



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№8/2012

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974 г.)



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

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)

МАНАК 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.
ГАЕВСКИЙ И. В.
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!

Концепция доказательной медицины, получившая признание в последние 20 лет, заключается в стремлении врача использовать научно-обоснованные методы диагностики, лечения и профилактики. Разработка таких методов возможна лишь на основе правильно организованных и проведенных исследований. Это прежде всего адекватность методологии научной работы (дизайна и методов) ее цели и задачам, что является абсолютно необходимым, но не единственным условием. Не менее важную роль играет статистическое сопровождение, которое должно осуществляться на всем протяжении исследования, начиная с этапа планирования и заканчивая подготовкой публикаций и отчетов.

Главная цель статистического анализа — сделать вывод о существовании некоей общей закономерности на основании изучения ограниченного числа наблюдений. К сожалению, это осознается далеко не всеми авторами, даже выполняющими диссертационные работы, и обращение к статистике бывает вызвано тем, что «так принято» и «все так делают».

До сих пор распространено мнение, что использование статистики должно ограничиваться анализом накопленных в ходе исследования данных. Это представление не верно. Ошибки в планировании и сборе данных первичны и если структура исследования неадекватна поставленной цели, чревата систематическими ошибками, то даже самый совершенный статистический анализ не обеспечит получение научно обоснованных результатов. Как говорится в английской поговорке: «Garbage in, garbage out» (из мусора конфетку не сделаешь).

Существует и другая опасность — статистический анализ может придавать исследованию наукообразность, «обманчивую внешность», вводящую читателя в заблуждение. Столь же драматична ситуация, когда работа спланирована правильно, а статистическая обработка проведена неудовлетворительно, и как результат — ложные выводы.

Технологии биостатистики не менее просты, чем методы иммунохимии либо нейрофизиологии и должны применяться специалистами в данной области. Увы, число их невелико, что не способствует качеству и надежности результатов научных исследований.

Публикации ведущих российских специалистов по доказательной медицине (В.В. Власов, 2004; 2010; О. Ю. Реброва, 2007 и др.) свидетельствуют о том, что каждая вторая диссертация содержит результаты, полученные с использованием некорректно выполненного статистического анализа. Это значит, что выводы авторов этих работ можно поставить под сомнение. На сайте **БИОМЕТРИКА** открыт целый раздел под названием **КУНСТКАМЕРА** (<http://www.biometrika.tomsk.ru/kk.htm>), где рассматриваются подобные ошибки и заблуждения, среди которых немало публикаций кандидатов, докторов наук и даже академиков РАН.

Ошибки статистического анализа не являются редкостью и в отечественных изданиях по медицине. Есть основание утверждать, что институт рецензирования в белорусских медицинских журналах, число которых стремительно растет и уже приблизилось к 40, выродился так и не сформировавшись, хотя именно рецензирование является инструментом, позволяющим улучшить качество научных публикаций. «Истина любит критику, от нее она только выигрывает, ложь боится, ибо проигрывает от нее» (Д. Дидро).

Важнейшим достижением в деятельности международных рейтинговых журналов является признание необходимости рецензирования статей экспертами по статистике. Там, где это осуществляется, качество публикаций существенно возрастает.

К сожалению, обучение в медицинском вузе не включает дисциплину, которая могла бы привить знания и навыки исследователя, даже в аспирантуре этому не уделяется должного внимания. Поэтому медики вынуждены осваивать методологию научных исследований, в том числе биостатистику, как правило, самостоятельно.

Данная проблема явилась поводом для публикации в рубрике «Школа молодого ученого» статьи профессоров М. И. Римжи и Н. А. Манака и академика И. В. Гайшуна, посвященной использованию методов прикладной статистики в научных медицинских исследованиях. Надеемся, что эта инициатива редакции журнала «Здравоохранение» будет полезна нашим читателям.

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

Шотт А. В., Фарнин Р. В., Казушич В. Л., Василевич А. П., Протасевич А. И. Влияние детралекса и клофелина на тканевое кровообращение	4
Нечипоренко А. Н., Прудко А. Ю., Нечипоренко Н. А. Влияние опущения и выпадения внутренних женских половых органов на состояние мочевой системы	6
Хворик Н. В., Цыркунов В. М. Течение беременности и гормональный статус женщин с нарушением функции печени в III триместре	11
Маслов А. П., Руцкая Е. А. Костное ремоделирование при эндопротезировании тазобедренного сустава системы SLPS	16

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Лихачев С. А., Недзьведь Г. К., Семак А. Е., Анацкая Л. Н., Гончар И. А., Лурье Т. В., Чечик Н. М. Организация первичной профилактики ишемического инсульта	21
Объедков В. Г. Клинико-экономический анализ лечения пациентов с шизофренией	26

Лекции и обзоры

Баешко А. А., Шестак Н. Г., Тихон С. Н., Крыжова Е. В., Маркауцан П. В., Вартанян В. Ф., Дечко Е. М., Ковалевич К. М. Склеротерапия при варикозной болезни	30
Сукало А. В., Пискун Т. А. Дисметаболические нефропатии у детей	35
Науменко В. И. Современные подходы к лечению возрастной дегенерации макулы	42
Данилов И. П., Змачинский В. А., Цвирко Д. Г., Маринич Д. В. Острый миелобластный лейкоз у лиц старше 60 лет	45
Лемешев А. Ф. Амбулаторное лечение бронхиальной астмы	48

В помощь практическому врачу

Дружинин В. И., Козлов В. Г., Маслов В. П. Профилактика синдрома «слепого мешка» при операциях на кишечнике	54
Зеленко Е. Н., Шилкина Е. В., Мельник Е. В., Малолеткина О. Л., Сержан Т. А., Мосько П. Л., Воскресенский С. Л. Диагностика дистресса плода в родах по уровню лактата в околоплодных водах	56
Степанов М. Е., Григорьев Д. Г. Патоморфологическая диагностика пилочитарной астроцитомы	60

Школа молодого ученого

Римжа М. И., Манак Н. А., Гайшун И. В. Применение методов прикладной статистики в научных медицинских исследованиях	64
--	----

Круглый стол

Ревматоидный артрит	77
---------------------------	----

Clinical Medicine

Shott A. V., Farnin R. N., Kazushchik V. L., Vasilevich A. P., Protasevich A. I. Effects of detralext and clonidine on tissue blood circulation	
Nechiporenko A. N., Prudko A. Yu., Nechiporenko N. A. Effect of internal female genitalia dropping down and falling out on urinary system	
Khvorik N. V., Tsyrukunov V. M. Pregnancy course and hormonal status of women with hepatic function impairment in trimester III	
Maslov A. P., Rutsckaya E. A. Periacetabular bone remodeling around osteointegrated components of hip joint endoprosthesis of SLPS system	

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Likhachev S. A., Nedzved G. K., Semak A. E., Anatsckaya L. N., Gonchar I. A., Luriae T. V., Chechik N. M. Organization of ischemic stroke primary prevention	
Obiyedkov V. G. Clinical and economic analysis of schizophrenic patients management	

Lectures and Reviews

Bayeshko A. A., Shestak N. G., Tikhon S. N., Kryzhova E. V., Markautsan P. V., Vartanyan V. F., Detchko E. M., Kovalevich K. M. Sclerotherapy for chronic varicose diseases	
Sukalo A. V., Piskun T. A. Dysmetabolic nephropathies in children	
Naumenko V. I. Current approaches to managing age degeneration of macula	
Danilov I. P., Zmatchinsky V. A., Tsvirko D. G., Marinich D. V. Acute myeloblast leukemia in persons older 60	
Lemeshev A. F. Out-patient treatment for bronchial asthma	

Help to Practitioner

Druzhinin V. I., Kozlov V. G., Maslov V. P. Prevention of "blind bag" syndrome while operating on intestine	
Zelenko E. N., Shilkina E. V., Melnik E. V., Maloletkina O. L., Serzhan T. A., Mosko P. L., Voskresensky S. L. Fetus distress diagnosis in labor by amniotic fluid lactate level	
Stepanov M. E., Grigoriyev D. G. Pathomorphologic diagnosis of pilocytic astrocytoma	

School for Young Scientists

Rimzha M. I., Manak N. A., Gaishun I. V. Use of applied statistics methods for scientific medical researches	
---	--

Talking at Round Table

Rheumatoid arthritis	
----------------------	--



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

ВЛИЯНИЕ ДЕТРАЛЕКСА И КЛОФЕЛИНА НА ТКАНЕВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Белорусский государственный медицинский университет

Изучено действие детралекса и клофелина на систему микроциркуляции. Для исследования применен метод эдемометрии. Отмечено влияние препаратов на степень гидратации тканей и микроциркуляторное давление в зависимости от дозы. Приведены показатели эдемометрограммы, претерпевшие изменения. Проведен анализ действия детралекса и клофелина на периферическое кровообращение. Высказано предположение о возможности использования препаратов для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции.

Ключевые слова: детралекс, клофелин, эдемометрия, периферическое кровообращение, степень гидратации тканей, микроциркуляторное давление.

Под микроциркуляторным давлением понимают интегральную величину давления в трех микросистемах (кровеносная, лимфатическая и интерстициальная) тканей, обеспечивающего движение жидкостей в них и обмен веществ [2]. На данный момент выявлено, что нарушение микроциркуляции происходит при многих заболеваниях и носит организменный характер. Например, при воспалении червеобразного отростка наблюдается изменение микроциркуляции не только в самом червеобразном отростке, но и во всем организме, в частности эти нарушения наблюдались в 1-м межпальцевом промежутке кисти [2—4].

Целью данного исследования было изучение действия детралекса и клофелина на состояние периферического кровообращения с помощью метода эдемометрии, разработанного на 1-й кафедре хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета.

Материал и методы

Эдемометрия проведена 30 добровольцам (17 мужчин и 13 женщин). Средний возраст составил $28,3 \pm 15,8$ года. Согласие на исследование получали индивидуально.

Детралекс обладает ангиопротективным и вентонизирующим действием. Он увеличивает синтез и высвобождение норэпинефрина, угнетает активность катехолметилтрансферазы, умеренно снижает активность фосфодиэстеразы, оказывает противовоспалительное действие, уменьшает количество свободных супероксидных анионов, обладает противоотечным, обезболивающим действием, улучшает кровообращение, укрепляет стенки капилляров и снижает возможность их повреждения [1]. Клофелин является гипотензивным средством центрального действия. Он стимулирует постсинаптические α_2 -адренорецепторы

сосудодвигательного центра в продолговатом мозге и уменьшает поток симпатической импульсации к сосудам и сердцу на пресинаптическом уровне, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и минутный объем крови, урежает частоту сердечных сокращений [1].

Таким образом, были выбраны препараты, влияющие на периферическое кровообращение через различные механизмы.

При изучении действия детралекса на систему микроциркуляции измеряли исходные показатели эдемометрограммы (10 человек). Затем испытуемые принимали внутрь таблетку (500 мг) детралекса, через 1 ч проходили эдемометрию; принимали 2-ю таблетку детралекса, после чего через 1 ч им проводили эдемометрию.

