данные экспериментальных и клинических исследований убедительно демонстрируют явные преимущества нового способа формирования соустья культи желудка с тощей кишкой. Эти преимущества наиболее существенно и полно проявляются при погружении механического шва серозно-мышечным и при формировании такого соустья по разработанной методике, позволяющей визуально оценить состояние механического шва и осуществить ручным швом гемостаз при выявлении кровотечения. Пренебрегать этим не следует из-за интересов больного.

Е. Н. Петрович предложил способ формирования желудочно-тощекишечного соустья при помощи аппаратов механического шва [5]. При всех других достоинствах этого способа он не позволял провести визуальный контроль гемостаза всей линии шва и дополнительно осуществить его при необходимости. В разработанной методике формирования соустья желудка с тощей кишкой это удалось осуществить за счет выкраивания двух лоскутов в культе желудка — дорсального и вентрального. Этим достигается возможность видеть и при необходимости осуществить гемостаз в механическом шве при помощи ручного.

Возникает вопрос: а что является основным и ведущим в достижении выявленных преимуществ предложенного способа? Возможно, это соединение воедино механического (лучший) шва и технического выполнения формирования соустья по методике с выкраиванием двух лоскутов. Всесторонняя оценка механического шва показала, что этот шов существенно превосходит ручные швы Альберта и Шмидена. При механическом шве заживление сшитых тканей происходит по типу первичного натяжения. С другой стороны, небольшие размеры соединительнотканного рубца в зоне шва не вызывают серьезных нарушений функции соустья. При ручном шве Альберта и Шмидена в первый ряд захватывается значительно больше тканей стенок культи желудка и тощей кишки, включая слизистую оболочку. Причем эти ткани находятся под давлением, которое необходимо для гемостаза. Это, в свою очередь, сопровождается ишемией тканей и развитием воспаления и некроза в зоне наложенных лигатур, что приводит к формированию грубого и обширного рубца. Последний существенно влияет на функциональное состояние соустья, поэтому при ручном шве перистальтика соустья выявляется редко и эвакуация из культи желудка осуществляется непрерывно, а явления анастомозита встречаются чаще и продолжаются дольше. Кроме того, механический шов, обладает меньшей проницаемостью для

бактерий из просвета соустья на брюшинный покров, что уменьшает частоту развития перитонита и образования спаек после операции. Площадь их в зоне операции была значительно больше при применении ручного шва. Наличие спаек в зоне соустья существенно влияет на его функцию и сказывается на отдаленных результатах операции.

Благодаря особенностям механического шва операция формирования желудочно-тощекишечного соустья переносится легче, время ее выполнения сокращается, меньше инфицируется брюшина соустья, меньше выражены спайки в месте сформированного анастомоза. При применении механического шва рубцовые изменения в тканях менее выражены, что позволяет получить после операции более полноценное в функциональном плане соустье и положительно влияет на отдаленные результаты операции. Заживление сшитых тканей происходит раньше при применении механического шва, а это является очень важным показателем сроков выздоровления. Новый способ формирования соустья желудка с тощей кишкой позволяет осуществить визуальный контроль гемостаза линии механического шва и дополнить его при необходимости. Этому способствует методика операции, предусматривающая выкраивание дорсального и вентрального лоскутов в культе желудка. Сочетание лучшего кишечного шва (механический) с техническими особенностями операции дает возможность получить те многие преимущества способа, позволяющие уменьшить в 2 раза количество осложнений после операции. Этим можно объяснить и то, что в отдаленный период у оперированных получены только хорошие и удовлетворительные результаты.

Отдельного рассмотрения заслуживает целесообразность погружения механического шва серозно-мышечным. В одном случае у экспериментальных животных после операции развилась несостоятельность однорядного механического шва, что закончилось развитием перитонита и летальным исходом. Глубокий анализ этого наблюдения заставляет прибегать к погружению механического шва с целью предупреждения непредвиденного осложнения и обеспечения благоприятного исхода. С другой стороны, погружение механического шва в 2 раза снижает степень инфицирования брюшины. Эти два обстоятельства обосновывают необходимость погружения механического шва серозно-мышечным.

Выводы

1. Разработанный способ формирования желудочно-тощекишечного соустья при резекции желудка по Бильрот-2 имеет много преимуществ перед традиционным.
2. В основе преимуществ нового способа лежит формирование соустья с выкраиванием двух лоскутов и применение лучшего (механический) шва.
3. Экспериментальные и клинические данные позволяют рекомендовать новый способ формирования соустья культуры

желудка с тощей кишкой для широкого внедрения в клиническую практику с целью существенного улучшения результатов операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абуховский А. А. Причины образования и профилактика спаек брюшины после операций на тонкой кишке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 1992.
2. Запорожец А. А. Инфицирование брюшины через физически герметичный кишечный шов.— Минск, 1968.
3. Патент Республики Беларусь № 7742 «Способ формирования соустья культуры желудка с тощей кишкой при резекции желудка по Бильрот-2» Афіцыйны бюлетэнь №1 (48), 28.02.2006.— С. 42. ГКНТ: Национальный центр интеллектуальной собственности, Минск.
4. Патент Республики Беларусь № 8903 «Способ наложения кишечного шва» / Афіцыйны бюлетэнь № 1 (54), 28.02.2007.— С.44. ГКНТ: Национальный центр интеллектуальной собственности, Минск.
5. Петрович Е. Н. Метаболические основы компенсации при хирургическом лечении осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Минск, 1977.
6. Шотт В. А. // Здоровоохранение.— 2002.— № 7.— С. 14—17.
7. Forsther-Barthell A. W., Murr M. M., Nitecki S., et al. // *Gastroenterology*.— 1998.— Vol. 114.— P. AA1387.

Поступила 27.03.12.

MAIN ADVANTAGES OF NEW TECHNIQUE OF GASTRO-JEJUNUM ANASTOMOSIS FORMATION IN STOMACH RESECTION BY BILROTH-2

V. A. Shott

Objective. Determination of advantages of a new technique of gastro-jejenum anastomosis formation in stomach resection by Bilroth-2 for substantiating its introduction into the clinical practice was the objective of the study.

Materials and methods. An experimental study was performed on 40 dogs and the technique was evaluated clinically in 80 patients.

Results. The new technique was shown to reduce the operation duration by 9 minutes providing the anastomosis mucous membrane healing by the 14th day. The postoperative complications occurrence reduced twice, anastomosis development reduced 3.75 times. Long-term positive results were observed while monitoring in every patient examined.

Conclusion. The new technique evaluation in the experiment and in-hospital allows recommend its usage in the clinical practice for improving the near and long-term outcomes of resections of the stomach by Bilroth-2.

Key words: resection of the stomach, gastro-jejenum anastomosis, mechanic suture, complications, outcomes of operations.

Адрес для корреспонденции:

Шотт Владимир Александрович.

Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 270-76-90.



А. И. ШМАК, М. Ю. РЕВТОВИЧ, А. А. КОТОВ

ТРАСТУЗУМАБ И HER-2-ПОЗИТИВНЫЙ РАК ЖЕЛУДКА — НАЧАЛО ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ

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

Her-2/neu — наиболее часто изучаемая молекулярная мишень у пациентов с раком желудка, но его прогностическое значение для лечения больных с распространенным раком желудка остается неясным. Приведен анализ результатов использования трастузумаба (моноклональные антитела к рецепторам Her-2/neu) у больных раком желудка.

Ключевые слова: Her-2/neu, трастузумаб, рак желудка.

Несмотря на наметившуюся мировую тенденцию к снижению числа вновь выявленных случаев, рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во многих странах мира, включая Республику Беларусь. Ежегодно в мире РЖ заболевают около 1 млн человек и умирают более 700 тыс. РЖ остается одной из наиболее важных медико-социальных и экономических проблем общества [7, 19].

В Республике Беларусь, по данным Белорусского канцер-регистра, в 2010 г. РЖ занимал 4-е место в структуре онкологической заболеваемости (8,5% среди мужчин и 6,1% среди женщин) и 2-е место по смертности (13,9% среди мужчин и 14,8% среди женщин). Из заболевших в 2009 г. пациентов умерло 50,7% в течение 1 года с момента установления диагноза, что указывает на проблемы в диагностике и лечении данной патологии. В 2010 г. в 39,1% случаев была установлена I—II стадия заболевания и только у 6,6% пациентов опухоль локализовалась в пределах слизистого и подслизистого слоев стенки желудка, что соответствует критерию «раннего РЖ» и возможности полного излечения хирургическим путем.

В настоящее время отдаленные результаты лечения пациентов с РЖ вряд ли можно считать удовлетворительными, несмотря на достигнутые успехи в хирургическом лечении (в основном за счет снижения частоты послеоперационных осложнений и летальности). Так, 5-летняя выживаемость в США и странах Западной Европы не превышает 20—36% [5, 19].

Агрессивное течение РЖ, ранняя генерализация опухолевого процесса требуют разработки системных методов лечения.

Эффективность лекарственной терапии диссеминированного РЖ остается пока весьма скромной. У абсолютного большинства больных ремиссия продолжается 3—4 мес, а полные эффекты практически не регистрируются. В настоящее время не существует универсальных стандартов химиотерапевтического лечения, однако показатели общей выживаемости

существенно повышаются при применении схем полихимиотерапии в сравнении с монохимиотерапией или проведением поддерживающей терапии [6, 21, 29, 36].

В этой связи поиск новых мишеней противоопухолевого воздействия является актуальной проблемой современной онкологии.

Основные научные исследования в последнее время были сосредоточены на идентификации молекул, отвечающих за возникновение и рост опухоли, с целью избирательного воздействия на них или на сигнальные пути, которые ими запускаются [1].

Изучение биологических особенностей опухоли и ее генетических характеристик позволило идентифицировать одну из таких терапевтических мишеней — рецептор 2-го типа эпидермального фактора роста человека HER2/neu (Erb-B2), участвующий в процессах пролиферации, апоптоза, адгезии, миграции, дифференцировки опухолевых клеток и определяющий агрессивность опухолевого процесса и, как следствие, неблагоприятный прогноз. Активность рецептора кодируется геном HER2/neu, расположенным на длинном плече хромосомы 17 (17q12-q21) [4, 10, 13, 18, 30].

Гиперэкспрессия Her2/neu является частым генетическим нарушением при различных злокачественных опухолях — раке молочной железы (30%), пищевода (29%), поджелудочной железы (21%), легкого (9—29%), яичников (25—30%), тела матки (10%), мочевого пузыря (10—67%) [8, 11, 15, 24, 28].

Гиперэкспрессия HER2/neu или его амплификация у пациентов с РЖ диагностируется в 3,9—51% случаев, при этом чаще всего регистрируется при интестинальном типе роста опухоли по классификации K. Lauren и локализации опухоли в проксимальных отделах желудка, включая зону пищеводно-желудочного перехода [13, 35, 38, 40].

По данным исследования ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer), из 3807 пациентов, включенных в скрининг, у 22,1% диагностирована гиперэкспрессия HER2/neu. Выявлена одинаковая частота регистрации в Европе и Азии (23,6% и 23,5% соответственно), в 1,6 раза чаще при кардиоэзофагиальном раке (33,2%, $P < 0,001$), чем при локализации опухоли в дистальных отделах, и различная частота при кишечном, диффузном и смешанном типах роста опухоли (32,2%, 6,1%, 20,4% соответственно $P < 0,001$) [2].

Причинами широкого диапазона положительного HER-2/neu-статуса у пациентов с РЖ являются отсутствие четкой классификации и критериев оценки, гетерогенность опухоли, а также использование различных диагностических дизайнов и антител [31].

Гиперэкспрессия HER2/neu или амплификация гена у больных с РЖ является неблагоприятным прогностическим фактором [10, 14, 18, 30, 38]. Подтверждением этого факта являются выводы мета-анализа, проведенного W. Shuyi и соавт., в который были включены результаты 19 исследований у 4342 пациентов с РЖ, ко-

торым была выполнена R0 или R1 резекция, со сроком наблюдения не менее 5 лет [31]. Сравнительный анализ показал, что отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал составил 1,58 [1,20—2,12] для однофакторного и 1,58 [1,18—2,12] — для многофакторного анализов соответственно. Экспрессия c-erbB-2 коррелировала со стадией опухолевого процесса, ее типом и степенью дифференцировки опухоли.