При изучении действия клофелина также измеряли исходные данные эдемометрограммы (10 человек). Затем испытуемые принимали таблетку (0,0375 мг) клофелина перорально и через 1 ч им выполняли эдемометрию. На следующий день исследование повторяли. При изучении действия клофелина в дозе 0,075 мг на систему микроциркуляции измеряли исходные данные эдемометрограммы (10 человек). Затем испытуемые принимали таблетку (0,075 мг) клофелина перорально, через 1 ч выполняли эдемометрию. На следующий день исследование не повторяли. Данные об изменении микроциркуляции после приема препарата сопоставляли с системным артериальным давлением (АД). При статистической обработке результатов использовали непараметрический критерий Вилкоксона, различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели эдемометрограммы до приема детралекса были следующие: максимальное снижение давления (МСД, интервал ВС) составило $9,4 \pm 1,97$ мм рт. ст., продолжительность снижения давления (ПСД, интервал АС) — $18,5 \pm 1,07$ мин, скорость снижения давления (ССД, отношение ВС/АС) — $0,53 \pm 0,13$ мм рт. ст./мин. Микроциркуляторное давление (МЦД, интервал CD) было равным $44,5 \pm 2,56$ мм рт. ст., предел колебания МЦД (ПКМЦД, интервал EF) — $9,1 \pm 1,37$ мм рт. ст., продолжительность снижения микроциркуляторного давления (ПСМЦД, интервал DE) — $21 \pm 2,77$ мин. Тканевое давление (ТД, интервалы FG и GH) было $35,1 \pm 2,66$ мм рт. ст. (рис. 1). Среднее АД составило $106 \pm 17,4$ мм рт. ст.

Через 1 ч после приема одной таблетки (500 мг) детралекса МСД повысилось до $14,6 \pm 3,33$ мм рт. ст. ($P < 0,05$), ССД — до $0,6 \pm 0,1$ мм рт. ст./мин ($P < 0,05$), ПСД и ПКМЦД остались прежними, МЦД и ТД не изменились, ПСМЦД уменьшилась до $14,2 \pm 2,84$ мин ($P < 0,05$) (см. рис. 1). Среднее АД статистически значимо не изменилось и составило $104 \pm 14,2$ мм рт. ст.

Через 1 ч после приема 2-й таблетки детралекса МСД увеличилось до $16,8 \pm 3,65$ мм рт. ст. ($P < 0,01$), ССД и ПСД остались такими, как и после приема 1-й таблет-

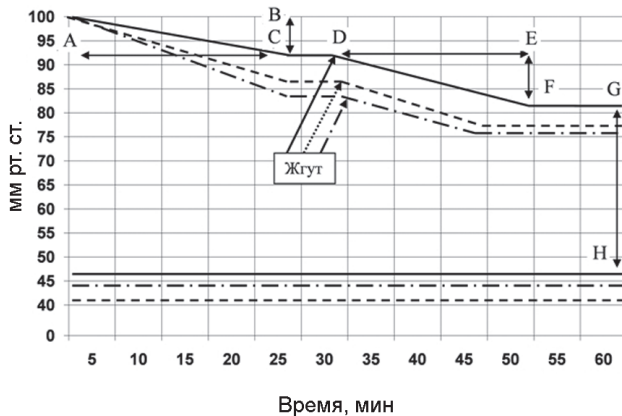


Рис. 1. Исходная эдемометрограмма до приема 500 мг детралекса (сплошная линия), эдемометрограмма после приема одной таблетки детралекса (штрих) и эдемометрограмма после приема 2-й таблетки детралекса (штрих-пунктир). Здесь и на рис. 2, 3 приведены средние данные, прямые горизонтальные линии показывают остаточное давление в аппарате

ки детралекса. МЦД снизилось до $39,8 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($P < 0,05$). ПСМЦД уменьшилась и составила $14,1 \pm 2,93$ мин ($P < 0,01$). ПКМЦД не изменился. ТД снизилось до $31,8 \pm 2,88$ мм рт. ст. ($P < 0,01$). Среднее АД уменьшилось до $99,8 \pm 15,4$ мм рт. ст. ($P < 0,05$).

После приема одной таблетки (500 мг) детралекса происходит изменение трех показателей эдемометрограммы (увеличение МСД, ССД и уменьшение ПСМЦД), после приема 2-й таблетки детралекса в системе микроциркуляции наблюдается изменение пяти показателей (увеличение МСД, ССД и уменьшение ПСМЦД, МЦД и ТД). Это все происходит на фоне снижения системного АД после приема 2-й таблетки детралекса.

При изучении действия клофелина исходные показатели были следующие: МСД — $15,5 \pm 5,42$ мм рт. ст., ПСД — $24,5 \pm 10,66$ мин, ССД — $0,61 \pm 0,14$ мм рт. ст./мин, МЦД — $46,1 \pm 4,68$ мм рт. ст., ПКМЦД — $6,6 \pm 2,95$ мм рт. ст., ПСМЦД — $10,8 \pm 3,29$ мин, ТД — $39,3 \pm 3,74$ мм рт. ст., среднее АД — $94,5 \pm 7,3$ мм рт. ст. (рис. 2).

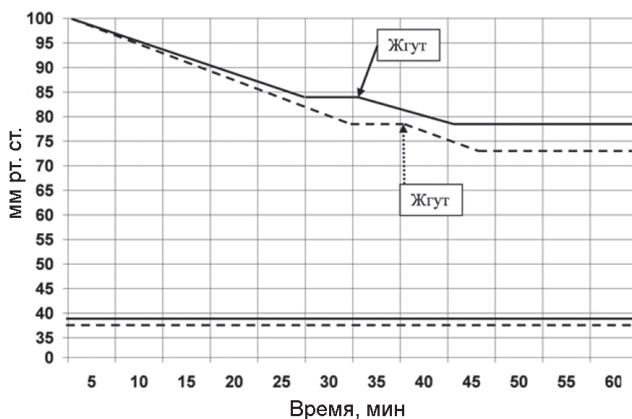


Рис. 2. Исходная эдемометрограмма до приема 0,0375 мг клофелина (сплошная линия) и эдемометрограмма после приема 2-й таблетки клофелина (штрих)

Через 1 ч после приема 0,0375 мг клофелина ССД повысилась до $0,75 \pm 0,16$ мм рт. ст./мин ($P = 0,03$). Все остальные показатели остались без изменений. Среднее значение АД составило $94,5 \pm 7,4$ мм рт. ст. На следующий день показатели исходной эдемометрограммы не отличались от аналогичных после действия 0,0375 мг клофелина. Среднее значение АД статистически значимо не изменилось — $92,8 \pm 7,5$ мм рт. ст.

Через 1 ч после приема 2-й таблетки клофелина в дозе 0,0375 мг увеличилось МСД до $20,6 \pm 6,29$ мм рт. ст. ($P = 0,038$) и уменьшились МЦД до $42 \pm 4,57$ мм рт. ст. ($P = 0,02$), ТД — до $36,5 \pm 5,21$ мм рт. ст. ($P = 0,047$). Остальные показатели остались прежними (см. рис. 2). Среднее значение АД составило 92 ± 9 мм рт. ст.

После приема одной таблетки (0,0375 мг) клофелина изменяется только один показатель эдемометрограммы (увеличение ССД). После приема 2-й таблетки клофелина в дозе 0,0375 мг в системе микроциркуляции отмечается увеличение МСД, уменьшение МЦД и ТД. Это все происходит на фоне стабильных исходных показателей среднего АД.

До приема клофелина в дозе 0,075 мг исходные показатели эдемометрограммы были следующие: МСД — $16,8 \pm 5,47$ мм рт. ст., ПСД — $19 \pm 7,38$ мин, ССД — $0,94 \pm 0,24$ мм рт. ст./мин, МЦД было $45,5 \pm 6,4$ мм рт. ст., ПКМЦД — $7,5 \pm 5,76$ мм рт. ст., ПСМЦД — $9,1 \pm 3,98$ мин, ТД — $39,1 \pm 5,57$ мм рт. ст. Среднее значение АД составило $102 \pm 7,8$ мм рт. ст. (рис. 3).

Через 1 ч после приема 0,075 мг клофелина повысилась МСД — до $22,2 \pm 5,75$ мм рт. ст. ($P = 0,036$) и ПСД — до $29,5 \pm 9,56$ мин ($P = 0,005$), уменьшились МЦД — до $39 \pm 4,76$ мм рт. ст. ($P = 0,008$), ПКМЦД — до $3,6 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($P = 0,005$), ПСМЦД — до $6,5 \pm 2,42$ мин ($P = 0,04$), ТД — до $35,4 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($P = 0,038$). Среднее значение АД уменьшилось до $89,8 \pm 8,29$ мм рт. ст. ($P = 0,005$) (см. рис. 3).

После приема 0,075 мг клофелина изменяются 6 из 7 показателей эдемометрограммы (увеличение МСД, ПСД и уменьшение МЦД, ПСМЦД, ПКМЦД и ТД). Одновременно происходит снижение среднего значения АД.

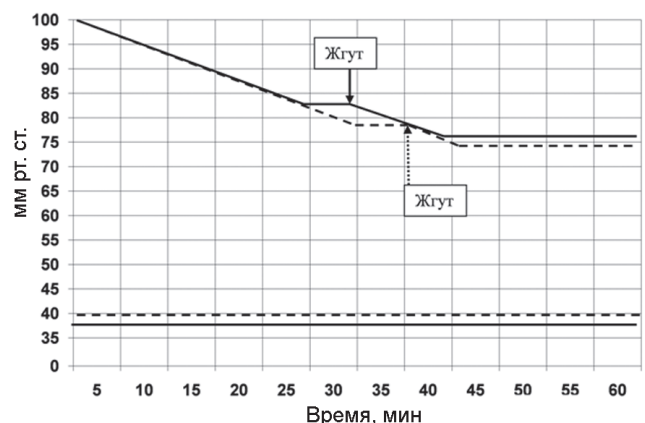


Рис. 3. Исходная эдемометрограмма до приема 0,075 мг клофелина (сплошная линия) и эдемометрограмма после приема 2-й таблетки клофелина (штрих)

Выводы

1. Детралекс и клофелин оказывают существенное влияние на состояние микроциркуляции. Первый наибольшее действие оказывает на степень гидратации тканей, систему фильтрации, реабсорбции, тканевое давление, в меньшей — на уровень микроциркуляторного и артериального давления. Клофелин в дозе 0,0375 мг не оказывает существенного влияния на микроциркуляцию и артериальное давление. В дозе 0,075 мг он обладает выраженным гипотензивным и микроциркуляторным действием, в наибольшей степени изменяет гидратацию тканей, систему фильтрации и реабсорбции, микроциркуляторное давление, в меньшей — тканевое давление.

2. Система микроциркуляции не всегда реагирует вместе с системой кровообращения, но способна изменяться при снижении артериального давления.

3. Получены первые данные о возможности целенаправленного воздействия на микроциркуляцию. Это предполагает возможное использование детралекса и клофелина для лечения отдельных заболеваний, сопровождающихся нарушением микроциркуляции.

А. Н. НЕЧИПОРЕНКО, А. Ю. ПРУДКО,
Н. А. НЕЧИПОРЕНКО

ВЛИЯНИЕ ОПУЩЕНИЯ И ВЫПАДЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ НА СОСТОЯНИЕ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродненская областная клиническая больница

Цель исследования. Показать отрицательное влияние опущения и выпадения внутренних половых органов (ОиВВПО) на состояние мочевой системы у женщин.

Материал и методы. Экскреторная урография, ретроградная цистография, статическая и динамическая магнитно-резонансная томография (МРТ) таза, ренорадиография выполнены 66 женщинам с ОиВВПО.

Результаты. При опущении передней стенки влагалища, по данным цистографии и МРТ таза, выделено 4 степени опущения мочевого пузыря. Опущение мочевого пузыря III и IV степени стало причиной развития обструкции мочеточников в 45,8±10,2% и в 66,7±9,6% случаев соответственно.

Заключение. Обследование мочевой системы у женщин с ОиВВПО до операции позволяет выявить как анатомические и функциональные изменения со стороны мочевыводящих путей, так и функциональные изменения со стороны почек, а после операции — оценить ее эффект по степени восстановления положения мочевого пузыря и уретры, а также по степени восстановления функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев Р. У. и др. Государственный реестр лекарственных средств.— Т. 2, ч. 1.— М., 2006.
2. Шотт А. В. // *Здравоохранение*.— 2009.— № 9.— С. 19—25.
3. Шотт А. В., Казушич В. Л., Василевич А. П. и др. // *Здравоохранение*.— 2010.— № 6.— С. 39—41.
4. Шотт А. В., Кубарко А. И., Василевич А. П. и др. // *Здравоохранение*.— 2009.— № 5.— С. 8—11.

Поступила 03.12.11.

EFFECTS OF DETRALEX AND CLONIDINE ON TISSUE BLOOD CIRCULATION

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

The detralex and clonidine effects on the microcirculation system were studied. The edemometric technique was applied for studying. The preparations were noted to impact on the tissue hydration degree and the microcirculation pressure the effect being dose-dependent. The changed edemometric values were presented. The detralex and clonidine effects on the peripheral blood circulation were analyzed. The preparations were proposed to be used for managing diseases accompanied by microcirculation disorders.

Key words: detralex, clonidine, edemometry, peripheral blood circulation, tissue hydration degree, microcirculation pressure.

Адрес для корреспонденции:

Фарнин Роман Вячеславович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сп. тел. (8-017) 340-04-54.

Ключевые слова: опущение матки и влагалища, мочевая система.

Отрицательное влияние опущения и выпадения внутренних половых органов (ОиВВПО) у женщин на состояние мочевой системы известно с начала XX века, когда Hallan и Tandler впервые описали развитие уретерогидронефроза у пациенток с выпадением матки [цит. по 2].

Опущение матки и передней стенки влагалища в первую очередь отражается на положении и форме мочевого пузыря и проксимального отдела уретры. Мочевой пузырь и уретра опускаются вслед за передней стенкой влагалища — формируется цисто- и уретроцеле. В свою очередь прогрессирующее опущение мочевого пузыря (ОМП) дает начало каскаду анатомических и функциональных нарушений со стороны нижних, а затем и верхних мочевыводящих путей и почек. Так, ОМП и уретры вызывает расстройства мочеиспускания в виде задержки или недержания мочи и гиперактивности мочевого пузыря, а со стороны мочеточников отмечается сужение просвета в тазовых отделах с последующим развитием уретерогидронефроза. Нарушение оттока мочи из почек, обусловленное ОиВВПО, и часто присоединяющаяся на этом фоне инфекция способствуют развитию пиелонефрита и хронической почечной недостаточности [2, 3, 6, 8].

В связи со сказанным уточнение анатомического и функционального состояния мочевыводящих путей

и почек у женщин с ОиВВПО имеет большое клиническое значение. Это объясняется тем, что, с одной стороны, анатомические и функциональные нарушения в мочевой системе, вызванные опущением матки и передней стенки влагалища, являются одним из ведущих показаний для хирургической коррекции нарушенной статики женских половых органов, с другой — состояние мочевыводящих путей и почек после хирургического вмешательства может стать критерием оценки эффективности проведенной операции по восстановлению статики мочевого пузыря.

Оценить состояние мочевыводящих путей и почек у женщин с ОиВВПО можно, выполнив экскреторную урографию (ЭУ), ретроградную цистографию (РЦ) [1—3], магнитно-резонансную томографию (МРТ) таза [4, 5, 10—13], УЗИ и ренорадиографию (РРГ).

К настоящему времени работ, посвященных изучению состояния мочевой системы у женщин с ОиВВПО, опубликовано мало, и сведения, приводимые в них, противоречивы и не систематизированы [7—13]. Представляем собственные результаты изучения состояния мочевыводящих путей и почек у женщин с различными стадиями ОиВВПО.

Материал и методы

Наблюдали 66 женщин в возрасте 35—80 лет с различными стадиями опущения матки и передней стенки влагалища. В работе использовали четырехстадийную классификацию опущения внутренних женских половых органов [10]:

I стадия — шейка матки и влагалищные своды находятся в пределах верхней половины влагалища;

II стадия — шейка матки и маточные своды — на уровне преддверия влагалища;

III стадия — выпадение шейки матки и стенок влагалища из половой щели;

IV стадия — полное выпадение матки и стенок влагалища.

Согласно этой классификации у 5 пациенток установлена I стадия ОиВВПО, у 17 — II, у 26 — III, у 18 — IV.

С целью оценки состояния мочевой системы всем женщинам выполнена ЭУ и РЦ, 29 пациенткам (I стадия — у 2, II — у 4, III — у 12, IV — у 11) дополнительно провели МРТ таза, еще 29 больным (I стадия — у 5, II — у 7, III — у 8 и IV — у 9) — РРГ.

ЭУ выполняли по обычной методике, РЦ — после заполнения мочевого пузыря 200 мл раствора, содержащего контрастное вещество (уротраст, верографин), в спокойном состоянии и на высоте пробы Вальсальвы.

МРТ таза проводили на томографе «Philips Intera» 1,0 Тл (Голландия) в режимах турбо спин-эхо и быстрого градиентного эхо, включая динамическое исследование в спокойном состоянии, на высоте пробы Вальсальвы и при кашле больной. Перед выполнением МРТ мочевой пузырь заполняли раствором фурацилина в объеме 200 мл. Томограммы выполняли в сагиттальной плоскости, дополнительно получали поперечные срезы. Расстояние между нижним контуром мочевого пузыря и лонно-копчиковой линией рассматривали как количественный показатель степени ОМП, а также рассчитывали угол инклинации уретры (угол между

осью уретры и вертикальной осью тела), который считали показателем степени мобильности уретры.

Функциональное состояние почек у женщин с ОиВВПО оценивали по содержанию мочевины и креатинина в сыворотке крови и по результатам РРГ.

Анализ результатов проведенных исследований позволил сделать заключение о частоте и особенностях анатомических изменений в мочевой системе в зависимости от стадии опущения матки и передней стенки влагалища и об эффективности проведенного хирургического восстановления положения органов малого таза.

Результаты и обсуждение

Состояние мочевого пузыря и уретры в зависимости от стадии опущения матки и передней стенки влагалища

Анализ результатов РЦ и МРТ таза у женщин с различными стадиями опущения матки и передней стенки влагалища, выполненных на высоте пробы Вальсальвы, позволил выделить 4 степени ОМП (цистоцеле). Степени ОМП на цистограммах определяли по отношению его нижнего контура к лонному сочленению, на томограммах — по положению нижнего сегмента мочевого пузыря относительно лобкового симфиза и лонно-копчиковой линии.

У здоровой женщины на цистограмме, выполненной в прямой проекции, мочевой пузырь имеет овальную форму и его нижний контур накладывается на верхний край лонного сочленения или находится ниже его, но не более чем на 1 см. На томограмме, выполненной в сагиттальной плоскости, нижний контур мочевого пузыря может опускаться ниже верхнего края лобкового симфиза не более чем на 1 см.

ОМП I степени (соответствует I или II стадии ОиВВПО при влагалищном исследовании).

На цистограмме нижний контур мочевого пузыря находится ниже чем на 1 см от верхнего края лонного сочленения и может опускаться до его середины.

На МРТ таза нижний контур мочевого пузыря находится между верхним краем и серединой лобкового симфиза.

ОМП II степени (соответствует I или II стадии ОиВВПО при влагалищном исследовании).

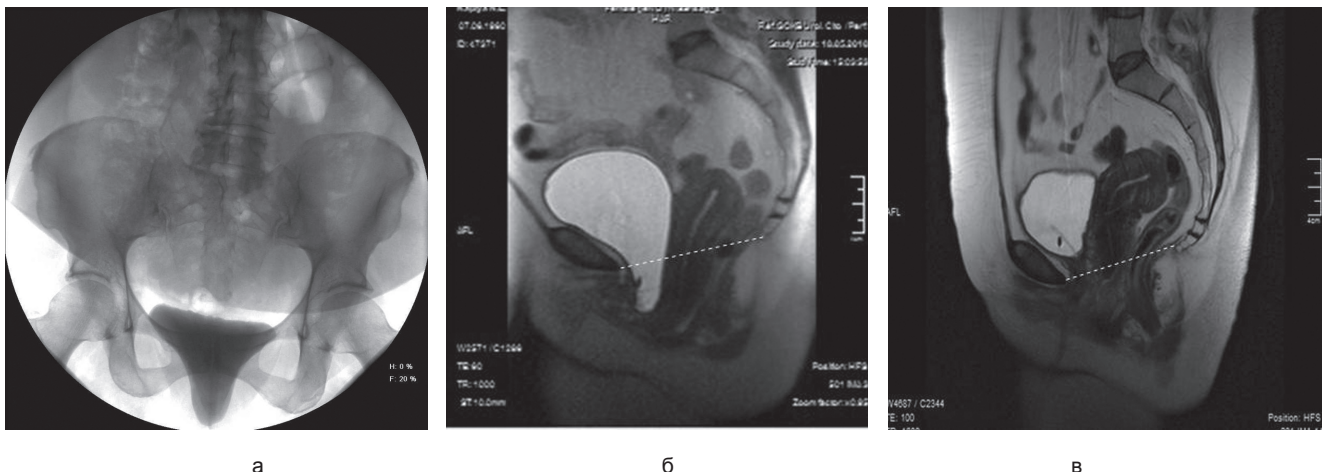
На цистограмме нижний контур мочевого пузыря находится между серединой лонного сочленения и его нижним краем.

На МРТ таза нижний контур мочевого пузыря опускается ниже середины лобкового симфиза, но не выходит за уровень лонно-копчиковой линии.

ОМП III степени (соответствует II или III стадии ОиВВПО при влагалищном исследовании).

На цистограмме нижний контур мочевого пузыря опускается не более чем на 3 см ниже нижнего края лонного сочленения, нижний сегмент мочевого пузыря приобретает форму тупого клина, а сам мочевой пузырь напоминает форму пластинчатого гриба (рис. 1, а).