Показатели общей выживаемости пациентов с РЖ с положительным HER2/neu-статусом по сравнению с отрицательным в 1,9—3 раза ниже. Так, по данным М. Таппег и соавт., показатели медианы общей выживаемости у 231 пациента с РЖ и кардиоэзофагиальной зоны с положительным и отрицательным HER2/neu-статусом составил 6,6 мес и 12,7 мес соответственно ($P=0,0089$) [34]. В группе пациентов с кишечной формой РЖ различия в выживаемости были еще более выраженными [34].

Согласно другому исследованию, достоверные различия показателей 5-летней выживаемости после радикального хирургического лечения составили 21% (HER2/neu+) и 63% (HER2/neu-) [32, 41]. По данным S. Хие и соавт., сравнительный анализ 5-летней выживаемости 218 радикально оперированных больных с РЖ показал достоверные различия в группах пациентов с положительным (34,3%) и отрицательным (70,65%) HER2/neu-статусом [38]. По их данным, экспрессия HER2/neu является независимым прогностическим фактором (ОР — 6,923; $P<0,001$), уровень которой коррелировал с клинико-патологическими параметрами, такими как дифференцировка и локализация опухоли, а также критериями T, N [38].

Оценка рецепторного статуса HER2/neu в опухолевой ткани основана на определении изменений на белковом (по гиперэкспрессии белка на мембране клетки) или геномном уровне (по амплификации гена HER2/neu). В клинической практике гиперэкспрессию белка HER2/neu определяют с помощью иммуногистохимического (ИГХ) анализа, а амплификацию гена — с помощью методики флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), которая является золотым стандартом, чувствительность и специфичность ее составляет 96,5% и 100% соответственно. Данный метод является более надежным и позволяет оценить количество копий гена в клетке, а более совершенный его вариант — определить количество хромосом 17. Считается, что результат теста является положительным, если соотношение среднего количества копий гена Her2/neu и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке превышает 2,2 [37]. Достоинствами метода ИГХ являются простота воспроизводимости, меньшие экономические затраты и возможность выполнения на срезах парафиновых блоков опухоли, фиксированной формалином. Недостатки: возможны ложнопозитивные результаты, обусловленные техническим несовершенством метода. Оценка результатов ИГХ-исследования экспрессии Her2/neu включает 4 категории (от 0 до 3+). Корреляция правильного ответа ИГХ-исследования биопсийного и интраоперационного материала составляет 88,7% [32, 40].

Соответствие данных ИГХ-исследования и флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) наблюдается в 90% случаев. Однако, если совпадение результатов при гиперэкспрессии белка HER2/neu 3+ составляет 92%, то при HER2/neu 2+ — 58,5% [13, 35, 40]. В настоящее время, согласно консенсусу патологов, принято считать установленной гиперэкспрессию белка HER2/neu в случаях только высокой интенсивности окрашивания (HER2/neu 3+), при слабом или умеренном окрашивании (HER2/neu 2+) результат считается сомнительным, требующим определения наличия амплификации гена с помощью FISH-исследования.

В связи с тем что при РЖ по сравнению с опухолями молочной железы чаще регистрируется неполное мембранное окрашивание клеток (вследствие гетерогенности опухоли), которое является базолатеральным или латеральным, а также более частая кластерная экспрессия, приводящая к неравномерному распределению HER2-положительных клеток, имеются свои особенности в трактовке ИГХ-критериев оценки статуса HER2/neu, которые легли в основу новой классификации (табл. 1) [16].

На основании убедительных биологических данных рецептор HER2/neu был признан перспективной мишенью для противоопухолевой терапии злокачественных опухолей [33].

Проведенные исследования показали, что антитела к гену Erb-B2 тормозят рост линии клеток РЖ с повышенной экспрессией HER2/neu *in vitro* и *in vivo* [9, 13].

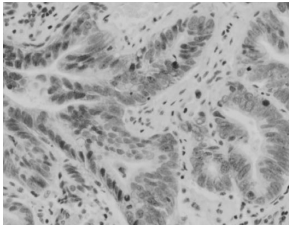
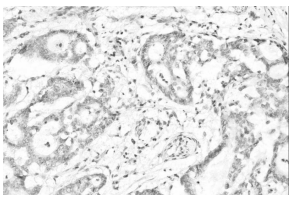
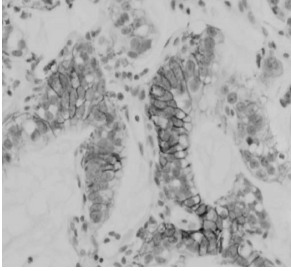
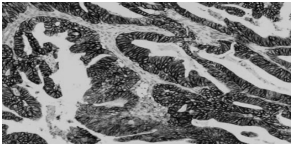
Первым клиническим препаратом, ингибирующим функцию рецептора HER2/neu, стал «Трастузумаб». Он является моноклональным антителом, обладает не только цитостатическим, но и цитотоксическим действием, индуцирует антителозависимую клеточную токсичность, блокирует передачу сигнала через рецептор HER2 и предотвращает расщепление его домена.

Другими основополагающими противоопухолевыми механизмами трастузумаба являются подавление металлопротеиназной активности на поверхности опухолевых клеток и, как следствие, блокирование отщепления внеклеточного домена рецептора с образованием постоянно активной укороченной формы r95HER2/neu, а также блокирование патологического ангиогенеза, регулируемого HER2-рецептором, за счет подавления синтеза VEGF. Кроме этого, трастузумаб ингибирует процессы репарации поврежденных ДНК, вызванные цитостатиками, что имеет важное практическое значение при совместном его применении с цитостатиками [11, 17, 20, 22, 25, 39].

В ряде исследований, проведенных на доклиническом этапе, на ксенографтных моделях опухолей желудка отмечено, что при совместном применении трастузумаба и цитостатиков (капецитабин, цисплатин) наблюдается более выраженный аддитивный противоопухолевый эффект, чем при отдельном применении этих препаратов [9].

Проведенные клинические исследования I—II фазы показали клиническую эффективность и низкий ток-

ИГХ-критерии оценки HER2 при распространенном РЖ и пищеводно-желудочного перехода

Шкала	Окраска хирургических образцов	Окраска образцов биопсии	Оценка гиперэкспрессии Her2/neu
	0 Нет окрашивания или окрашивание мембран у <10% опухолевых клеток	Нет окрашивания мембран	Отрицательная
	1+ Слабое или едва заметное окрашивание $\geq 10\%$ опухолевых клеток; окрашиваются только отдельные участки мембраны	Кластер опухолевых клеток со слабым или едва заметным окрашиванием мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Отрицательная
	2+ Окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного у $\geq 10\%$ опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Неоднозначная. Требуется FISH-исследование
	3+ Интенсивное окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны у $\geq 10\%$ опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с интенсивным окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Положительная

сический профиль совместного применения трастузумаба с цитостатиками в лечении пациентов с метастатической формой РЖ. Противоопухолевый эффект применения трастузумаба (8—6 мг/кг) и цисплатина (75 мг/м²) зарегистрирован у 52% пациентов — частота полной и частичной регрессии опухоли составила 35%; стабилизация — 17% [3]. Аналогичные результаты получены при добавлении к вышеописанной схеме доцетаксела 75 мг/м² [26].

В настоящее время известны результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования III фазы — ToGA, целью которого была оценка клинической эффективности и безопасности трастузумаба в комбинации с химиотерапией (ХТ) 1-й линии у больных с распространенным РЖ или пищеводно-желудочного перехода с гиперэкспрессией HER2.

В исследовании принимали участие 584 пациента с HER2-положительным статусом из 122 центров 24 стран Азии, Америки и Европы, включая 15 центров из России.

Пациентов разделили на 2 группы, в каждой из которых проводили 6 курсов ХТ. В качестве 1-й линии терапии использовали один из следующих режимов: цисплатин 80 мг/м² — 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² — 1—14-й день; или 5-фторурацил 800 мг/м²/сут 24-часовая инфузия — 5-й день, каждые 3 нед. В 88% случаев в качестве препарата форпириимидинового ряда использовали капецитабин. В группе пациентов, получавших ХТ и трастузумаб, по сравнению только с ХТ было больше случаев с ранее проведенным лечением цитостатиками.

Согласно дизайну исследования в одной из групп пациенты совместно с ХТ получали трастузумаб 8 мг/кг в 1-й день 1-го цикла, а затем — 6 мг/кг каждые 3 нед до прогрессирования заболевания. В среднем было проведено 8 циклов (от 1 до 49).

Достоверных различий в суммарной дозе химиопрепаратов, длительности лечения и проведенных курсов между группами исследования не было. При прогрессировании заболевания терапия 2-й линии назначена в группах пациентов, получавших только ХТ

или в сочетании с трастузумабом (45% и 42% случаев соответственно).

Полученные данные об эффективности и безопасности исследования были проверены независимым комитетом мониторинга данных.

В ходе исследования ToGA новых или ранее не зарегистрированных побочных эффектов препаратов не выявлено. Достоверных различий в частоте всех нежелательных явлений, в том числе и наиболее серьезных осложнений (3-й и 4-й степени) в группах не зарегистрировано.

При добавлении к схеме ХТ трастузумаба чаще регистрировали случаи диареи (37% и 28% случаев соответственно), стоматита (24% и 15%), анемии (28% и 21%), тромбоцитопении (16% и 11%), утомления (35% и 28%), озноба (8% и 0%), снижения массы тела (23% и 14%), лихорадки (8% и 0%), воспаления слизистых оболочек (13% и 6%) и ринофарингита (13% и 6% случаев соответственно). Однако это не влияло на показатели смертности в течение 60 дней (5% и 7%) и частоты смертельных исходов вследствие причин, связанных с проводимой терапией (3% и 1%).

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы зарегистрированы в 6% случаев в каждой из групп. Выраженные нежелательные явления 3-й и 4-й степени отмечены в 3% случаев в группе с ХТ и в 1% — при добавлении трастузумаба.

Медиана общей выживаемости в группе пациентов, получавших только ХТ, составила 11,1 мес. Добавление трастузумаба к схеме лечения достоверно увеличило медиану до 13,8 мес, что позволило снизить риск смерти на 26% (ОР — 0,74; 95% ДИ [0,60—0,91]; $P=0,0046$).

Прогрессирование опухолевого процесса в группе пациентов, получавших ХТ в сочетании с трастузумабом, по сравнению только с ХТ наступало достоверно позже. Показатели медианы без прогрессирования составили 6,7 мес и 5,5 мес соответственно (ОР — 0,71; 95% ДИ [0,59—0,85]; $P=0,0002$).

В группе пациентов, которым проводилась только ХТ, общая частота ответов на лечение зарегистрирована в 34,5% случаев. Добавление трастузумаба к аналогичной схеме лечения позволило достоверно увеличить данный показатель на 37%, при этом частота полных и частичных ответов на лечение увеличилась в 2,2 ($P=0,0599$) и 1,3 ($P=0,0145$) раза соответственно.

Сравнительный анализ выживаемости пациентов с РЖ в зависимости от проведенного лечения и HER2/neu-статуса опухоли представлен в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что лечебный эффект совместного применения трастузумаба и ХТ зависит от степени гиперэкспрессии белка HER2/neu и амплификации гена. Проведенный апостериорный исследовательский анализ позволил выделить 2 группы пациентов в зависимости от статуса HER2/neu: с гиперэкспрессией HER2 в опухоли (ИГХ2+ и FISH+; ИГХ3+ и гипоекспрессией (ИГХ0 и FISH-; ИГХ1+ и FISH+).

В группе пациентов с гипоекспрессией HER2/neu использование трастузумаба в схеме химиотерапевтического лечения позволило улучшить показатель медианы общей выживаемости с 8,7 мес до 10 мес, однако достоверные различия не выявлены.

Наилучшие результаты лечения в проведенном исследовании получены в группе пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu. Медиана общей выживаемости больных, которым проводилось только химиотерапевтическое лечение, составила 11,8 мес. Добавление трастузумаба позволило достоверно улучшить результаты лечения на 4,2 мес с показателем медианы общей выживаемости 16 мес.

Таким образом, благодаря уникальному влиянию на HER2/neu-рецепторы опухоли трастузумаб в сочетании с ХТ у пациентов с распространенным РЖ и гастроэзофагеального перехода с высоким уровнем экспрессии белка HER2/neu обеспечивает улучшение выживаемости по сравнению с современными стандартами химиотерапевтического лечения.

В настоящее время совместное использование трастузумаба с ХТ (капецитабин/фторурацил+цисплатин) является новым стандартом в лечении пациентов с HER2-положительным распространенным или метастатическим РЖ и пищеводно-желудочного перехода.