На МРТ таза нижний сегмент мочевого пузыря опускается не более чем на 3 см ниже лонно-копчиковой линии (рис. 1, б).



а

б

в

Рис. 1. Цистограмма и МРТ таза пациентки с опущением матки и передней стенки влагалища III стадии:
 а — цистограмма (нижний сегмент мочевого пузыря опустился на 2,8 см ниже нижнего края лонного сочленения);
 б — МРТ таза: нижний сегмент мочевого пузыря находится ниже лонно-копчиковой линии (обозначена пунктиром) на 3 см (ОМП III степени); в — МРТ таза, выполненная через 12 мес после операции

Через 12 мес после операции на МРТ таза видно, что нижний контур мочевого пузыря находится на уровне середины лобкового симфиза, что соответствует I степени ОМП, — хороший эффект операции (рис. 1, в).

ОМП IV степени (соответствует III стадии ОиВВПО при влагалищном исследовании или полному выпадению матки или купола культи влагалища после ранее выполненной гистерэктомии).

На цистограмме нижний контур мочевого пузыря опускается ниже нижнего края лонного сочленения более чем на 3 см. Мочевой пузырь приобретает форму песочных часов (рис. 2, а).

На МРТ таза мочевой пузырь в форме песочных часов, нижний сегмент его и вся уретра находятся ниже лонно-копчиковой линии. Опущение нижнего контура мочевого пузыря ниже лонно-копчиковой линии более чем на 3 см (рис. 2, б).

Информацию об особенностях подвижности мочевого пузыря относительно костных структур таза и смежных органов получали, проводя динамическую МРТ таза при выполнении пробы Вальсальвы и в процессе кашля пациентки.

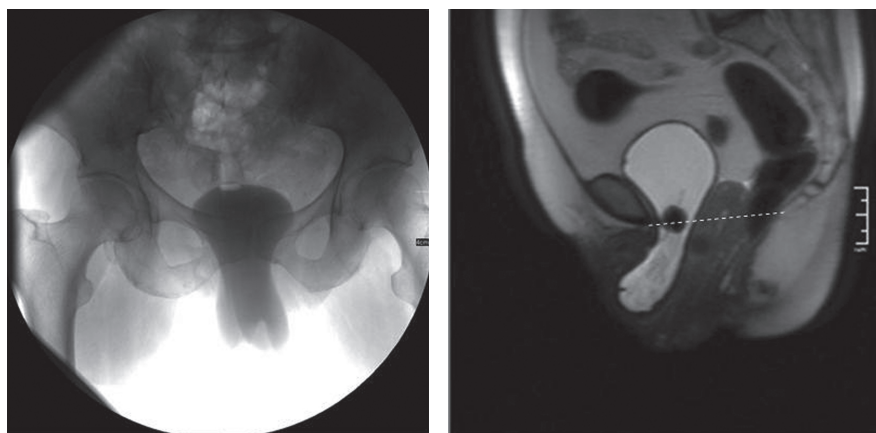
Сравнивая стадии опущения матки и передней стенки влагалища при ОиВВПО и степени ОМП, установленные по результатам РЦ и МРТ, отметили, что в ряде случаев они не совпадают в силу того, что методика и критерии определения стадий опущения стенок влагалища при влагалищном исследовании и степеней ОМП по результатам РЦ и МРТ принципиально отличаются друг от друга (таблица).

Учитывая документирующий характер РЦ и МРТ, считаем, что степень ОМП, установленная в ходе этих исследований, соответствует истинной дислокации мочевого пузыря.

Сравнение стадий опущения матки и передней стенки влагалища и степеней ОМП у 66 пациенток

Стадии ОиВВПО	Степень цистоцеле			
	I	II	III	IV
I	3	2	—	—
II	—	13	4	—
III	—	—	20	6
IV	—	—	—	18

ОМП сопровождалось и его функциональными расстройствами. Так, среди 3 пациенток с ОМП I степени у всех имело место только смешанное недержание мочи (НМ) с преобладанием стрессового недержания мочи (СНМ) II степени. Среди 15 женщин с ОМП II степени СНМ II—III степени отмечено у 3, смешанное НМ — у 7 и тазовые боли имели место у 9 человек. При ОМП III степени СНМ II—III степени было у 4 пациенток, смешанное НМ — у 19, обструктивное мочеиспускание —



а

б

Рис. 2. Цистограмма и МРТ таза пациентки при полном выпадении матки:
 а — цистограмма (нижний контур мочевого пузыря находится на 5 см ниже нижнего края лонного сочленения); б — МРТ таза (нижний контур мочевого пузыря находится на 6 см ниже лонно-копчиковой линии (обозначена пунктиром), ОМП IV степени)

у 7, тазовые боли — у 15 обследованных. У всех 24 женщин с ОМП IV степени отмечалось обструктивное мочеиспускание, у 12 из них были признаки гиперактивности мочевого пузыря без или с императивным НМ. Скрытое СНМ выявлено у 8 пациенток, тазовые боли — у 9, боли в поясничной области — у 6.

ОМП III и IV степени сопровождалось и патологической подвижностью (гипермобильностью) уретры. Опущение проксимального отдела уретры вместе с шейкой мочевого пузыря приводило к укорочению уретры за счет ее везикализации, уретра приобретала С- или S-образную форму.

Точную информацию о положении и степени патологической подвижности уретры у женщин с ОиВВПО получили в ходе выполнения динамической МРТ таза в сагиттальной плоскости при кашле.

Так, при ОМП I и II степени уретра расположена практически вертикально, определяется на томограммах отчетливо со сфинктером уретры, угол инклинации уретры в спокойном состоянии острый как в спокойном состоянии пациентки, так и на высоте пробы Вальсальвы (рис. 3, а). ОМП III и особенно IV степени вызывает значительное опущение его шейки и проксимального отдела уретры, угол инклинации уретры на высоте пробы Вальсальвы стремится к 90° и может стать даже больше 90° (рис. 3, б). Такое состояние уретры усугубляет развитие и выраженность различных видов нарушения мочеиспускания, в том числе детрузор-сфинктерной диссинергии и гиперактивности мочевого пузыря.

Прогрессирующее ОМП и функциональные расстройства мочеиспускания являются благоприятным фоном для развития инфекции в мочевыводящих путях. Так, если среди 18 женщин с ОМП I и II степени бактериурия ($\geq 10^4$ микробных тел в 1 мл мочи) имела место у 3 (16,7±8,8%), то среди 48 женщин с ОМП III и IV степени — у 31 (64,6±6,9%) ($P < 0,05$).

Состояние мочеточников и функция почек у женщин с ОМП

Среди 18 пациенток с ОМП I и II степени на ЭУ патологических изменений со стороны мочеточников и лоханок почек не отмечено. Функция почек, по данным РРГ, не страдала.

При ОМП III и IV степени опускающаяся задняя стенка мочевого пузыря увлекает за собой и область устьев мочеточников. Это вызывает растяжение тазовых отделов мочеточников и сужение их просвета, что у ряда больных привело к формированию одно- или двустороннего уретерогидронефроза (рис. 4).

Среди 24 пациенток с ОМП III степени нарушение оттока мочи из одной или обеих почек, по данным ЭУ, отмечено у 11 (45,8±10,2%) женщин. По данным РРГ, одно- или двустороннее изменение формы ренографи-

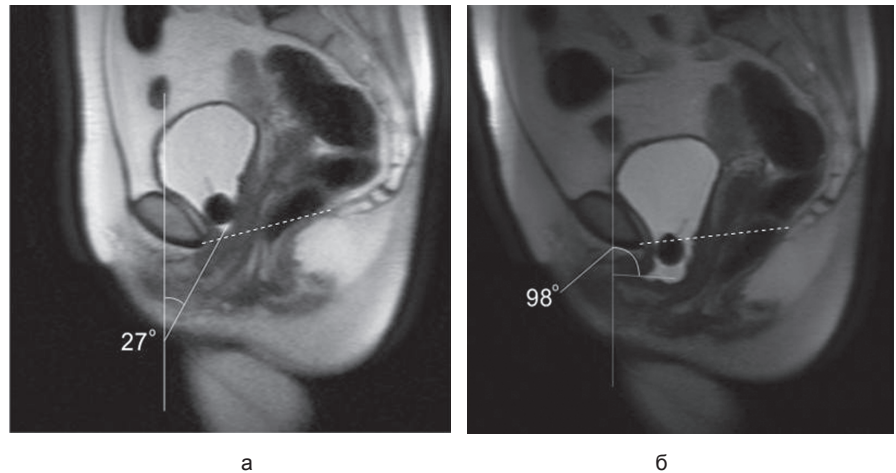


Рис. 3. МРТ таза пациенток с ОМП II и III степени, с определением углов инклинации уретры: а — МРТ таза больной при цистоцеле II степени (шейка мочевого пузыря и проксимальный отдел уретры на уровне лонно-копчиковой линии, угол инклинации уретры — 27°); б — МРТ таза пациентки с цистоцеле III степени (шейка мочевого пузыря и вся уретра находятся ниже лонно-копчиковой линии, угол инклинации уретры — 98° (гипермобильность уретры), просвет проксимальной уретры открыт)

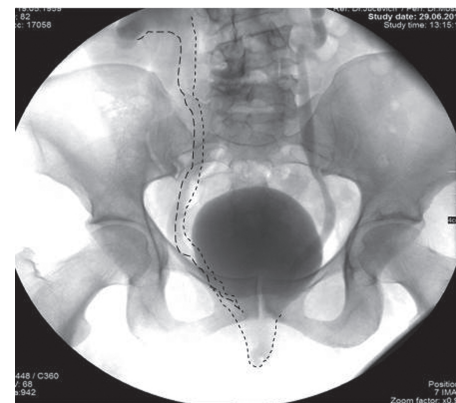


Рис. 4. ЭУ и нисходящая цистограмма пациентки с полным выпадением матки: ОМП IV степени; двусторонний уретерогидронефроз (положение правого мочеточника и нижнего контура мочевого пузыря обозначены пунктиром)

ческой кривой по обструктивному типу имело место у 15 (62,5±9,8%) человек.

Среди 24 женщин с ОМП IV степени методом ЭУ нарушение оттока мочи из почек выявлено у 16 (66,7±9,6%) пациенток. По данным РРГ, одно- или двустороннее нарушение оттока мочи из почек имело место у всех 24 (100,0%), клиренс по йодгиппурану превышал 50% у 16 обследованных (66,7±9,6%).

Прогрессирование двустороннего уретерогидронефроза приводит к развитию хронической почечной недостаточности. У 7 (29,2±9,2%) пациенток с выпадением матки и ОМП IV степени с двусторонним уретерогидронефрозом, по результатам лабораторных исследований, хроническая почечная недостаточность I и II стадии диагностирована у 5, III стадии — у 2 человек.

Таким образом, уточнение степени ОМП и состояния верхних мочевыводящих путей и почек у женщин с ОиВВПО должно обязательно включаться в план дооперационного обследования и диспансерного наблюдения за

оперированными пациентками. Это продиктовано тем, что, с одной стороны, появляется возможность документировать степень ОМП и передней стенки влагалища и обосновать показания к хирургической коррекции ОиВВПО, с другой — можно оценить эффективность проведенного вмешательства, по анатомическому и функциональному состоянию органов мочевой системы, сравнивая их до и после операции (см. рис. 1, в).

Выводы

1. Опущение мочевого пузыря I и II степени у женщин не вызывает анатомических и функциональных изменений со стороны верхних мочевыводящих путей и почек.

2. Опущение мочевого пузыря III и IV степени обуславливает удлинение тазовых отделов мочеточников и сужение просвета в интрамуральных отделах мочеточников, что в свою очередь приводит к развитию уретерогидронефроза соответственно в 45,8±10,2% и 66,7±9,6% случаев.

3. Экскреторная урография, ретроградная цистография и ренорадиография у женщин с опущением и выпадением внутренних половых органов должны выполняться обязательно, поскольку до операции они позволяют выявить изменения в мочевой системе, а после — оценить ее эффективность по степени восстановления положения мочевого пузыря и состояния мочеточников и почек.

4. Лучшим методом оценки состояния мочевого пузыря и уретры у женщин с опущением и выпадением внутренних половых органов является статическая и динамическая магнитно-резонансная томография таза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дивакова Т. С. // *Репродуктивное здоровье в Беларуси.*— 2009.— Т. 5, № 5.— С. 21—37.
2. Канн Д. В. *Руководство по акушерской и гинекологической урологии.*— М., 1986.
3. Кремлинг Х., Лутцайер В., Хайнц Р. *Гинекологическая урология и нефрология.*— М., 1985.

4. Нечипоренко А. Н., Прудко А. Ю., Нечипоренко Н. А. // *Репродуктивное здоровье в Беларуси.*— 2010.— Т. 4, № 10.— С. 123—129.

5. Нечипоренко А. Н., Прудко А. Ю., Шапоров И. Н., Нечипоренко Н. А. // *ARS Medica.*— 2010.— № 10.— С. 32—35.

6. *Перинеология / Под общ. ред. В. Е. Радзинского.*— М., 2006.

7. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. *Недержание мочи в связи с напряжением у женщин.*— СПб., 2000.

8. Херт Г. *Оперативная урогинекология.*— М., 2003.

9. Goeschen K., Petros P. P. *Der weibliche Beckenboden Funktionelle Anatomie, Diagnostik und Therapie nach der Integraltheorie.*— Heidelberg, 2009.

10. Pannu H. K., Kaufman H. S., Cundiff G. W., et al. // *Radiographics.*— 2000.— Vol. 20, № 6.— P. 1567—1582.

11. Singh K., Reid W. M., Berger L. A., et al. // *Am. J. Obstet. Gynaec.*— 2001.— Vol. 185, № 1.— P. 71—77.

12. Tunn R., DeLancey J. O., Howard D., et al. // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*— 1999.— Vol. 10, № 5.— P. 300—307.

13. Zbar A. P., de Souza N. M. // *Br. J. Surg.*— 1999.— Vol. 86, № 8.— P. 1093—1094.

Поступила 19.05.11.

EFFECT OF INTERNAL FEMALE GENITALIA DROPPING DOWN AND FALLING OUT ON URINARY SYSTEM

A. N. Nechiporenko, A. Yu. Prudko, N. A. Nechiporenko

Objective. To demonstrate the internal female genitalia dropping down and falling out effect on the urinary system state.

Materials and methods. Excretory urography, retrograde cystography, statistic and dynamic magnet resonance tomography, renoradiography were performed for 66 women with their internal genitalia dropped down or fell out (IGDD or FO).

Results. For the vagina anterior wall dropping down 4 grades of the urinary bladder dropping down were determined by the cystography and MRT findings. The urinary bladder dropping down grade III or IV caused the ureters obstruction in 45.8±10.2% and 66.7±9.6% of cases respectively.

Conclusion. The urinary system examination in women having IGDD or FO before the operation allows determine both the anatomic and functional changes in the urinoexcretory tracts, on the one hand, and the functional changes in kidneys, on the other, and to evaluate the surgery effect by the urinary bladder and urethra positions restoration as well as by the renal function restoration after the operation.

Key words: uterine and vagina dropping down, urinary system.

Адрес для корреспонденции:

Нечипоренко Александр Николаевич.

Гродненский государственный медицинский университет.

230015, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-0152) 43-14-91.

Н. В. ХВОРИК, В. М. ЦЫРКУНОВ

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В III ТРИМЕСТРЕ

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценить течение беременности и гормональный статус женщин, беременность которых протекала с нарушением функции печени в III триместре.

Материал и методы. Проанализировано течение беременности, изучены показатели гормонального статуса в сыворотке крови у 97 женщин с нарушением функции печени в III триместре беременности. Контрольную группу составили 29 женщин без заболеваний гепатобилиарной системы до и во время беременности. В группу сравнения включена 21 женщина с наличием хронических заболеваний гепатобилиарной системы без признаков обострения и нарушения функции печени в течение беременности.

Результаты. Установлено влияние функционального состояния печени на частоту развития фетоплацентарной недостаточности и гестозов в III триместре беременности. Беременность, осложненная нарушением функции печени, характеризуется угнетением ферментных систем плаценты, выражающейся в снижении стероидопродуцирующей функции. Выраженный гормональный дисбаланс в содержании пептидных гормонов у женщин с наличием цитолитического синдрома и сочетания его с гипербилирубинемиями обусловлен нарушением функционирования фетоплацентарного комплекса и дефицитом факторов, обладающих стимулирующим влиянием на их синтез.

Заключение. Нарушения функции печени находятся в причинно-следственной связи с изменением обмена гормонов и характеризуются выраженным гормональным дисбалансом, что может иметь неблагоприятные последствия для плода и отражаться на его адаптации к внеутробной жизни.

Ключевые слова: беременность, нарушение функции печени, пептидные, стероидные гормоны, фетоплацентарная недостаточность.

Стероидогенез при беременности не может рассматриваться как производное одного какого-то органа — это система, основанная на взаимодействии органов матери и плода: плаценты, коры надпочечников и печени матери, коры надпочечников и печени плода [1, 3, 5]. Основными гормонами фетоплацентарной системы являются эстрогены, прогестерон, плацентарный лактоген. Эстрогены продуцируются в плаценте за счет мощной аромэззимной системы р450 [1, 5, 8]. Образование значительного количества эстрогенов, являющихся протекторами беременности, возможно только благодаря участию в их синтезе надпочечников плода и ферментных систем плаценты [2, 7, 10]. Плацентарный лактоген (ПЛ) является основным метаболическим гормоном, обеспечивающим плод питательным субстратом, потребность в котором увеличивается со сроком беременности [1, 4]. Короткий период полураспада, отсутствие суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза позволяют использовать ПЛ как показатель функционирования плацен-

ты. Еще одним гормоном белковой природы, синтезируемым плацентой, является пролактин. Синтез его при беременности осуществляется прежде всего в аденогипофизе, а также в плаценте, поэтому в крови матери циркулирует одновременно пролактин плацентарного и гипофизарного происхождения. Гормон имеет большое значение для регуляции гомеостаза фетоплацентарной системы: регулирует продукцию легочного сурфактанта и фетоплацентарную осморегуляцию [2, 4].

В ответ на беременность в организме женщины происходят физиологические адаптационные перестройки в связи с повышенной нагрузкой на ряд органов и систем. В печени по мере увеличения сроков беременности происходит истощение резервных возможностей, в результате чего она становится органом-мишенью, особенно при развитии различных форм гестозов [1].

Осложнения беременности или заболевания матери при беременности приводят либо к увеличению адаптивных механизмов, выходящих за рамки физиологических реакций, либо к их срыву. При этом гормональный уровень в системе «мать—плацента—плод» имеет первостепенное значение в общем адаптационном процессе [1, 3, 5, 9].

Цель настоящего исследования — оценить течение беременности и гормональный статус женщин, беременность которых протекала с нарушением функции печени в III триместре.

Материал и методы

Обследовали 97 женщин (1-я группа) с одноплодной беременностью, у которых в III триместре гестации методами комплексной клинико-лабораторной диагностики выявлены нарушения функции печени. Контрольную группу составили 29 женщин (2-я группа) без заболеваний гепатобилиарной системы до и во время настоящей беременности. В группу сравнения включена 21 женщина (3-я группа) с наличием хронических заболеваний гепатобилиарной системы (хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей) без признаков обострения и нарушения функции печени в течение беременности.

Учитывая, что основными биохимическими маркерами нарушения функции печени были показатели активности АЛТ (маркер цитолиза) и билирубина (маркер конъюгации), беременные в 1-й группе разделены на 3 подгруппы: подгруппу 1а составили 54 беременные, у которых отмечалось только повышение активности АЛТ выше допустимой нормы; в подгруппу 1б вошла 21 женщина с повышенной активностью АЛТ в сочетании с нарушением пигментного обмена; в подгруппу 1в включены 22 обследованные, у которых в III триместре беременности отмечено только повышение уровня билирубина.

Инфекционная причина патологии печени была исключена путем обследования женщин на специфические маркеры при постановке на учет и при выявлении нарушений функциональных проб печени во время беременности.

Средний возраст обследованных в подгруппе 1а составил $27,9 \pm 0,89$ года, в 1б — $28,5 \pm 1,04$, в 1в — $26,4 \pm 0,91$ года. Беременные 2-й и 3-й групп были сопоставимы по возрасту ($26,1 \pm 0,91$ и $27,1 \pm 0,84$ года соответственно).

Содержание общего и фракций билирубина определяли по Йендрашеку—Клегорну—Грофу, АЛТ — кинетическим методом.

Определение гормонов проводили методом ИФА с использованием автоматического иммуноферментного анализатора «AxSYM» с помощью стандартных наборов реактивов отечественного производства.

Степень фетоплацентарной недостаточности оценивали по классификации Российского национально-го руководства по акушерству и гинекологии [11]. Изменения в системе «мать—плацента—плод» определяли с помощью ультразвукового сканирования с доплерометрией на аппарате «Voluson 730 Expert» (Австрия), кардиотокографии плода — на фетальных мониторах «Sonicaid Team «Oxford» (США). Оценку степени тяжести гестоза проводили по шкале Виттлин-гера, которая учитывала наличие отеков, прибавку массы тела, протеинурию, АД, диурез, субъективные симптомы.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0 с использованием методов непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы значений (Me) и интерквартильного размаха с описанием значений 25-й и 75-й перцентилей. Сравнительный анализ проведен с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Исследование взаимосвязи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r). Для описания качественных данных рассчитывали показатели частоты изучаемых явлений (p) со статистической ошибкой (Sp).

Результаты и обсуждение

Распределение беременных в зависимости от паритета родов представлено в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, во 2-й (контрольной) группе, а также в подгруппах 1б и 1в первородящих и повторнородящих было практически одинаковое количество, тогда как в подгруппе 1а и 3-й группе преобладали первородящие женщины.