Выводы

1. Применение трастузумаба в сочетании с химиотерапией достоверно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости, частоту ответа у пациентов с HER2-положительным распространенным или метастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода.

Таблица 2

Зондирующий анализ в группах исследования

Данные ИГХ и FISH-исследований	Медиана общей выживаемости, мес		ОР (95% ДИ)
	трастузумаб+ХТ	ХТ	
Все пациенты	13,8	11,1	0,74 [0,60—0,91]
ИГХ0/FISH+	10,6 (n=23)	7,2 (n=38)	0,92 [0,48—1,76]
ИГХ1+/FISH+	8,7 (n=38)	10,2 (n=32)	1,24 [0,70—2,20]
ИГХ2+/FISH+	12,3 (n=80)	10,8 (n=79)	0,75 [0,51—1,11]
ИГХ3+/FISH+	17,9 (n=131)	12,3 (n=15)	0,58 [0,41—0,81]
ИГХ3+/FISH-	17,5 (n=9)	17,7 (n=6)	0,83 [0,20—3,38]
Апостериорный исследовательский анализ			
ИГХ0-1+/FISH+	10,0	8,7	1,07 [0,70—1,62]
ИГХ2+/FISH+ или ИГХ3+	16,0	11,8	0,65 [0,51—0,83]

2. Трастузумаб имеет хороший профиль безопасности. Сочетание препарата с химиотерапией не приводит к возрастанию токсических эффектов, характерных для стандартной химиотерапии на основе соединений фторпиримидина и платины.

3. Трастузумаб представляет собой новый стандарт лечения пациентов с HER2-положительным распространенным или метастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луд А. Н., Вахабова Ю. В., Семенов Н. Н. и др // *Совер. онкология*.— 2010.— Т. 12, № 2.— С. 3—6.
2. Bang Y.-J., van Cutsem E., Feyereislova A., et al. // *Lancet*.— 2010.— Vol. 376.— P. 687—697.
3. Corte's-Funes H., Rivera F., Ale's I., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2007.— Vol. 25.— P. 18S (Abstr. 4613).
4. Coussens L., Yang Feng T. L., Liao Y. C., et al. // *Science*.— 1985.— Vol. 230.— P. 1132—1139.
5. Cunningham S. C., Kamangar F., Kim M. P., et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2005.— Vol. 9.— P. 718—725.
6. Cutsem E. V., Moiseyenko V. M., Tjulandin S., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24.— P. 4991—4997.
7. Dicken B. J., Bigam D. L., Cass C., et al. // *Ann. Surg.*— 2005.— Vol. 241.— P. 27—39.
8. Eltze E., Wulfing C., Von Struensee D., et al. // *Int. J. Oncol.*— 2005.— Vol. 26, № 6.— P. 1525—1531.
9. Fujimoto-Ouchi K., Sekiguchi F., Yasuno H., et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 59.— P. 795—805.
10. Garcia I., Vizoso F., Martin A., et al. // *Ann. Surg. Oncol.*— 2003.— Vol. 10.— P. 234—241.
11. Gennari R., Menard S., Fagnoni F., et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2004.— Vol. 10.— P. 5650—5655.
12. Gravalos C., Marquez A., Garcia-Carbonero R., et al. // *Gastrointestinal Cancers Symposium*.— 2007.— P. 130 (Abstr. 89).
13. Gravalos C., Jimeno A. // *Ann. Oncol.*— 2008.— Vol. 19.— P. 1523—1529.
14. Hayashi M., Inokuchi M., Takagi Y., et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2008.— Vol. 14.— P. 7843—7849.
15. Hirashima N., Takahashi W., Yoshii S., et al. // *Mod. Pathol.*— 2001.— Vol. 14.— P. 556—662.
16. Hofmann M., Stoss O., Shi D., et al. // *Histopathology*.— 2008.— Vol. 52.— P. 797—805.
17. Hudis C. A. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 39—51.
18. Hynes N. E., Lane H. A. // *Nat. Rev. Cancer*.— 2005.— Vol. 5.— P. 341—354.
19. Kamangar F., Dores G. M., Anderson W. F. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24.— P. 2137—2150.
20. Klos K. S., Zhou X., Lee S., et al. // *Cancer*.— 2003.— Vol. 98.— P. 1377—1385.
21. Koizumi W., Narahara H., Hara T., et al. // *Lancet Oncol.*— 2008.— Vol. 9.— P. 215—221.
22. Lane H. A., Motoyama A. B., Beuvink I., Hynes N. E. // *Ann. Oncol.*— 2001.— Vol. 12 (Suppl. 1).— P. 21—22.
23. Lordick F., Bang Y. J., Kang Y. K., et al. // *Eur. J. Cancer*.— 2007.— Vol. 5, № 4.— P. 271 (Abstr. 3541).
24. Mitra A. B., Murty V. V. S., Pratap M., et al. // *Cancer Res.*— 1994.— Vol. 54.— P. 637—639.
25. Molina M. A., Codony-Servat J., Albanell J., et al. // *Cancer Res.*— 2001.— Vol. 61.— P. 4744—4749.
26. Nicholas G., Cripps C., Au H.-P., et al. // *ESMO*.— 2006.— Vol. 17 (Suppl. 9).— P. 316 (Abstr. 1105).
27. Park D., Yun J. W., Park J. H., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 2006.— Vol. 51.— P. 1371—1379.
28. Reichelt U., Duesedau P., Tsourlakis M. Ch., et al. // *Mod. Pathol.*— 2007.— Vol. 20, № 1.— P. 120—129.
29. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 1810—1820.
30. Schlessinger J. // *Science*.— 2004.— Vol. 306.— P. 1506—1507.
31. Shuyi W., Gang Zh., Liangdong Ch., Bin X. // *Asian Pacific J. Cancer Prev.*— 2011.— Vol. 12.— P. 1417—1423.
32. Slamon D. J., Godolphin W., Jones L. A., et al. // *Science*.— 1989.— Vol. 244.— P. 707—712.
33. Strebhardt K., Ullrich A. P. // *Nat. Rev. Cancer*.— 2008.— Vol. 8.— P. 473—480.
34. Tanner M., Hollme M., Juntila T. T., et al. // *Ann. Oncol.*— 2005.— Vol. 16, № 2.— P. 273—278.
35. Tsapralis D., Panayiotides I., Peros G., et al. // *W. J. Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 18, № 2.— P. 150—155.
36. Wagner A. D., Grothe W., Haerting J., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24.— P. 2903—2909.
37. Wolff A. C., Hammond M. E. H., Schwartz J. N., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2007.— Vol. 25.— P. 118—145.
38. Xie S. D., Xu C. Y., Shen J. G., et al. // *Molec. Med. Rep.*— 2009.— Vol. 2, № 6.— P. 943—946.
39. Yakes F. M., Chinratanalab W., Ritter C. A., et al. // *Cancer Res.*— 2002.— Vol. 62.— P. 4132—4141.
40. Yano T., Ochiai A., Doi T., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— Vol. 22.— P. 14S (Abstr. 4053).

Посмупила 11.04.12.

TRASTUSUMAB AND HER-2 POSITIVE CANCER OF STOMACH — START IN TREATMENT PERSONIFIED APPROACH

A. I. Shmak, M. Yu. Revtovich, A. A. Kotov

Her-2/neu is the molecular target studied most often in patients with cancer of the stomach, nevertheless its prognostic value for managing patients with extended cancer of the stomach remains unclear. The data obtained in the analysis of the results of the trastusumab (monoclonal Her-2/neu receptor antibodies) usage in patients with cancer of the stomach is presented.

Key words: Her-2/neu, trastusumab, cancer of the stomach.

Адрес для корреспонденции:

Шмак Андрей Иванович.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, п. Лесной; сл. тел. (8-017) 287-95-77.



В. Б. СМЫЧЕК, Н. И. ВАСИЛЬЧЕНКО

МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации
Минздрава Республики Беларусь, Белорусская
медицинская академия последипломного образования

Цель исследования. Разработать методику оценки реабилитационного потенциала и выделения отдельных его составляющих с учетом качественных и количественных характеристик у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения на этапе ранней стационарной медицинской реабилитации.

Материал и методы. Обследовано 146 пациентов в ранний восстановительный период нарушения мозгового кровообращения в возрасте от 49 до 68 лет, проходивших лечение в отделении реабилитации неврологических больных Республиканской клинической больницы медицинской реабилитации. Предложена методика, с помощью которой определены значения общего функционального класса и реабилитационного потенциала по медицинской и психологической составляющим у данной группы пациентов.

Результаты. При анализе полученных данных по медицинской составляющей 55 (37,7%) пациентов имели высокий реабилитационный потенциал (числовой диапазон от 0,51 до 1,0), средний (0,34—0,50) — у 60 (41,1%) человек, низкий (0,26—0,33) — у 31 (21,2%). При оценке психологической составляющей реабилитационного потенциала были получены следующие значения показателя: высокий отмечали у 67 (45,9%) пациентов, средний — у 61 (41,8%), низкий — у 18 (12,3%) человек.

Заключение. Разработанная формула и значения показателей общего функционального класса и реабилитационного потенциала позволяют математически максимально достоверно определить реабилитационный потенциал пациента по каждой из составляющей, что дает возможность дифференцированно составлять программы реабилитации в соответствии с приоритетным воздействием на медицинский или психологический компонент.

Ключевые слова: нарушение мозгового кровообращения, реабилитационный потенциал, количественная оценка, программа восстановительного лечения.

Вопросы восстановительного лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в последнее десятилетие приобретают все большую значимость в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности, «омоложением» данной патологии и, как следствие, огромным материальным ущербом, связанным с затратами на оплату временной нетрудоспособности и инвалидности.

Одним из важнейших вопросов и первым шагом в реализации программы восстановительного лечения является комплексная оценка реабилитационного потенциала с учетом «дефекта» функционирования организма, с одной стороны, и резервных возможностей индивида, с другой стороны. Правильная оценка степени выраженности последствий мозгового инсульта в виде так называемых ограничений жизне-

деятельности позволяет врачу-реабилитологу оценить возможности и перспективы восстановления нарушенных функций на определенном этапе реабилитации (ранней стационарной медицинской реабилитации, амбулаторно-поликлиническом, домашнем).

По мнению А. И. Осадчих, оценка реабилитационного потенциала как диагностическая система отражает не только состояние объекта диагностики, но и прогнозику динамики реализации способностей человека, находящегося в условиях «стесненной свободы действий» [1].

Термин «реабилитационный потенциал» был выдвинут в отечественной медицине в начале 70-х годов XX века и является базовым понятием в реабилитации, позволяющим прогнозировать возможный уровень восстановления пациентов.

Согласно В. П. Белову и соавт. под реабилитационным потенциалом (РП) понимается «комплекс в основном биологических и личностных, а также некоторых внешних факторов, обуславливающих или служащих основой восстановления всех форм утраченной активности» [2].

РП — более широкое понятие. Это показатель, оценивающий на основе комплекса медицинских, психологических и социальных факторов реальные возможности восстановления нарушенных функций и способностей организма, в том числе участия в трудовой деятельности [3].

Выделяют четыре уровня: высокий, средний, низкий и отсутствие РП [3, 4]. У пациентов, перенесших мозговой инсульт, высокий РП предполагает наличие нерезко выраженной степени неврологического дефицита и прогнозирует полное или практически полное восстановление утраченных функций, ограничений жизнедеятельности и интеграцию в общество. Средний — умеренное нарушение функций (двигательные, координаторные, речевые и др.), возможность частичного восстановления нарушенных категорий жизнедеятельности (передвижение, самообслуживание, общение и др.) и умеренной социальной дезадаптации. Низкий РП свидетельствует о выраженной степени неврологических нарушений, незначительной степени восстановления конкретных нарушенных функций и наличия выраженных ограничений жизнедеятельности. Отсутствие РП предполагает невозможность восстановления неврологического или психопатологического дефицита, достижения независимости даже в бытовой активности, самообслуживании.

Однако такая характеристика уровней РП носит весьма условный характер, хотя и базируется на описании так называемых функциональных классов (ФК), каждый из которых характеризует количественную характеристику нарушений. Понятие ФК предложено еще в 90-х годах XX века Л. С. Гиткиной и соавт. [5, 6]. ФК 0 характеризует нормальное состояние параметра, ФК 1 — легкое его нарушение (до 25%), ФК 2 — умеренное (от 26 до 50%), ФК 3 — значительное (от 51 до 75%), ФК 4 — резко выраженное и полное нарушение (от 76 до 100%).