При анализе осложнений течения гестации установлено, что основной патологией I триместра беременности в 1-й и 3-й группах явился токсикоз 1-й половины беременности, угроза прерывания беременности и перенесенная острая респираторная инфекция (ОРИ). Достоверных отличий встречаемости этих осложнений от группы контроля не выявлено. Патология II триместра беременности представлена угрозой прерывания беременности, патологией количества околоплодных вод, фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). У женщин 1-й группы не было достоверных отличий в процентном соотношении от значений в контрольной группе ($P > 0,05$). Единственной патологией в анамнезе была перенесенная ОРИ, частота которой в подгруппах 1а ($35,2 \pm 6,6\%$, $P < 0,01$) и 1б ($33,3 \pm 10,5\%$, $P < 0,05$) превышала показатель в контрольной группе — $10,3 \pm 5,8\%$. Отличий от контрольной группы по частоте диагностики ОРИ в 3-й группе ($19,0 \pm 8,8\%$) не было ($P > 0,05$).

Патология III триместра беременности представлена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, частота патологии III триместра беременности в подгруппе 1в не отличалась от показателей во 2-й и 3-й группах, кроме достоверно более частого развития ФПН в 1а ($38,9 \pm 6,7\%$, $P < 0,05$) и 1б ($42,9 \pm 1,1\%$, $P < 0,05$) подгруппах, чем в контрольной ($17,2 \pm 7,1\%$) и в группе сравнения ($9,5 \pm 6,6\%$). Следует отметить, что у женщин контрольной группы отмечена компенсированная форма ФПН, тогда как в подгруппе 1а она встречалась у 13 ($24,1 \pm 5,9\%$) беременных, субкомпенсированная —

Таблица 1

Распределение женщин в зависимости от паритета родов

Роды	1-я группа			2-я группа (n=29)	3-я группа (n=21)
	1а (n=54)	1б (n=21)	1в (n=22)		
Первые, %	66,7	52,4	50,0	51,7	61,9
Повторные, %	33,3	47,6	50,0	48,3	38,1

Таблица 2

Частота патологии (%) III триместра беременности

Патология	1-я группа			2-я группа (n=29)	3-я группа (n=21)
	1а (n=54)	1б (n=21)	1в (n=22)		
Угроза прерывания	$22,2 \pm 5,7$	$9,5 \pm 6,6$	$9,1 \pm 6,3$	$24,1 \pm 8,1$	$14,3 \pm 7,8$
Патология количества околоплодных вод	$18,5 \pm 5,3$	$19,0 \pm 8,8$	$9,1 \pm 6,3$	$6,9 \pm 4,8$	$14,3 \pm 7,8$
ФПН	$38,9 \pm 6,7^{***}$	$42,9 \pm 1,1^{***}$	$22,7 \pm 9,1$	$17,2 \pm 7,1$	$9,5 \pm 6,6$
Гестоз	$33,3 \pm 6,5^{***}$	$33,3 \pm 10,5^{***}$	$13,6 \pm 7,5^*$	—	$4,8 \pm 4,8$
ОРИ	$5,6 \pm 3,1$	$14,3 \pm 7,8$	$13,6 \pm 7,5$	$13,8 \pm 6,5$	$9,5 \pm 6,6$

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе, $P < 0,05$.**Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в 3-й группе, $P < 0,05$.

у 7 (13,0±4,6%, P<0,05), гипотрофия плода — у 3 (5,6±3,1%) женщин. В подгруппе 1б компенсированная форма ФПН наблюдалась у 4 (19,0±8,8%) обследованных, субкомпенсированная — у 4 (19,0±8,8%, P<0,05), декомпенсированная — в 1 (4,8±4,8%) случае, гипотрофия плода — у 1 (4,8±4,8%) беременной. В подгруппе 1в, хоть и не получено достоверных отличий в показателе частоты патологии по отношению к группе контроля и группе сравнения, в 3 (13,6±7,5%) случаях диагностирована субкомпенсированная форма ФПН и у 1 (4,5±4,5%) женщины — декомпенсированная форма.

Гестоз осложнил течение гестационного периода во всех подгруппах: в 1а преобладал гестоз легкой и средней степени тяжести — 7 (13,0±4,6%) и 9 (16,7±5,1%) женщин соответственно, в подгруппе 1б отмечено преобладание гестозов средней степени тяжести — 4 (19,0±8,8%) случая. Здесь же отмечалось более частое развитие данного осложнения по отношению к группе сравнения (P<0,05). В подгруппе 1в частота гестозов не имела достоверных изменений по отношению к группе сравнения, что может свидетельствовать об отсутствии влияния гипербилирубинемии во время беременности на развитие такого осложнения, как гестоз.

Таким образом, у женщин с нарушением функции печени в виде цитолитического синдрома и его сочетания с билирубинемией в III триместре беременности преимущественную частоту занимает ФПН и гестоз. С другой стороны, беременность, протекающая на фоне клинической ремиссии хронических заболеваний гепатобилиарной системы (хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей), не отличалась от течения беременности без патологии гепатобилиарной системы.

Изучили гормональный статус женщин в III триместре, беременность которых осложнилась нарушением функции печени. Результаты данного исследова-

ния позволили оценить функционирование фетоплацентарного комплекса, следовательно, и состояние плода в условиях гепатобилиарной патологии у матери.

В табл. 3 и 4 представлены показатели содержания гормонов у беременных 2-й и 3-й групп и женщин с различными нарушениями функции печени при беременности (подгруппы 1а, 1б, 1в).

Из данных табл. 3 следует, что в сравниваемых группах отсутствовали достоверные отличия в содержании гормонов сыворотки крови в III триместре беременности.

Как видно из табл. 4, во всех подгруппах установлено достоверное снижение уровня эстрадиола и прогестерона по сравнению с контрольной группой и группой сравнения (P<0,05). В частности, в подгруппе 1а отмечено снижение эстрадиола и прогестерона в 1,3 раза, в подгруппе 1б — в 1,5 и 1,4 раза соответственно (P<0,05), в подгруппе 1в показатели обоих стероидных гормонов были снижены в 1,4 раза (P<0,05). Возможно, отмеченные изменения в содержании гормонов связаны со снижением стероидогенеза в плаценте и печени плода. Ранее авторы настоящей статьи представили данные о снижении активности моноаминоксидазы в сыворотке пуповинной крови у женщин, беременность которых протекала на фоне нарушений функции печени [6]. В связи с этим снижение содержания стероидных гормонов позволяет предположить уменьшение активности моноаминоксигеназной системы плаценты, участвующей в их синтезе, в условиях гепатобилиарного неблагополучия в организме беременных женщин.

Как известно, кортизол, катаболизм которого происходит главным образом в печени, играет важнейшую роль в стрессовых реакциях организма, являясь составной частью системы адаптации.

Получены данные о достоверно более высоком содержании кортизола в крови у женщин подгрупп 1а, 1б и 1в. Наиболее высокие значения получены

Таблица 3

Уровень гормонов в сыворотке крови у беременных

Гормоны	2-я группа (n=29)	3-я группа (n=21)
ФСГ, нмоль/л	0,08 (0,004—0,8)	0,05 (0,04—0,1)
Кортизол, нмоль/л	680,7 (567,2—876,5)	630,2 (508,5—860,0)
Пролактин, мМЕ/мл	5330,0 (5000,0—6026,0)	5000,0 (4538,0—5320,0)
Эстрадиол, нмоль/л	56,0 (41,4—61,7)	49,0 (36,1—57,8)
Прогестерон, нмоль/л	678,3 (634,1—737,3)	667,3 (625,0—815,2)
ПЛ, мг/л	9,0 (7,1—10,3)	8,3 (7,3—10,6)

Примечание: ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Таблица 4

Содержание гормонов в сыворотке крови при различных вариантах гепатопатий

Гормоны	Подгруппа 1а (n=54)	Подгруппа 1б (n=21)	Подгруппа 1в (n=22)
ФСГ, нмоль/л	0,40 (0,08—1,3)*	0,8 (0,1—1,4)*	0,45 (0,09—1,3)*
Кортизол, нмоль/л	1110,6 (801,3—1478,4)***	1878,4 (1595,3—1914,9)*	946,2 (787,1—1176,0)***
Пролактин, мМЕ/мл	3935,2 (3100,0—4759,2)*	3763,0 (2970,0—4260,0)*	4908,0 (3571,7—6019,0)**
Эстрадиол, нмоль/л	35,1 (25,9—51,0)*	29,9 (21,2—38,9)*	39,4 (24,1—48,2)*
Прогестерон, нмоль/л	524,6 (367,0—670,0)*	395,8 (354,0—449,2)*	470,0 (378,1—610,4)*
ПЛ, мг/л	6,6 (4,2—8,0)***	5,7 (4,1—6)*	7,9 (6,6—8,9)**

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й и 3-й группах, P<0,05.

**Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в подгруппе 1б, P<0,05.

при сочетании синдрома цитолиза и гипербилирубинемии — 1878,4 [1595,3—1914,9] нмоль/л, при наличии изолированного цитолитического синдрома уровень гормона составил 1110,6 [801,3—1478,4] нмоль/л ($P < 0,00001$), только при гипербилирубинемии — 946,2 [787,1—1176,0] нмоль/л ($P < 0,001$).

Важно отметить, что плацента является проницаемой для кортикостероидов в обоих направлениях, а кортизол продуцируется надпочечниками и печенью плода, поэтому его концентрация может отражать как состояние плода, так и матери. Вполне возможно, что подъем уровня кортизола в крови у матери обусловлен активацией надпочечников плода в связи с признаками гепатопатии. При анализе содержания биогенных аминов в пуповинной крови у детей, рожденных от матерей с гепатопатиями, выявлено достоверное повышение уровней метаболитов катехоламинов, что свидетельствовало об усилении синтеза их надпочечниками [6]. Возможно, активация происходит не только в ответ на родовой стресс, но и на фоне нарушения функции печени во время внутриутробного развития плода в III триместре беременности. С другой стороны, разрушение клеток печени у беременных может приводить к замедлению метаболизма данного гормона. Об этом свидетельствуют прямые корреляционные связи между содержанием кортизола и активностью АЛТ, полученные в подгруппе 1б ($r=0,54$; $P=0,01$). В подгруппе 1а таких данных не получено, но у 25 женщин с уровнем АЛТ более 90 Ед/л также выявлена прямая статистически значимая корреляционная зависимость ($r=0,42$; $P=0,03$). У 12 беременных с показателями АЛТ менее 90 Ед/л отмечены кратковременные транзиторные изменения биохимических показателей, в основном при наличии таких сопутствующих заболеваний, как желчнокаменная болезнь и дискинезия желчевыводящих путей. У таких женщин не выявлено зависимости содержания кортизола от активности АЛТ, тогда как у остальных беременных отмечена статистически значимая корреляционная зависимость ($r=0,53$; $P=0,02$).