Преимуществом ФК является универсальность этого понятия, возможность цифрового выражения и краткость, что более удобно, чем словесное ранжирование степени нарушенных функций.

Применительно к пациентам и инвалидам с мозговым инсультом в зависимости от степени выраженности последствий выделяют следующие ФК:

I — легкие двигательные (легкий гемипарез), афатические, координаторные нарушения;

II — умеренные двигательные (умеренный гемипарез), афатические, координаторные нарушения;

III — выраженные двигательные (выраженный гемипарез), афатические, координаторные нарушения;

IV — резко выраженные двигательные (плегия или резко выраженный парез), афатические (резко выраженная или тотальная афазия), координаторные нарушения.

Согласно Международной номенклатуре нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности, последствия болезни можно рассматривать с позиции нарушений и ограничений жизнедеятельности [7]. Нарушение — это любая потеря или аномалия психологической, физиологической или анатомической структуры или функции. Ограничение жизнедеятельности — любое ограничение или отсутствие (в результате нарушения) возможности осуществлять деятельность способом или в рамках, которые считают нормальными для человека данного возраста.

Материал и методы

РП оценивают как в целом, так и отдельные его составляющие (медицинская, психологическая, социальная). Для уточнения трудового прогноза учитывают также и профессиональную составляющую.

Предполагается преимущественно качественная оценка уровней нарушений и ограничений жизнедеятельности и величины РП.

Была предпринята попытка количественной оценки медицинской и психологической составляющих РП с позиции «нарушения» с целью точной объективизации состояния пациента до и после проведенного курса реабилитации. Предложено ввести понятие общий функциональный класс (ОФК), который отражает степень нарушения функций в совокупности у пациента. ОФК может быть рассчитан по следующей формуле:

$$\text{ОФК} = \log p (1 + \sum_i (p^{\text{ФК}_i} - 1)),$$

где ФК_i — степень выраженности нарушения в соответствии с ФК, p — коэффициент функционального отягощения ($p=10$); указывает на то, что при наличии сочетания нарушений по одному ФК степень тяжести таковых приближается к более высокому классу.

Таким образом, предлагаемый показатель ОФК отражает комплексный уровень нарушений по ФК и может быть высчитан для каждой составляющей.

РП пациента можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{РП} = 1/\text{ОФК}.$$

Определены диапазоны числовых значений для ОФК и различных уровней РП, рассчитанных экспериментально с учетом наличия и степени выражен-

ности имеющихся нарушений. Так, при высоком уровне РП его числовое выражение колеблется в пределах от 0,51 до 1,0, ОФК — от 1,0 до 1,99 (табл. 1).

Таблица 1

Уровень РП в зависимости от числовых значений ОФК и РП

Уровень РП	ОФК	РП
Высокий	1,0—1,99	1,0—0,51
Средний	2,0—2,99	0,50—0,34
Низкий	3,0—3,99	0,33—0,26
Отсутствует	Выше 4,0	0,25 и ниже

Таким образом, отмечена взаимосвязь между показателями ОФК и РП (чем выше значение ОФК, тем ниже уровень РП).

Удобством данной методики является ее точность и возможность обработки данных с помощью компьютерной программы Excel.

Проведено комплексное обследование 146 пациентов (82 мужчины и 64 женщины) с инфарктом головного мозга на этапе ранней стационарной медицинской реабилитации. Средний возраст госпитализированных составил $54,5 \pm 1,3$ года. У 58 (39,7%) человек очаг поражения локализовался в правом каротидном бассейне, у 49 (33,6%) — в левом, у 39 (26,7%) — в вертебробазилярном.

Для определения медицинской составляющей РП проведено клиническое обследование с целью уточнения степени выраженности неврологического дефицита (двигательные, координаторные, речевые нарушения). Преобладали двигательные нарушения ФК 1—ФК 3 у 110 (75,3±3,6%) человек, координаторные — у 51 (34,9±3,9%) пациента, речевые — у 65 (44,5±4,1%) обследованных. При анализе речевых нарушений отмечали их нерезкую степень выраженности, не превышающую ФК 2 при моторной афазии и дизартрии. Это обусловлено ограничением включения в исследование лиц с умеренными и выраженными речевыми нарушениями, что затруднило бы нейропсихологическое тестирование.

Для оценки психологической составляющей проведено исследование когнитивной и эмоционально-волевой сферы, которое кроме интервьюирования пациента и родственников включало следующие задания методик: запомнить 10 слов, истолковать пословицы, пиктограммы, заполнить таблицы Шульте, опросник Бека, пройти тест Спилбергера—Ханина. Наиболее часто диагностированы нарушения памяти, исключая деменцию, — у 107 (73,3±3,7%) человек, внимания — у 98 (67,1±3,9%), мышления (с учетом качественных характеристик) — у 39 (26,7±3,7%), состояние депрессии — у 83 (56,8±4,1%) и выраженные проявления тревоги, чаще личностной, — у 76 (52,1±4,1%) пациентов. Предложено нарушения когнитивных функций ранжировать по ФК в зависимости от их степени выраженности (табл. 2).

Результаты и обсуждение

Для определения медицинской составляющей РП провели клиническое обследование пациентов с це-

Таблица 2

Уровень психологической составляющей РП

Вид нарушения	Высокий РП		Умеренный РП (ФК 2)	Низкий РП (ФК 3)	Отсутствует РП (ФК 4)
	ФК 0	ФК 1			
Память	Нет нарушений	Легкие нарушения	Умеренные нарушения	Выраженные нарушения	Деменция
Внимание	Нет нарушений	Легкие нарушения	Умеренные нарушения	Выраженные нарушения	Пробы не выполняет
Мышление	Нет нарушений	—	Не определяется	Нарушение логического хода, целенаправленности, обобщения	Смысл заданий не понимает
Тревога	Низкая тревожность	Умеренная тревожность	Высокая тревожность по одному из компонентов (ситуативная или личностная)	Высокая тревожность по двум компонентам (ситуативная и личностная)	Тесты не выполняет
Депрессия	Отсутствие депрессивных симптомов	Легкая депрессия	Умеренная депрессия	Выраженная депрессия и тяжелая депрессия	Тесты не выполняет

люю уточнения степени выраженности неврологического дефицита в соответствии с градацией по функциональным классам.

При анализе полученных данных 55 (37,7±4,0%) человек имели высокий РП (значения показателя от 0,51 до 1,0), при этом у них отмечены нарушения не выше ФК 1 по каждому из параметров. Средний РП (0,34—0,50) — у 60 (41,1±4,1%) пациентов, в данной группе регистрировали нарушения не выше ФК 2 по каждому из параметров или их сочетание (ФК 2 — по одному из показателей, ФК 1 и/или ФК 0 — по другим). Низкий уровень РП (0,26—0,33) — у 31 (21,2±3,4%) обследованного, отмечали при нарушениях ФК 3 по одному или нескольким показателям и/или в сочетании от ФК 0 до ФК 2 — по другим. Пациентов со значением ниже 0,25 (отсутствие РП) в группе не было.

При оценке психологической составляющей РП на этапе ранней стационарной медицинской реабилитации предложено опираться на исследование когнитивных функций (память, внимание, мышление) и эмоционально-волевой сферы (депрессия, тревога) и так же ранжировать их по предложенным ФК.

Используя методику вычисления медицинской составляющей, для каждого реабилитанта можно вычислить ОФК и РП по психологической составляющей. Значения уровней РП соответствуют числовым диапазонам, приведенным в табл. 1.

В исследованной группе пациентов при оценке психологической составляющей РП были получены следующие результаты. Высокий РП (значения показателя — от 0,51 до 1,0) наблюдали у 67 (45,9±4,1%) человек, при этом отмечали нарушения одного или нескольких параметров ФК 1. Средний РП — у 61 (41,8±4,1%) обследованного, отмечали нарушения, достигающие ФК 2 по одному или нескольким параметрам изолированно или в сочетании с другими нарушениями, не превышающими ФК 1. На низкий РП указывал диапазон интервала от 0,26 до 0,33 у 18 (12,3±2,7%) человек. У пациентов этой группы регистрировали нарушения, достигающие ФК 3 по одному или нескольким параметрам изолированно или в сочетании с более легкими нарушениями (ФК 1 и ФК 2).

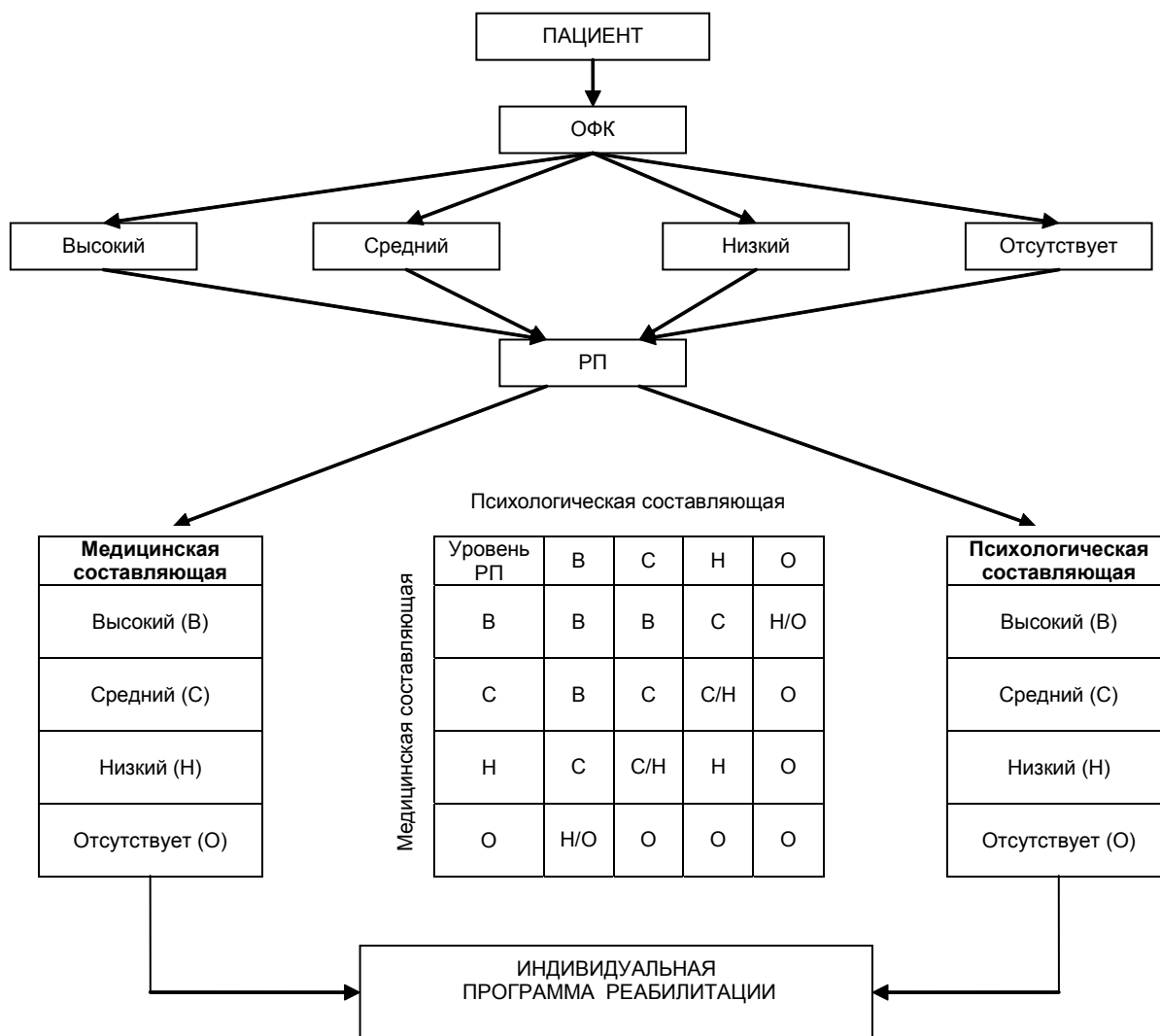
Таким образом, в основу методики оценки показателей ОФК и РП положены критерии степени выраженности неврологического (двигательные, координационные, речевые нарушения и др.) дефицита для медицинской составляющей, когнитивного (память, внимание, мышление) и эмоционально-волевого (депрессия, тревога) компонентов для психологической составляющей. Разработанная формула для оценки РП универсальна, она позволяет получить определенное числовое значение.

Социальная составляющая на этапе ранней стационарной медицинской реабилитации может быть расценена как констатация факта ограничения социальной активности человека в обществе, его жилищных, семейных и бытовых условий. Социальную составляющую у обследованных на данном этапе не устанавливали.

Таким образом, интегральная оценка РП пациентов в ранний восстановительный период нарушения мозгового кровообращения формируется с учетом медицинской и психологической составляющих. Ввиду многообразия сочетаний в зависимости от уровня этих показателей нельзя использовать их среднее значение. Взаимосвязь этих составляющих можно представить следующей закономерностью (рисунок). Пересечение показателей РП по медицинской и психологической составляющим в центральном квадрате позволяет установить интегральный уровень РП.

П а ц и е н т С., 53 года, 25.05.2010 г. развился мозговой инсульт, стационарное лечение в острый период — в отделении патологии сосудов мозга 9-й городской клинической больницы Минска с 25.05.2010 по 14.06.2010 г. Поступил на этап ранней стационарной медицинской реабилитации 14.06.2010 г. в отделение реабилитации неврологических больных Республиканской клинической больницы медицинской реабилитации.

Клинический диагноз при поступлении: атеротромботический инфаркт головного мозга в левом каротидном бассейне, при АГ 3, риск 3, с умеренным правосторонним гемипарезом, легкой моторной афазией, ранний восстановительный период.



Алгоритм определения РП на этапе ранней стационарной медицинской реабилитации пациентов с мозговым инсультом

Неврологический осмотр: черепные нервы — зрачки равновелики, движения глазных яблок в полном объеме, асимметрия носогубной складки справа, девиация языка вправо, глоточный рефлекс сохранен. Сухожильно-перистальные рефлексy D>S, умеренное снижение мышечной силы в правых конечностях, повышен тонус по пирамидному типу справа, правосторонняя гемипарезия. Патологические стопные знаки справа. Координаторные пробы выполняет четко левыми конечностями, правыми определить затруднительно из-за пареза.

Осмотр логопеда: легкая моторная афазия.

Нейропсихологическое обследование: легкое снижение памяти, внимания, нарушений мышления нет, умеренная депрессия, уровень тревоги средний.

Таким образом, у пациента по медицинской составляющей РП отмечается нарушение двигательных функций (ФК 2), речевые нарушения (ФК 1). По психологической составляющей — нарушения памяти (ФК 1), внимания (ФК 1), депрессия (ФК 2), тревога (ФК 1).

В соответствии с предложенной методикой вычисления по медицинской составляющей значение ОФК

— 2,04, РП — 0,49, что соответствует среднему уровню, по психологической — ОФК — 2,10, РП — 0,47, что также указывает на средний уровень РП.

Предложенная формула оценки ОФК и РП по медицинской и психологической составляющим и уровней их взаимодействия для уточнения интегрального показателя РП испытана на вышеописанной группе пациентов. Полученные данные соответствуют уровням РП, определенным по другим методикам.

В ы в о д ы

1. Разработанная формула, а также значения общего функционального класса и реабилитационного потенциала позволяют математически максимально достоверно определить реабилитационный потенциал пациента по каждой из составляющей, что дает возможность дифференцированно составлять программы реабилитации в соответствии с приоритетным воздействием на медицинский или психологический компонент реабилитационного потенциала пациента.

2. Удобство использования методики обусловлено возможностью электронной обработки в программе Excel и сохранения данных в компьютере.

3. Данная методика может быть использована как критерий эффективности реабилитационных мероприятий при оценке общего функционального класса и реабилитационного потенциала при поступлении и выписке пациента, анализе изменений результата с учетом конкретных цифровых показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осадчих А. И. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.— 1998.— № 3.— С. 5—7.
2. Белов В. П. // Методология врачебно-экспертного обследования и принципы реабилитации инвалидов: Сб. науч. тр.— М., 1973.— С. 5—23.
3. Смычек В. Б. Реабилитация больных и инвалидов.— М., 2009.
4. Лаверова Д. И., Косичкин М. М., Андреева О. С. и др. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.— 2004.— № 3.— С. 10—14.
5. Гиткина Л. С., Зборовский Э. И., Колбанов В. В. и др. Оценка критериев жизнедеятельности и эффективности реабилитации: Методич. рекомендации.— Минск, 1996.
6. Гиткина Л. С., Смычек В. Б. Оценка реабилитационного потенциала как основа определения этапов реабилитации больных мозговым инсультом: Методич. рекомендации.— Минск, 2000.
7. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности: Руководство по классификации болезней и причин инвалидности.— М., 1994.

Поступила 31.08.11.

METHOD FOR EVALUATING QUANTITATIVELY REHABILITATION POTENTIAL OF PATIENTS SURVIVED CEREBRAL STROKE

V. B. Smychek, N. I. Vasilchenko

Objective. To develop a method for evaluating the rehabilitation potential of patients survived cerebral stroke at an early stage of stationary medical rehabilitation and to specify its components considering the qualitative and quantitative characteristics.

Materials and methods. One hundred and forty six patients aged 49 to 68 years treated at the Rehabilitation Unit for Neurological Patients of the Republican Clinical Hospital for Medical Rehabilitation were examined during the early recovery period after the cerebral stroke. A method intended for determining values of the summary functional class and rehabilitation potential (RP) with regard to the medical and psychological components was proposed for that group of patients.

Results. Analysis of the data obtained for the medical component showed that 55 patients (37.7%) had high RP values (within the range 0.51 — 1.0), 60 (41.1%) patients had average RP values (within the range 0.34 — 0.5), and 31 (21.2%) had low RP values (within the range 0.26 — 0.33). While evaluating the RP psychological component the following results were obtained: 67 (45.9%) of patients had high RP values, 61 (41.8%) patients had average RP values, and 18 (12.3) patients had low RP values.

Conclusion. The formula developed and the summary rehabilitation potential values allow calculate the patient's RP values for each component. It makes possible drawing up differentiated individual programs of rehabilitation in accordance with priority affection on the medical and psychological components.

Keywords: stroke, rehabilitation potential, quantitative estimation, program of recuperative treatment.

Адрес для корреспонденции:

Смычек Василий Борисович.
Республиканский научно-практический центр
медицинской экспертизы и реабилитации.
223027, п. Городище, Минский р-н, Минская обл.;
сл. тел. (8-017) 507-04-19.

Медицинская литература России

- Игнашин Н. С. **Ультразвуковая диагностика урологических заболеваний.**— М., 2010.
- Капанджи А. И. **Нижняя конечность: Функциональная анатомия.**— М., 2010.
- Карманный справочник участкового педиатра /** Под ред. В. А. Доскина.— М., 2010.
- Клинические лекции по глазным болезням /** Под ред. С. Э. Аветисова.— М., 2010.
- Козинец Г. И. **Анализ крови и мочи: Клинич. значение.**— М., 2011.
- Козлов В. И., Цехмистренко Т. А. **Анатомия нервной системы: Учеб. пособие для вузов.**— М., 2010.
- Котельникова Г. П., Мирошниченко В. Ф. **Травматология: Учебник.**— М., 2011.
- Крыжановский Г. Н., Акмаев И. Г., Магаев С. В. и др. **Нейроиммунноэндокринные взаимодействия в норме и патологии.**— М., 2010.
- Макаров О. В., Ткачева О. Н., Волкова Е. В. **Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты.**— М., 2010.
- Медведев М. В. **Основы ультразвукового скрининга в 20—22 недели беременности: Практ. пособие для врачей.**— М., 2010.
- Медведев М. В., Михеева Н. Г., Рудько Г. Г. и др. **Основы ультразвукового исследования в гинекологии: Практ. пособие для врачей.**— М., 2010.
- Методы клинических лабораторных исследований /** Под ред. В. С. Камышникова.— М., 2011.
- Молочные железы и гинекологические болезни /** Под ред. В. Е. Радзинского.— М., 2010.
- Нефрология детского возраста /** Под ред. Ю. Г. Мухиной, И. М. Османова, В. В. Дина и др.— М., 2010.
- Опи Л. Х., Герш Б. Дж. **Лекарства в практике кардиолога.**— М., 2010.
- Пайл К., Кеннеди Л. **Диагностика и лечение в ревматологии: Проблемный подход.**— М., 2011.
- Планы ведения больных: Офтальмология: Клинич. рекомендации /** Под ред. О. Ю. Атькова, Е. С. Леоновой.— М., 2011.

М. М. МИРЗАХМЕДОВ, С. Н. НАВРУЗОВ

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ

Республиканский научный центр колопроктологии, Ташкент

Цель исследования. Разработка методов диагностики и способов хирургического вмешательства у взрослых с болезнью Гиршпрунга.

Материал и методы. В Республиканском научном центре колопроктологии Ташкента изучены результаты диагностики и лечения 78 пациентов с болезнью Гиршпрунга в возрасте 16—48 лет.

Результаты. Дифференциальный диагноз болезни Гиршпрунга у взрослых требует индивидуального подхода, комплексной оценки клинических симптомов, данных рентгеноконтрастного исследования и результатов функциональных исследований толстой кишки и сфинктерного аппарата прямой кишки, морфологического исследования.

Заключение. Наиболее оптимальным способом хирургического вмешательства у взрослых с болезнью Гиршпрунга является брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением проксимальных отделов толстой кишки в анальный канал, которая, с точки зрения удаления гипо- или аганглионарной зоны, отвечает требованиям радикализма. Этот способ хирургического лечения в 80% случаев дает хорошие результаты.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, взрослые, метод лечения.

Болезнь Гиршпрунга (БГ) представляет собой аномалию развития, характеризующуюся аганглиозом или гипоганглиозом толстой кишки. В связи с вариабельностью клинического проявления больные с латентным течением болезни доживают до зрелого возраста, иногда не подозревая об имеющейся патологии. Существуют определенные предпосылки для медленного, подчас латентного течения БГ у взрослых, заключающиеся в существовании вариантов врожденных морфологических изменений, таких как короткие зоны аганглиоза, гипоганглионарные формы при отсутствии выраженных дегенеративных процессов в мышечной ткани дистальных отделов толстой кишки [1, 4, 5]

Благодаря работам детских хирургов, во многом были решены вопросы диагностики и лечения этой патологии. Предложены различные методы хирургических операций и их модификации [2, 3, 6]. Однако наибольшее внимание в данных публикациях уделено результатам оперативного лечения аномалии, а сведения, касающиеся клиники, диагностики и хирургической тактики при БГ у взрослых, представлены лишь фактическим материалом без его анализа из-за малочисленности клинических наблюдений.

Целью настоящей работы явилась разработка методов диагностики и способов хирургического вмешательства у взрослых с БГ.

Материал и методы

В Республиканском научном центре колопроктологии Ташкента на стационарном лечении в 1990—2011 гг. находилось 78 пациентов с БГ в возрасте 16—48 лет.

Диагностика проводилась по специальной схеме, разработанной в клинике, которая включала общий клинический осмотр, рентгенологические и эндоскопические исследования, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ректороманоскопию, функциональные исследования толстой кишки и сфинктерного аппарата прямой кишки, морфологические исследования (биопсия по Свенсону). Дифференциальный диагноз БГ у взрослых требует индивидуального подхода, комплексной оценки клинических симптомов, данных рентгеноконтрастного исследования и результатов функциональных исследований толстой кишки и сфинктерного аппарата прямой кишки, морфологического исследования. Рентгенологические методы позволяют оценить и определить выраженность мегаколона и выявляют характерную картину сужения и супрастенотического расширения. Особенно сложна диагностика очень короткого (анальный или наданальный) гипо- или аганглиоза толстой кишки. При этом не обязательно наличие классической картины в виде суженной (гипо- или аганглионарная) зоны, как у детей. Физиологической нормой является расслабление внутреннего анального сфинктера при его растяжении поступившими каловыми массами.

Результаты и обсуждение

При ирригографии у 30 больных выявлена анальная форма, у 22 — ректальная, у 26 — наданальная форма БГ. При ректороманоскопии у 30 пациентов обнаружено резкое расширение ампулы прямой кишки. У всех больных с помощью гистохимического метода также определяли активность ацетилхолин-эстеразы (АХЭ).