Таким образом, гепатопатии, обусловленные беременностью, приводят к возрастанию нагрузки на различные органы и системы плода, что вызывает их функциональное напряжение, сопровождающееся активацией коры надпочечников плода, особенно выраженное при наличии у матери одновременно синдромов цитолиза и гипербилирубинемии. Содержание данного гормона может иметь прогностическое значение в зависимости от уровня цитолиза в связи со снижением метаболического клиренса и являться лабораторным критерием дифференциации различных нарушений функции печени, обусловленной беременностью и/или манифестацией патологии гепатобилиарной системы.

При анализе пептидных гормонов установлено достоверное снижение уровня пролактина в подгруппе 1а — 3935,2 [3100,0—4759,2] мМЕ/мл ($P < 0,00001$) и ПЛ — 6,6 [4,2—8,0] мг/л ($P < 0,00001$), а также в подгруппе 1б — 3763,0 [2970,0—4260,0] мМЕ/мл ($P < 0,00001$) и 5,7 [4,1—6] мг/л ($P < 0,00001$) соответственно. В подгруппе 1в достоверные изменения

в содержании пептидных гормонов отсутствовали: содержание пролактина составило 4908,0 [3571,7—6019,0] мМЕ/мл ($P > 0,05$), ПЛ — 7,9 [6,6—8,9] мг/л ($P > 0,05$), при соответствующих значениях в контрольной группе — 5330,0 [5000,0—6026,0] мМЕ/мл и 9,0 [7,1—10,3] мг/л соответственно.

Полученные данные о снижении пролактина объясняются гормональным дисбалансом, отражающим нарушения в фетоплацентарном комплексе и водно-электролитном обмене плаценты. Это подтверждалось тем, что в подгруппе 1в не отмечены изменения фетоплацентарного комплекса, а содержание пептидных гормонов оставалось в пределах значений, сопоставимых с контрольными данными.

Известно, что секреция ПЛ клетками трофобласта стимулируется ангиотензином II, α - и пре- β -липопротеинами, аполипопротеином А-I, а синтез пролактина — прогестероном [1]. Ранее установлено достоверное снижение аполипопротеина А-I в сыворотке крови у женщин с цитолитическим синдромом и сочетанием его с гипербилирубинемией при беременности, также зафиксированы изменения в содержании α - и пре- β -липопротеинов в сторону их уменьшения в этих группах. Следовательно, нарушения функции печени при беременности, выражающиеся в дефиците факторов, обладающих стимулирующим влиянием на синтез пептидных гормонов, отражаются на снижении синтеза их плацентой. Этот факт позволяет полагать о первичности нарушения функции печени у данных женщин с последующим развитием ФПН.

Уровень ФСГ в 2,3 раза превышал показатель контрольной группы в подгруппе 1а, в подгруппе 1б — в 2,7 раза, в подгруппе 1в — в 2,1 раза. Как известно, во время беременности происходит резкое угнетение продукции ФСГ, рецепторы к данному гормону блокируются [1]. На основании полученных данных следует, что при нарушении функции печени у беременных происходит накопление ФСГ в плазме периферической крови основных групп, свидетельствующих о гормональном дисбалансе, приводящем к возобновлению выработки гормона. С другой стороны, метаболические пути данного гормона проходят через печень, что может проявляться снижением скорости его метаболизма.

Учитывая достоверный рост ФПН при беременности, осложненной цитолитическим синдромом, проведен анализ содержания исследуемых гормонов в сыворотке крови у женщин в зависимости от данного осложнения. В подгруппах 1а и 1б с наличием и отсутствием ФПН различия получены только по гормону ПЛ ($P < 0,05$). Следовательно, гормональный дисбаланс, имеющийся при синдроме цитолиза в III триместре беременности, обусловлен патологией печени, а синтез ПЛ усугубляется при развитии ФПН.

Целесообразно выделить в подгруппе 1а женщин с содержанием АЛТ до 90 Ед/л. При анализе получено, что у беременных с уровнем АЛТ менее 90 Ед/л при развитии ФПН достоверно снижается содержание не только ПЛ, но и прогестерона ($P < 0,05$). У остальных женщин отличия имелись только по ПЛ.

Таким образом, снижение синтеза пептидного и стероидного гормонов обусловлено патологией фетоплацентарного комплекса на фоне синдрома цитолиза с активностью АЛТ до 2—3 норм.

При проведении корреляционного анализа получены положительные корреляционные связи между синтезом ПЛ и эстрадиола у женщин с синдромом цитолиза: в подгруппе 1а — $r=0,42$; $P=0,001$, в 1б — $r=0,51$; $P=0,01$. Следовательно, можно предполагать зависимость между состоянием фетоплацентарного комплекса и активностью монооксигеназной системы плаценты.

Таким образом, функциональное состояние печени влияет на частоту формирования ФПН и гестозов в III триместре беременности. Беременность, осложненная гепатопатиями неинфекционного происхождения, характеризуется нарушением стероидпродуцирующей функции и угнетением ферментных систем плаценты. Выраженный гормональный дисбаланс в содержании пептидных гормонов у женщин с цитолитическим синдромом и его сочетанием с гипербилирубинемиями обусловлен нарушением функционирования фетоплацентарного комплекса и дефицитом факторов, обладающих стимулирующим влиянием на их синтез. Повышенный синтез кортизола, обусловленный активацией коры надпочечников матери и плода в период гестации, наиболее выражен у беременных при сочетании цитолитического синдрома и гипербилирубинемии. Выявленные нарушения функции печени находятся в причинно-следственной связи с нарушениями обмена гормонов и характеризуются выраженным гормональным дисбалансом, способным вызвать неблагоприятные последствия для плода и отразиться на его адаптации к внеутробной жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии.— М., 2007.
2. Малевич Ю. К., Шостак В. А. Фетоплацентарная недостаточность.— Минск, 2007.
3. Подтетенев А. Д., Братчикова Т. В., Орлов Е. Н. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности и родов.— М., 2000.
4. Шмагель К. В., Черешнев В. А. // *Акушерство и гинекология*.— 2003.— № 3.— С. 9—11.
5. Фанченко Н. Д., Екимова Е. В. // *Рос. мед. журн.*— 2007.— № 5.— С. 43—46.
6. Хворик Н. В., Цыркунов В. М., Дорошенко Е. М. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 9.— С. 9—13.
7. Magnusson-Olsson A. L., Hamark B., Ericsson A., et al. // *J. Lipid Res.*— 2006.— Vol. 47.— P. 2551—2561.
8. Leslie K. K., Resnikov L., Simon F. R., et al. // *Obstetrics and gynecology*.— 2000.— Vol. 95, № 3.— P. 372—376.
9. Pascual M. J., Serrano M., El-Mir M. Y., et al. // *Clin. Science*.— 2002.— Vol. 102.— P. 587—593.
10. Heinonen S., Kirkinen P. // *Obstetrics and gynecology*.— 1999.— Vol. 94, № 2.— P. 189—193.
11. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е. *Акушерство: Национальное руководство*.— М., 2009.

Поступила 22.03.12.

PREGNANCY COURSE AND HORMONAL STATUS OF WOMEN WITH HEPATIC FUNCTION IMPAIRMENT IN TRIMESTER III

N. V. Khvorik, V. M. Tsyrcunov

Objective. Evaluation of pregnancy course and hormonal status of women their pregnancy was accompanied by the hepatic function impairment in trimester III was the objective of the study.

Materials and methods. The pregnancy course and the hormonal values were analyzed in the blood serum of 97 women their pregnancy accompanied by the hepatic function impairment in trimester III (Group 1). The control group (Group 2) was formed of 29 women having no diseases of the hepatic-biliary system either before the pregnancy or during the pregnancy. The group of comparison (Group 3) consisted of 21 women suffering from chronic diseases of the hepatic-biliary system not accompanied by symptoms of exacerbation and hepatic function impairment during the period of pregnancy.

Results. The liver functional state was determined to impact on the fetal-placental failure and gestosis occurrence in pregnancy trimester III. Pregnancy complicated by the hepatic function impairment is characterized by the placenta enzyme systems depression shown by the steroid producing function reduction. When the hormonal imbalance of woman's peptide hormones is evident being accompanied by cytolytic syndrome and hyperbilirubinemia it has been caused by the fetal-placental complex function disorders and deficit of factors stimulating their synthesis.

Conclusion. Liver function abnormalities are caused by and effect the changes of hormones and are characterized by evident hormonal imbalance that may have adverse consequences for the fetus and affect its adaptation to extrauterine life.

Key words: pregnancy, liver dysfunction, peptide hormones, steroid hormones, fetal-placental insufficiency.

Адрес для корреспонденции:

Хворик Наталья Валерьевна.
Гродненский государственный медицинский университет.
230015, г. Гродно, ул. М. Горького, 77; сл. тел. (8-0152) 43-16-21.

А. П. МАСЛОВ, Е. А. РУЦКАЯ

КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА СИСТЕМЫ SLPS

Минская областная клиническая больница, РНПЦ детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Изучить частоту и характер перипротезных изменений при остеоинтегрированных тазовых компонентах эндопротеза тазобедренного сустава системы SLPS.

Материал и методы. Проведена оценка клинических и рентгенологических результатов эндопротезирования 108 тазобедренных суставов эндопротезом бесцементной фиксации системы SLPS у 89 пациентов с остеоинтегрированным тазовым компонентом со средней длительностью наблюдения 7 лет.

Результаты. Длительная эксплуатация тазового компонента эндопротеза системы SLPS практически не привела к значимым рентгенологическим изменениям костной ткани периацетабулярной области. Определены критерии остеоинтеграции чашки SLPS с самонарезающейся резьбой с пористой титановой вставкой в области дна чашки: отсутствие линий просветления вокруг чашки протеза; наличие верхненаружного и нижневнутреннего прямого контакта чашки с опороспособной костной тканью; невыраженный ретроацетабулярный стресс-шилдинг и редкое усиление радиальных костных балок в области дна чашки (зона II).

Заключение. Перипротезные изменения имеют связь с положением имплантированного тазового компонента.

Ключевые слова: эндопротезирование, тазовый компонент, ремоделирование.

Применение чашек цементной фиксации связано с большим процентом неудач [1, 2]. Успех при применении тазовых компонентов бесцементной фиксации зависит от достигнутой первичной механической стабильности, которая длится несколько месяцев после имплантации компонента, и эффективности остеоинтеграции чашки протеза. При невыполнении этих основных условий возможны отрицательные результаты лечения [3—6]. Достигнутая остеоинтеграция тазового компонента эндопротеза может быть нарушена за счет снижения прочности окружающей костной ткани вследствие остеолитического или костного ремоделирования [7].

Периацетабулярное стрессовое костное ремоделирование после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава представляет собой сложный процесс, зависящий от механических свойств кости, способа фиксации имплантата, его геометрии и жесткости, возраста и уровня физической активности пациентов [8—10]. Ремоделирование отмечается при остеоинтегрированных компонентах эндопротеза. В работе M. S. Moore и соавт. описаны признаки остеоинтеграции пористой бесцементной чашки [11]. Четыре из пяти используемых автором критериев (наличие верхненаружной опоры, медиального стресс-шилдинга, радиальных трабекул, нижнемедиальной опоры) представляют собой описание периацетабулярного костного ремоделирования.