Среди 78 обследованных у 30 выявлен аганглиоз, у 48 — гипоганглиоз. Показатели сфинктерометрии как в покое, так и при волевом сокращении у всех пациентов были в норме. С помощью УЗИ у 3 больных обнаружено отсутствие матки и ее придатков, инфантилизм I—II степени, у 2 человек — удвоение матки и аплазия левой почки. Для выявления пороков развития и нарушений функции мочевого пузыря и мочевыводящих путей у 30 больных с помощью УЗИ сочетали с другими дополнительными методами (экскреторная урография, цистоскопия). Цистоскопия проведена 3 больным. В результате у 1 пациента выявлен врожденный дефект мочевого пузыря в диаметре 2,5 см, сообщающийся с влагалищем и прямой кишкой; у 2 — отсутствие устья правого мочеточника.

Выбор тактики хирургического лечения. Поскольку гипо- или аганглионарная зона чаще располагается в прямой кишке, удаление ее возможно различными методами, например, с помощью передней резекции прямой кишки или брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением проксимальных отделов толстой кишки. Однако практика показала, что после передней резекции остается довольно длинная гипо- или аганглионарная зона, которая в дальнейшем является причиной рецидива заболевания. Выполнены следующие виды операций:

— 23 больным — брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением проксимального отдела

толстой кишки в анальный канал с наложением колоанального анастомоза;

— 40 пациентам — операция Дюамеля в модификации Государственного научного центра колопроктологии Минздрава Российской Федерации;

— 5 больным — передняя резекция прямой кишки с наложением различного типа колостом из-за явлений хронической декомпенсированной кишечной непроходимости.

У 2 пациентов после операции Дюамеля в модификации Государственного научного центра колопроктологии Минздрава Российской Федерации наблюдали нагноение пресакральной области. После операции брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением проксимальных отделов толстой кишки в анальный канал во всех случаях отмечены хорошие результаты.

Проведение оперативного вмешательства у взрослых с БГ всегда сопряжено с большими трудностями, поэтому диагностика и предоперационная подготовка больных, профилактика гнойных осложнений играет большую роль в реабилитации таких пациентов. Соблюдение всех условий позволяет в 90% случаев добиться хороших результатов.

Таким образом, больных с БГ необходимо тщательно обследовать с использованием современных методов, включая биопсию по Свенсону и определение АХЭ в ткани кишки. Их реабилитацию должны проводить специалисты высокой квалификации в специализированных лечебных учреждениях.

Выводы

1. Наиболее оптимальным способом хирургического вмешательства при болезни Гиршпрунга у взрослых является брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением проксимальных отделов толстой кишки в анальный канал, которая, с точки зрения удаления гипо- или аганглионарной зоны, отвечает требованиям радикализма. Этот способ хирургического лечения в 80% случаев дает хорошие результаты.

2. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация пациентов с болезнью Гиршпрунга должны проводиться только в специализированных лечебных учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г. И., Ачкасов С. И. *Болезнь Гиршпрунга у взрослых: Практическое руководство.*— М., 2009.
2. Воробей А. В., Махмудов А. М., Высоцкий Ф. М. и др. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения.*— 2010.— № 4.— С. 92—95.
3. Доронин В. Ф., Быков Н. И., Мартыненко В. Н., Лукьяненко Е. В. // *Актуальные вопросы хирургии детского возраста.*— Ставрополь, 1995.— С. 26—30.
4. Челурной Г. И., Кувва Г. И. // *Вестн. хирургии.*— 2001.— Т. 160, № 4.— С. 62—65.
5. Amiel J., Lyonnet S. // *J. Med. Gen.*— 2001.— Vol. 38.— P. 729—739.
6. Langer J. S., Minkes R. K., Mazziotti M. V., et al. // *Pediatr. Surg.*— 1999.— Vol. 34, № 1.— P. 148—151.

Поступила 10.11.11.

CHOICE OF METHOD FOR MANAGING HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN ADULTS

M. M. Mirzakhmedov, S. N. Navruzov

Objective. To develop methods for Hirschsprung's disease diagnosis and surgeries in adults.

Materials and methods. The results of Hirschsprung's disease diagnosis and management of 78 patients aged 16—48 years at the Republican Research Center for Coloproctology (Tashkent) were studied.

Results. The Hirschsprung's differential diagnosis in adults requires an individual approach, the clinical symptoms, roentgen contrast examination and the large intestine and rectum sphincter functional examination findings, morphological data complex evaluation.

Conclusion. The rectum abdomino-anal resection accompanied by the large intestine proximal segments voiding into the anal channel is the optimal surgical interference for adults as concerns the hypo- or aganglionic zone removal and the technique meets the radical requirements. That method of surgical management gives good results in 80% of cases.

Key words: Hirschsprung's disease, adults, method of management.

Адрес для корреспонденции:

Мирзахмедов Мурад Мирхайдарович.
Республиканский научный центр колопроктологии.
100000, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. С. Азимова, 74;
сл. тел. (+99871) 276-37-76.



ОЛЕГ ДАНИЛОВИЧ МЯДЕЛЕЦ (к 60-летию со дня рождения)

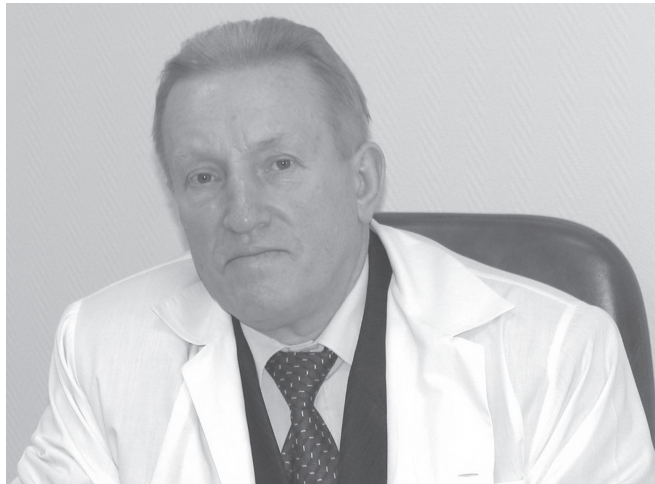
18 апреля 2012 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 40 лет трудовой деятельности заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного медицинского университета Олега Даниловича Мядельца.

Родился он в 1952 г. в д. Красная Гора Шарковщинского района Витебской области в семье рабочего. После окончания медицинского училища О. Д. Мяделец работал фельдшером, служил в Советской Армии. В 1980 г. с отличием окончил Витебский государственный медицинский институт, был направлен для научно-педагогической работы на кафедру гистологии, цитологии и эмбриологии, где прошел путь от стажера-исследователя до заведующего.

С первого курса обучения в медицинском институте О. Д. Мяделец проявил повышенный интерес к научным исследованиям. На протяжении ряда лет он изучал влияние общей глубокой гипотермии на организм животных. За научные достижения награжден грамотами Министерства здравоохранения СССР и БССР, Министерства образования БССР. Избирался делегатом 18-го съезда ВЛКСМ. В 1987 г. защитил кандидатскую, а в 1994 — докторскую диссертацию на тему «Клеточные основы барьерно-защитной функции кожного региона при измененном температурном гомеостазе». В 1993 г. О. Д. Мядельцу был выдан сертификат члена Нью-Йоркской академии наук. В 1996 г. ему присвоено звание профессора.

Последние 20 лет Олег Данилович занимается изучением морфологии хронических дерматозов: псориаза, атопического дерматита, буллезных дерматозов, псориазированной и других видов эритродермий, паранеопластических дерматозов, алопеции, эозинофильных и нейтрофильных дерматозов и др.

О. Д. Мяделец — автор более 400 научных и учебно-методических трудов, в том числе 3 инструкций на метод. Он издал 21 учебное пособие монографического характера, из которых 3 с грифом Министерства образования Республики Беларусь, 7 монографий, 1 руководство. Им подготовлены и изданы сборники тестовых заданий и ситуационных задач.



О. Д. Мяделец активно занимается внедрением в учебный процесс компьютерных технологий (создан обширный банк компьютерных презентаций для лекций и практических занятий, подготовлены электронные учебные пособия).

В научных исследованиях Олег Данилович основной акцент делает на изучение гистофизиологии кожи в норме, при действии на организм экстремальных факторов и при патологии. Интенсивно исследовал клеточные механизмы раневого процесса, патогенеза хронических дерматозов и некоторых разновидностей опухолевых процессов в коже. Профессором и его учениками изучена динамика клеточной популяции кератиноцитов, показано, что соотношение их митотической активности и апоптотической гибели на разных стадиях патологического процесса различно. Установлен факт органотипической регенерации кожи при заживлении кожной раны в условиях измененного температурного гомеостаза. Изучены патоморфологические критерии резистентности к терапии торпидных форм псориаза. Изучены патоморфологические изменения в коже волосистой части головы при различных формах гнездной алопеции, патоморфологические особенности паранеопластических дерматозов, некоторых эозинофильных и нейтрофильных дерматозов, различных форм вульгарных акне, вторичных эритродермий (псориазическая, паранеопластическая, идиопатическая, экзематозная, атопическая), кожные морфологические критерии холодовой смерти человека.

Под руководством и при консультировании О. Д. Мядельца защищены и утверждены 1 докторская и 10 кандидатских диссертаций, еще 4 кандидатские — на стадии подготовки. Все эти работы имеют прикладной характер. Олег Данилович создал научную школу «Функциональная морфология и патология органов системы кожного покрова человека и животных».

Профессор О. Д. Мяделец принимал участие в написании Типовой программы по гистологии, цитологии и эмбриологии (1997), а также разработал Программу по гистологии, цитологии и эмбриологии для слушателей факультета повышения квалификации.

Данные научных разработок кафедры широко внедряются в практику здравоохранения, в учебный процесс ряда кафедр Витебского государственного медицинского университета, на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского, Гомельского, Гродненского, Украинского медицинских университетов, Смоленской и Ярославской медицинских академий. За последний год получены более 50 актов внедрения результатов научных исследований в учебный процесс.

На протяжении более 10 лет Олег Данилович является председателем Витебского областного общества «Знание» и членом президиума Белорусского общества «Знание». Как член Совета по защите диссертаций и редакционных советов 2 научных журналов он ведет большую научно-организационную работу.

О. Д. Мяделец неоднократно награждался грамотами и памятными подарками, а также почетными знаками «Отличник образования Республики Беларусь» и «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Свой 60-летний юбилей профессор встречает в расцвете творческих сил.

Сотрудники и студенты Витебского государственного медицинского университета, анатомы, гистологи и эмбриологи Беларуси, многочисленные и признательные ученики поздравляют юбиляра и желают крепкого здоровья, счастья, новых творческих успехов.



ХРОНИЧЕСКАЯ БРОНХООБСТРУКТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ: СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА, АДЕКВАТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма — основные социально значимые нозологические формы болезней органов дыхания, объединенные общим клинико-функциональным синдромом бронхиальной обструкции. Актуальность проблемы состоит в том, что уровень контроля бронхиальной астмы остается низким, диагностика запаздывает на несколько лет, а ХОБЛ — единственная нозологическая форма, смертность от которой стремительно растет и к 2030 г., по прогнозам ВОЗ, выйдет на 4-е место среди причин смертности. Вопросы, касающиеся ранней диагностики, активного использования возможностей функциональной диагностики, адекватного лечения, стали темой для обсуждения за круглым столом в редакции журнала «Здравоохранение», где собрались ведущие пульмонологи и аллергологи страны во главе с председателями заседания — главным внештатным пульмонологом Минздрава Республики Беларусь И. М. Лаптевой и зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Гомельского государственного медицинского университета Д. Ю. Рузановым.

И. М. Лаптева, главный внештатный пульмонолог Минздрава Республики Беларусь, доцент, кандидат медицинских наук:

— Медико-социальная значимость проблемы ХОБЛ и бронхиальной астмы в последние годы становится все более очевидной. В Республике Беларусь в 60% случаев ХОБЛ является причиной смерти в структуре общей смертности от болезней органов дыхания. Формирование системных эффектов в ходе прогрессирования заболевания определяет развитие тяжелых осложнений. Центральное место в структуре осложнений занимают легочная гипертензия, хроническое легочное сердце и системное воспаление. Нарушение газообменных процессов на фоне нарастающей дыхательной недостаточности приводит к кардиореспираторной декомпенсации. В последнее время кардиальные нарушения трактуют как предикторы риска смерти у пациентов с ХОБЛ. Очевидно, что проблема системных эффектов требует новых подходов как в диагностике, так и в лечении ХОБЛ.

Согласно оценкам ВОЗ за последние 10 лет заболеваемость бронхиальной астмой в странах Европы удвоилась. В нашей республике также отмечается рост заболеваемости, в том числе за счет выявления болезни на ранних стадиях ее развития. Как и в других странах, в Беларуси имеют место случаи, когда пациент с астмой не дает положительного ответа на доступные сегодня методы лечения. Улучшение контроля над течением бронхообструктивной патологии, рациональное использование лекарственных средств — наиболее важные задачи практической пульмонологии.

Е. А. Лаптева, зав. кафедрой фтизиопульмонологии БелМАПО, доцент, кандидат медицинских наук:

— Своевременная диагностика ХОБЛ — действительно одна из наиболее важных задач терапевта. Постоянное прогрессирование и необратимость бронхиальной обструкции обуславливают неблагоприятный прогноз при ХОБЛ. Только своевременная диагностика и вовремя назначенное лечение могут явиться залогом успешного ведения пациентов с ХОБЛ, так как лишь на стадиях легкого течения болезни в какой-то мере сохраняется частичная обратимость бронхиальной обструкции.

В республике есть реальная возможность для своевременного функционального исследования и анализа респираторных резервов: наличие отечественных многофункциональных спирографов, возможность мониторинга функции внешнего дыхания, газообменных процессов, бодиплетизмография. Но, к сожалению, в Беларуси, как и во многих странах, диагностика серьезно запаздывает. В большинстве случаев это связано с поздним обращением пациентов: симптомы на ранней стадии (кашель, выделение мокроты) развиваются незаметно, становятся привычными, прогрессируют, как правило, в течение многих лет, к врачу уже приходят с жалобой на появившуюся одышку, затрудняющую жизненную активность.

Крайне важно анализировать причины хронического кашля и факторы риска развития ХОБЛ. Доктор не должен забывать о необходимости проведения спирографии (современными аппаратами оснащены все поликлиники Минска). Следует помнить: нет бронхиальной обструкции — нет ХОБЛ (это функциональный диагноз).

Важное дифференциально-диагностическое значение имеет проведение бронхолитических тестов. При выявлении ХОБЛ следует четко дифференцировать больных. Существует 2 фенотипа ХОБЛ (эмфизематозный и бронхитический), определяющие дальнейший подход к выбору терапевтической тактики и прогноз развития болезни.



И. Н. Волянец, С. А. Петров

И. Н. Волинец, главный внештатный пульмонолог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, зав. пульмонологическим отделением 2-й ГКБ Минска:

— В течение последних 2 лет в Минске интенсивность обучения значительно возросла: семинары для врачей первичной медицинской помощи и ХОБЛ-школы для пациентов улучшили диагностику и лечение заболевания. Но остаются вопросы: удельный вес ХОБЛ в структуре смертности в столице составляет 35,6%. Анализируя истории болезни и амбулаторные карты пациентов, пришла к выводу, что для исключения случаев гипердиагностики ХОБЛ нужно знать ключевые симптомы болезни, а диагноз ХОБЛ обязательно подтверждать спирометрическим исследованием. Врачи должны учитывать, что бронходилатационный тест, который позволяет выявить обратимый и необратимый компоненты бронхообструкции, надо выполнять вне обострения (трижды в год). При назначении адекватной антибактериальной терапии важно знать тип обострения (инфекционный, неинфекционный) и вводить антибиотик при доказанном инфекционном эпизоде.

Е. И. Давидовская, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Должен срабатывать четкий алгоритм: если существуют факторы риска, выявлены симптомы — обязательно проводим ФВД. При подозрении на ХОБЛ и наличии бронхообструкции выполняем бронходилатационный тест — для ХОБЛ характерна необратимая бронхиальная обструкция (или неполная обратимость на начальных стадиях развития болезни). Легкую стадию ХОБЛ диагностировать сложнее, все зависит от активности пациента, который должен динамически наблюдаться. Прекрасно работает система диспансерного наблюдения на предприятиях (спирометрию проводят дважды в год). Даже если человек не обращает внимания на свое состояние, но регулярно проходит обследование, трудно пропустить патологию. Очень важно научить врачей первичного звена не пропустить проявления болезни на раннем этапе.

Д. Ю. Рузанов, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Гомельского государственного медицинского университета, доцент, кандидат медицинских наук:

— Да, действительно, сложилась странная ситуация, когда для верификации бронхообструкции недостаточно используется спирометрия. Терапевт не выставит диагноз «Ишемическая болезнь сердца» без ЭКГ или «Артериальная гипертензия» без тонометрии. Сложна в диагностике и легкая астма, кашлевые варианты астмы. В странах Европы золотой стандарт раннего выявления бронхиальной астмы — проведение теста с метахолином. В Беларуси подобный опыт не практикуется.



В. Ф. Жерносек, Т. В. Барановская, Е. И. Давидовская, В. З. Русович

К разговору о диагностике: 27 июня пройдет Всемирный день спирометрии, в ходе которого можно активно привлечь внимание пациентов и специалистов к важности спирометрического исследования. В прошлом году был организован курс образовательных семинаров для терапевтов (включал и анализ спирограммы). Как признались врачи, это оказалось намного легче, чем расшифровать электрокардиограмму. Еще раз обращаю внимание на то, что спирометрия — единственный универсальный способ объективизации бронхообструктивной патологии.

Т. В. Барановская, зав. кафедрой аллергологии и профпатологии БелМАПО, главный внештатный аллерголог Минздрава Республики Беларусь, доцент, кандидат медицинских наук:

— Абсолютно согласна. Решающую роль в данной ситуации играет участковый терапевт. Метахолиновый тест выполняется по назначению врача-специалиста и под его контролем. Думаю, необходимо внедрять принципы ранней диагностики. Собирая анамнез, врач должен выяснить симптомы (кашель, наличие мокроты, затрудненное дыхание, одышка), где и как долго человек работает, какой у него стаж курения (число пачко-лет). Ориентируясь на эти сведения, можно определить, какое обследование и в каком объеме необходимо провести.

Другой вопрос, можем ли мы положиться на результаты функциональных исследований? Несмотря на то что поликлиники оснащены современными аппаратами, не все специалисты качественно выполняют обследование, из-за большого объема работы торопятся, тем самым снижая уровень диагностики.

Затрону и вопрос проведения профосмотров на предприятиях. К сожалению, результативность сплошного обследования не очень высокая. Человек никогда вам не расскажет ни про одышку, ни про кашель, так как единственное его желание — быстрее вернуться на свое рабочее место. В этой ситуации особенно важна роль врача, осуществляющего ме-

досмотр: увидеть, услышать, оценить результаты специальных исследований. Качественно выполненное исследование, сбор анамнеза, осмотр позволяют доктору принять решение.

П. С. Кривонос, зав. кафедрой фтизиопульмонологии БГМУ, доцент, кандидат медицинских наук:

— Да, на предприятии не всегда качественно проводят профосмотры, но у нас есть связующее звено — поликлиника, куда люди периодически обращаются, и часто — по поводу простудных заболеваний. Определяя индекс курильщика, мы выясним, кто относится к группе риска (долго курит, работает на предприятии с вредными условиями), затем последует четкий алгоритм действий врача с использованием возможностей функциональной диагностики и динамического наблюдения.

Е. А. Лаптева:

— Следует аккуратно внедрять подобную практику, иначе можем прийти к тому, что однократно выявленная бронхиальная обструкция будет равняться диагнозу ХОБЛ. Ведь мы сталкиваемся и с проблемой гипердиагностики. Как уже подчеркивали сегодня, для диагностики бронхообструктивного синдрома необходимо трехкратное его подтверждение в течение года.

В. Ф. Жерносек, зав. кафедрой поликлинической педиатрии БелМАПО, профессор, доктор медицинских наук, главный внештатный детский аллерголог Минздрава Республики Беларусь:

— Кто выполнял спирометрию, тот знает, сколько времени нужно, чтобы получить адекватные результаты (минимум 40—60 мин уйдет на определение исходных показателей функции внешнего дыхания и проведение бронходилатационного теста). Рассчитывать, что это исследование можно использовать в качестве скринингового метода диагностики хронической патологии легких не приходится.

Фармакологические бронхопровокационные тесты нужно проводить по определенным показаниям. К их выполнению может быть допущен персонал, имеющий соответствующий сертификат (вопрос о подготовке и сертификации специалистов остается нерешенным).

И. М. Лаптева:

— Затронут очень важный вопрос, касающийся обучения клинических физиологов. Казалось бы, где еще изучать особенности исследования функции внешнего дыхания как не на кафедре функциональной диагностики. Это достаточно большой и важный раздел клинической физиологии. Тем более что в республике доступны методы исследования на всех уровнях оказания медицинской помощи, есть отечественное импортозамещающее оборудование, приобретена функциональная аппаратура для бодиплетизмографии, газометрии крови. Таким образом, преподавание таких разделов респираторной медицины, как функциональная диагностика, может осуществляться на высоком уровне у нас в стране.



Л. С. Кривонос

В. З. Русович, сотрудник Странового бюро ВОЗ в Республике Беларусь, координатор программ ВОЗ по туберкулезу:

— Был затронут вопрос о факторах риска развития ХОБЛ. По мнению экспертов ВОЗ, ХОБЛ наряду с раком легкого и сердечно-сосудистой патологией является основной причиной смертности курящих людей. Если не будут приняты неотложные меры, то в течение следующих 10 лет ВОЗ прогнозирует увеличение смертности от ХОБЛ на 30%. В Беларуси, по данным ВОЗ на 2010 г., процентное соотношение курящего взрослого населения достигает 52% среди мужчин и 9% — среди женщин. Маловероятно ожидать про-

гресса в лечении ХОБЛ, пока не будут снижены эти цифры хотя бы до сегодняшних уровня стран Западной Европы (менее 30% курящих среди мужского населения). В последнее время специалисты системы здравоохранения активно работают, чтобы довести до сознания людей, что пассивное курение также провоцирует ХОБЛ. В кафе, где разрешено курить, официант, являясь пассивным курильщиком, за 8-часовую смену поглощает табачный дым в эквиваленте 6—8 сигарет. Во многих Европейских странах закон о необходимости обеспечения рабочего места без вредных условий явился ключевым моментом в изменении ситуации. По тем же причинам необходимо запретить курение в кафе и ресторанах и в нашей республике.

В Беларуси нельзя забывать и о другом факторе риска развития ХОБЛ, который может быть основным для некурящих женщин: применение твердого бытового топлива (дрова, брикет) для отопления и приготовления еды. По оценкам ВОЗ, в сельских регионах при использовании печного отопления, в том числе во время очистки топки от пепла, содержание вдыхаемых мелких частиц и монооксида углерода может в 20 раз превышать допустимые нормы. Необходимо акцентировать внимание на данные аспекты общественного здоровья. Не устранив причины, никакие золотые стандарты лечения не позволят сдвинуть ситуацию в сторону улучшения.

Е. И. Давидовская:

— Результаты долговременной профилактики, в основе которой лежит пропаганда образа жизни без табака, возможно, увидят наши внуки. Если оперировать категориями доказательности, показано, что ни никотинозамещающая терапия, ни вспомогательные методы неэффективны. Намного больше пользы несут слова врача, образовательные программы, постоянные, целенаправленные и очень деликатно проведенные.

П. С. Кривонос:

— А я уверен, что в данном случае тактика поведения врачей должна быть самая жесткая. ХОБЛ — хронический, необратимый процесс, но темпы его развития могут быть разными, поэтому нужно ориентировать пациентов на то, что можно избежать про-

грессирования заболевания. И не следует этот груз взваливать только на врачей первичного звена.

Е. А. Лаптева:

— Боюсь, что нет ни одного человека, не знающего о вреде курения. Мы не ограничимся силами только одних медиков, в процесс противостояния должны включиться семья, общество, выбирая жизнь без табака.

В. Ф. Жерносек:

— Не нужно забывать, что проблема табакокурения не так проста. При сформировавшейся табачной зависимости обычные беседы о вреде курения будут нерезультативны. Только четко структурированная система оказания помощи при табачной зависимости может дать желаемый результат — отказ курильщика от курения. Кроме того, на государственном уровне необходим комплекс экономических мер, способствующих отказу от курения по экономическим соображениям (изменения в системе оплаты больничных листов, продолжительности отпусков курильщиков). Есть примеры европейских государств, где подобная схема работает — доля курящих снижается.

В. З. Русович:

— По опыту Европы скажу, что самое эффективное средство в борьбе с курением — резкое повышение цен на сигареты. Это уже половина успеха. ВОЗ также рекомендует применять тактику «краткого консультирования». Когда пациент приходит к участковому терапевту с любым респираторным заболеванием и врач дает категорический совет бросить курить, то 2% так и делают. Более детальная беседа-консультация дает еще 7—10% отказов от курения. Пусть цифры невысокие, но нужно помнить, что за ними — жизни людей. Вот сами и судите о вкладе участкового терапевта или врача общей практики. Нужно использовать все средства: повышение цен на сигареты; ограничение мест их продажи в специальных лицензируемых точках (не в обычных магази-

нах!), что позволит минимизировать вовлечение молодежи в процесс; воспитание нетерпимости у населения к пассивному курению; консультирование на уровне первичного звена; открытие кабинетов помощи для людей, которые хотят бросить курить.

П. С. Кривонос:

— В ходе исследования среди студентов мы выявили, что самый высокий процент курящих в медицинском вузе — на II—III курсах, самый низкий — на V—VI, когда повышается информированность. В других вузах процент вовлеченных в процесс курения неизбежно растет с I курса и уже к V—VI достигает 60%.

И. М. Лаптева:

— Среди пациентов с ХОБЛ процент курильщиков снижается по мере прогрессирования заболевания. При появлении выраженной одышки, снижении физической активности пациенты самостоятельно и безоговорочно бросают курить. Но это поздняя самостоятельная мера, которая могла быть более эффективной, случись это раньше.

Д. Ю. Рузанов:

— Сегодня пульмонологи во всеуслышание заявляют, что в Беларуси нужна государственная, всеобъемлющая программа борьбы с курением, которая будет ориентирована не только на взрослых, но и на школьников, дошкольников. В США подтвердили рентабельность подобной программы: по результатам 30-летнего опыта они подсчитали, что на каждый потраченный доллар в рамках «антисмокингových» программ получили 3,5 доллара прибыли.

С. А. Петров, доцент кафедры терапии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Если врач плохо представляет, что такое бронхиальная астма или ХОБЛ, не важно количество проведенных спирометрий. В основе лежит клиническая диагностика, которая подразумевает высокий уровень подготовки доктора.

И. М. Лаптева:

— Нисколько не умаляя важности клинических проявлений, хочу еще раз подчеркнуть необходимость комплексного диагностического исследования с использованием объективных, в том числе инструментальных методов, а в ряде случаев и диагностических хирургических операций с биопсией тканей для морфологической верификации диагноза. Что касается объективизации бронхообструктивного синдрома, то при наличии кабинета функциональной диагностики соответствующим специалистом должна быть проведена диагностическая процедура с выдачей грамотного объективного врачебного заключения.

Е. И. Давидовская:

— Согласно приказу Минздрава спирометрия — это сестринская процедура, поэтому нужно делать ставку на медицинских сестер, которых предстоит обучить технике выполнения тестов.

Д. Ю. Рузанов:

— Объем спирометрических исследований в рамках амбулаторной практики в Европе составляет 12% от общего числа впервые обратившихся за медицинской помощью. В нашей стране в отдельных поликлиниках аппараты вообще простаивают — выполня-



И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева

ют 50—60 спирометрий в год. Нужно добиваться, чтобы объем исследований был не ниже 5% от общего числа впервые обратившихся в поликлинику. Посмотрим, что получится.

Т. В. Барановская:

— Сегодня снижается смертность от бронхиальной астмы на фоне роста числа выявленных заболеваний. Трудности сегодня представляют случаи, когда к ХОБЛ или бронхиту присоединяется бронхиальная астма, по-прежнему мало выявляем пациентов с легкой тяжестью болезни. Нужно ориентировать врачей суметь разглядеть в знакомом пациенте новую патологию.

Ведение больных бронхиальной астмой двумя врачами-специалистами (пульмонолог и аллерголог) увеличивают шансы вовремя установить диагноз и выбрать правильное лечение. При обследовании пациентов, страдающих бронхиальной астмой, аллерголог в 80% случаев выявляет аллергию. Если учитывать, что каждый десятый случай астмы носит профессиональный характер, то изменение места или вида трудовой деятельности автоматически означает возвращение к здоровью. Таким образом, мы можем минимизировать денежные затраты и потери здоровья. Важная задача — контроль за техникой применения ингаляторов. Это может сократить финансовые затраты государства на лечение, повысить его эффективность. Считаю, что в характеристике бронхиальной астмы важно оценивать не только ее форму и степень тяжести заболевания, но и уровень контроля для выбора оптимального объема лечения. Новым шагом в терапии аллергической астмы стало появление пероральных аллергенов (человек не так жестко привязан к аллергологическому кабинету, может самостоятельно лечиться под дистанционным контролем врача).

В. Ф. Жерносек:

— В педиатрии используем 4-ступенчатую градацию тяжести бронхиальной астмы, на которой основывается диагностика и назначение базисной противовоспалительной терапии (ведущей по степени тяжести является легкая астма — 50—60% случаев).

Переход на новую классификацию, исходя из концепции контроля, позволит индивидуализировать терапию, организовать ее лечение в более щадящем режиме. Но такая система (ВОЗ рекомендует 3-ступенчатую классификацию бронхиальной астмы у детей в возрасте до 3 лет, 5-ступенчатую — до 5 лет) требует высокого уровня подготовки специалистов. Согласен с Т. В. Барановской, что будет оптимально дополнить существующую классификацию с учетом степени контроля болезни.

В педиатрии сложности диагностики бронхиальной астмы обусловлены различными фенотипами (вирус-индуцированная, аллерген-индуцированная, астма физического усилия и астма неуточненная). Бронхообструктивный синдром у детей в возрасте до 5 лет часто развивается на фоне острой респираторной ви-



Д. Ю. Рузанов

русной инфекции. Дифференциальная диагностика обструкции вирусного и аллергического генеза в этом возрасте чрезвычайно сложна (ребенок не может выполнить функциональные пробы), врачу помогает клинический опыт и интуиция. Довольно часто наблюдаем детей с сочетанной легочной патологией: на компьютерной томографии у половины пациентов с бронхиальной астмой выявляют очаговый, сегментарный фиброз, деформацию бронхов, изменения структуры бронхиального дерева. Такие больные плохо отвечают на базисную противовоспалительную

терапию, необходима индивидуализация программ их лечения и реабилитации.

В Беларуси зарегистрированы все необходимые препараты: бренды и дженерики, конкурирующие по доступности и цене. Появление комбинированных препаратов позволило с успехом контролировать тяжелые формы астмы. Особенно отмечу препарат «Серетид», который качественно изменил лечение.

В республике на базе аллергологических коек или отделений, а также отделений реабилитации детских поликлиник работают 80 астма-школ для детей и их родителей (в 2011 г. обучение прошли 3500 человек).

И. М. Лаптева:

— Лечение астмы поддерживается государством. Необходим рациональный подход для сокращения расходов — есть случаи неадекватно частого использования средств неотложной помощи при астме. Когда пациенту каждые 1—2 мес требуется выписка ингаляционного препарата, купирующего приступ, то врач должен пересмотреть схему базисной терапии, которая скорее всего неэффективна. При этом использовать рекомендованный ВОЗ и адаптированный в стране алгоритм 5-ступенчатой терапии, предусматривающей увеличение суточных доз лекарственных средств при неэффективности предыдущей ступени лечения или переход на антиастиhmатическую комбинированную терапию, на тот же препарат «Серетид», который за достаточно большой срок использования отлично зарекомендовал себя, а также дополнительное включение в схему других, резервных препаратов. Считаю очень удачной последнюю классификацию бронхиальной астмы по степени контролируемости. Это предполагает, что уже в формулировке диагноза при приеме пациента врач отражает свой успех или неудачу в лечении: если астма неконтролируемая — не всегда в этом виноват только пациент.

П. С. Кривонос:

— Думаю, избежать конфликтных ситуаций позволит система, когда в первый раз врач выписывает препарат сам, вторично в течение года — через консультативную комиссию, которая принимает решение о необходимости изменения лечения.

Д. Ю. Рузанов:

— Отмечу, что назначаемые пациентам схемы да- леки не только от рекомендаций GINA, но и от отече- ственных протоколов. Это не голословное заявление. Проанализировав аспекты реализации различных рес- пираторных ингаляционных препаратов (по данным ФАРМЭКСПЕРТ, 2011 г.), оказалось, что соотношение препаратов базисной терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы (ИГКС, длительно действующие бронхолитики) и симптоматической терапии (короткодействующие бронхолитики) составляет 1:6. Доля используемых со- временных комбинированных препаратов все же оста- ется низкой, хотя именно комбинация ИГКС и дли- тельнодействующего b2-агониста рекомендована при отсутствии контроля над астмой и в терапии ХОБЛ. Такая комбинация не только обладает доказанным си- нергизмом, но и гарантирует прием ИГКС. Не секрет, что многие пациенты до сих пор настороженно вос- принимают препараты, содержащие гормоны, да и не видят в них смысла. «Доктор, они мне не помогают», — такова типичная фраза человека, ожидающего об- легчения симптомов после ингаляции. Чтобы убедить его перейти на комбинированную терапию, а не ми- риться с симптомами, которые купируются ингаляци- ями краткогодействующего бронхолитика, астма-школы должны работать профессионально. Необходимо со- вместно разработать универсальную методику, под- готовить презентации, которыми может пользоваться врач, предоставить ему печатные и видеоматериалы.

С. А. Петров:

— Есть категория пациентов, которые отказывают- ся принимать принципиально новое лечение. Намно- го легче работать с людьми, которые способны вос- принимать то, что говорит доктор. Разговор с врачом, зав. отделением, сотрудником кафедры заменяет астма-школу, представляет собой индивидуальное занятие. И здесь не последнюю роль играет образо- вание врачей, формирование алгоритма лечения.

В. Ф. Жерносек:

— У родителей детей, больных астмой, уже прак- тически преодолена стероидофобия, единичные взрос- лые отказываются лечить своих деток ингаляционны- ми кортикостероидами. Да, задают множество воп- росов о вреде глюкокортикостероидов, но подробные разъяснения педиатров о принципе действия низких и средних доз топических стероидов минимизирует количество отказов от базисной противовоспалитель- ной терапии.

Д. Ю. Рузанов:

— Сдерживающий момент в отношении назначе- ния современных комбинированных препаратов обус- ловливает некомпетентный фармакоэкономический подход, не научились мы еще грамотно считать день- ги в сфере здравоохранения. В 2009—2011 гг. провели собственное фармакоэкономическое исследование: оказалось, что неконтролируемая астма (медикамен- тозная, стационарная и амбулаторная помощь, пери- од временной нетрудоспособности) обходится Бела- руси в 1450 долларов на одного пациента, контроли- руемая (препарат «Серетид») — 845 долларов. Доля пациентов с контролируемой астмой при использова- нии серетиды выросла с 15,4 до 74,8%. Таким обра- зом, мы получаем экономический эффект в 600 дол- ларов на каждого пациента при назначении адекват- ных, хоть и дорогостоящих, препаратов. Я уже не го- ворю о качестве жизни, предотвращении выхода на инвалидность и летального исхода. Давайте считать деньги правильно и лечить бронхообструктивную па- тологию грамотно! Необходимо продолжить начатые исследования по целесообразности использования отдельных групп респираторных препаратов и говорить не о стоимости препарата, а о его конечной экономи- ческой эффективности.

И. М. Лаптева:

— В настоящее время завершена работа над но- выми протоколами диагностики и лечения болезней органов дыхания. В их разработке принимали учас- тие представители всех высших медицинских обра- зовательных учреждений страны, многие высококвал- ифицированные специалисты в области пульмоно- логии, аллергологии, профпатологии, терапии, тора- кальной хирургии, клинической фармакологии. Имен- но мультидисциплинарный подход позволил создать рациональные, в том числе с исключением полипра- гмазии схемы лечения болезней органов дыхания. Их внедрение, несомненно, будет способствовать повы- шению уровня медицинской помощи пульмонологи- ческим пациентам и достижению фармакоэкономиче- ского эффекта при рациональном использовании пред- ложенных современных схем медикаментозного ле- чения.

Всех читателей журнала «Здравоохранение» уча- стники круглого стола призвали жить полноценной жизнью, работать профессионально, дышать свобод- но и легко.

Подготовила Т. Ясевич

© «Здравоохранение», 2012

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Редакция

Кривашей Н. А. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Ясевич Т. В., Здоровикова И. А., Чугай Е. В. (редакторы)

Подписано в печать с оригинал-макета 28.05.2012.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 13,04

Тираж экз. Зак.

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

www.zdrav.by

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

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