Уже через год после имплантации чашки эндопротеза отмечается снижение плотности губчатой кости в области «крыши» впадины на 20—33% [12]. По наблюдениям L. A. Mueller и соавт., через 3 года после имплантации уменьшение костной массы губчатого вещества периацетабулярной области достигает 66%, а кортикальной костной ткани в области крыши впадины — 22%, что указывает на преимущественное распределение нагрузки на кортикальную кость и стрессовое экранирование ретроацетабулярной губчатой кости [13]. Эти исследования согласуются с экспериментальными данными, полученными на моделях конечных элементов [14]. В работе R. Huiskes при применении завинчивающихся чашек показаны развитие феномена обезгруживания губчатой кости в ретроацетабулярной области и перегрузка кортикальной кости параацетабулярной области [15].

В работе J. M. Wright и соавт. было установлено существенное снижение плотности костной ткани, особенно непосредственно прилегающей к поверхности имплантата, и менее выраженная потеря костного вещества на расстоянии 10 мм от металлического имплантата [14]. Для улучшения анатомии и физиологии окружающей чашку протеза субхондральной кости применяют гидроксиапатитное напыление или пористое покрытие [16]. Наличие активной в интегральном плане поверхности способствует не только поддержанию жизнеспособности имеющейся костной ткани, но и ее регенерации с заполнением послеоперационных полостей (области неполного прилегания поверхности чашки и костного ложа). По данным T. A. Gruen и соавт., указанные пустоты разного размера, выявленные в 19% случаев, наиболее часто отмечаемые в зоне II, были заполнены вследствие регенерационного процесса через 2 года после имплантации чашки в 84% случаев [17]. Наличие полостей более актуально при использовании завинчивающихся чашек. Так, по данным H. Effenberger и соавт., плотный контакт между костной тканью и поверхностью протеза при применении чашек с самонарезающейся резьбой типа Hofer-Imhof не превышает 69% от площади поверхности имплантата [18].

Продолжается поиск путей, препятствующих перипротезному снижению минеральной плотности костной ткани. Одним из перспективных направлений является фармакологическая коррекция нарушенных механизмов ремоделирования и снижения его интенсивности. Попытка селективного воздействия на костную резорбцию без угнетения сопровождающего его костеобразования привела к появлению бифосфонатов, с применением которых связано усиление остеоинтеграционных процессов [19].

В ряде работ показано преимущество эластичных чашек для минимизации параацетабулярного стресс-шилдинга [20, 21]. L. A. Mueller и соавт. сообщили о более выраженном периацетабулярном снижении плотности губчатой кости в сравнении с кортикальной после эндопротезирования с применением пары трения «керамика—керамика» [22]. При эндопротезировании с применением указанной пары трения используют чашки большей жесткости для

предотвращения деформации хрупкого керамического вкладыша.

Для производства чашки применяют главным образом 2 материала: сплавы на основе титана и кобальта. Титановые чашки более эластичны и распределение нагрузки на окружающую компонент костную ткань более равномерное, чем при использовании изделий из сплава кобальта.

С 1996 г. в клинической практике ортопедо-травматологических отделений Республики Беларусь применяется эндопротез тазобедренного сустава системы SLPS, разработанный под руководством академика НАН Республики Беларусь А. В. Руцкого (серийный выпуск осуществляет ЗАО «Альтимед», Беларусь). Тазовый компонент эндопротеза изготовлен из сплава титана, имеет конусную форму с самонарезающейся резьбой, что обеспечивает стабильную press-фиксацию в вертлужной впадине. На дне чашки имеется отверстие, диаметр которого чуть меньше диаметра чашки. Отверстие предназначено для контроля за глубиной постановки чашки, осуществления необходимой костной пластики. Имеющиеся конструктивные особенности существенно повышают эластичность компонента и соответствие его механическим свойствам костной ткани данной области. В полиэтиленовом вкладыше запрессована пористая титановая вставка с размерами пор от 150 до 350 мкм, что способствует врастанию губчатой кости на необходимую глубину без нарушения ее питания и усилению фиксации компонента эндопротеза [23]. Указанная пористая вставка полностью заполняет технологическое отверстие в титановой чашке после установки вкладыша.

Цель настоящего исследования — изучить частоту и характер перипротезных изменений при остеointегрированных тазовых компонентах эндопротеза тазобедренного сустава системы SLPS.

Материал и методы

Проведена оценка клинических и рентгенологических результатов эндопротезирования 108 тазобедренных суставов эндопротезом бесцементной фиксации системы SLPS у 89 пациентов с остеointегрированным тазовым компонентом (из них у 19 осуществлено поэтапно двустороннее эндопротезирование). Операции выполнены в ортопедо-травматологическом отделении № 1 Минской областной клинической больницы в 1997—2004 гг. Средняя длительность наблюдения составила 7,0 года. Возраст больных — от 26 до 76 лет, средний возраст — 57,1 года.

Клиническое исследование включало оценку функционального состояния эндопротеза по шкале W. H. Harris [24].

Рентгенологическая оценка костного перипротезного периацетабулярного ремоделирования проведена по результатам анализа 108 цифровых рентгенограмм в прямой проекции, выполненных в разное время после проведенной операции. Изучаемые параметры оценивали с применением программы просмотра DICOM-файлов «Syngo Imaging XS» («Siemens», Германия), позволяющей отображать радиологическое изображение с оригинальной глуби-

ной интенсивности. При анализе использовали различные операции с изображением с изменением контрастности и яркости объекта, применением позитивного изображения и дополнительных опций.

Рентгенологическую характеристику контакта тазового компонента эндопротеза с костной тканью оценивали по прямой проекции в 3 зонах по J. G. DeLee и J. Charnley [25].

Костное ремоделирование вокруг тазового компонента оценивали как невыраженное (А) при равномерном охвате чашки эндопротеза костной тканью, с отсутствием областей костного соединения («спаек»), непротяженных линий просветления и усиления балочной структуры костной ткани. При умеренном костном ремоделировании (В) выявляли участки умеренного сгущения балочной структуры. Выраженным ремоделированием (С) считали случаи с наличием резкого сгущения костных балок и участков разрыхления костной структуры.

Полученные цифровые значения подвергнуты статистической обработке с использованием статистических приемов, адекватных объемам выборочных совокупностей и поставленным задачам исследований. Частоту (р) явлений определяли в процентах со статистической ошибкой (S_p). Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при уровне значимости 5% ($P \leq 0,05$). Средний возраст больных определяли по значению медианы, а наиболее часто встречаемый — по значению моды.

Результаты и обсуждение

Из 108 оперированных суставов в 30 случаях (27,8±4,3%) перипротезные изменения носили минимальный характер, в 72 (66,7±4,5%) — умеренный и в 6 случаях (5,6±2,2%) — выраженный.

В 63 (58,3±4,7%) случаях из 108 причиной разрушения тазобедренного сустава был дегенеративно-дистрофический остеоартрит (ДДОА), в 20 (18,5±3,7%) — диспластический коксартроз. Доля других причин деструктивных изменений тазобедренного сустава была менее значимой. В частности, деструкция 12 (11,1±3,0%) суставов причинно связана с аваскулярным некрозом, 5 (4,6±2,0%) — с ревматоидным артритом, 4 (3,7±1,8%) — с посттравматическим коксартрозом, 1 (1,0±1,0%) сустава — с ложным суставом шейки бедра. В 3 (2,8±1,6%) случаях показанием для эндопротезирования был медиальный перелом шейки бедра.

Число пациентов с отдельными типами ремоделирования (А, В, С) при наиболее распространенных заболеваниях тазобедренного сустава (ДДОА и диспластический коксартроз) оказалось одинаковым. В частности, из 63 наблюдений, где причиной заболевания сустава был ДДОА, ремоделирование типа А наблюдалось в 18 (28,5±4,3%) случаях, а с предшествующим диспластическим коксартрозом — в 6 (30,0±4,4%; $P \geq 0,05$) из 20 случаев. Число ремоделирования типа В составило соответственно 63,5±6,1% и 70,0±10,5% ($P \geq 0,05$). Тип ремоделирования С отмечен только у 5 (7,9±3,4%) больных с предшествующим ДДОА.

Из 108 оперативных вмешательств 71 (65,7±4,6%) было выполнено у женщин и почти в 2 раза меньше (37, или 34,3±4,6%, случаев, $P \leq 0,001$) — у мужчин. В то же время доля одного и того же типа ремоделирования у лиц разного пола была одинаковой. В частности, из 71 женщины тип ремоделирования А диагностирован у 20 (28,2±5,3%), а из 37 мужчин — у 10 (27,1±7,4%, $P \geq 0,05$); тип ремоделирования В — у 50 и 22 человек соответственно (70,4±5,4% и 59,5±8,8%; $P \geq 0,05$). Тип ремоделирования С встречался в единичных случаях (у 1 женщины и 5 мужчин, что составило 0,4±0,4% и 13,5±5,6% соответственно).

При выполнении хирургического вмешательства тазовые компоненты малого (№ 44, 46), среднего (№ 49) и большого (№ 52, 55) типоразмеров использованы в 29,6±4,4%, 40,7±4,7% и 29,6±4,4% случаев соответственно. Следует отметить, что частота возникновения одного и того же типа ремоделирования не зависела от размера примененного бедренного компонента (табл. 1).

Из 108 прооперированных суставов тазовый компонент в 37 (34,3±4,6%) случаях был установлен в положении 45—50°. Это положение оценено как отличное. В 36 (33,3±4,5%) случаях чашка была установлена с наклоном 51—55° — положение оценено как хорошее, в 13 (12,0±3,1%) — 56—60° — как удовлетворительное. В 14 (13,0±3,2%) случаях наклон чашки составил более 60°, в 8 (7,4±2,5%) — тазовый компонент установлен в вальгусном положении (угол

положения чашки менее 45°). При наклоне чашки эндопротеза на 45—50°, 51—55°, 56—60° частота возникновения ремоделирования типа А была одинаковой и отмечалась более чем в 1/3 случаев, в то время как при наклоне чашки более 60° указанный тип ремоделирования отмечен только у 1 пациента.

Тип ремоделирования В встречался в большинстве случаев (54—86%) независимо от положения чашки эндопротеза. Следует отметить, что при положении чашки более 60° частота данного типа была в 1,6 раза больше, чем при наклоне чашки менее 45° (85,8±9,7% и 54,1±8,2% соответственно; $P \leq 0,01$). Тип ремоделирования С встречался в единичных случаях при любом положении чашки эндопротеза (табл. 2).

Гетеротопическая оссификация в отдаленный период отсутствовала в 73 прооперированных суставах (67,6±4,5%). В 26 (24,1±4,12%) случаях отмечены незначительные ее проявления, в 5 (4,6±2,0%) — умеренные и в 4 (3,7±1,8%) — выраженные. Степень гетеротопической оссификации по А. Е. Brooker и соавт. не влияла на частоту возникновения одного и того же типа ремоделирования (табл. 3) [26].

При медиализации компонента чашка эндопротеза была установлена без контакта с линией Келлера в 39 (36,1±4,6%) случаях; до контакта с указанной линией с частичной ее перфорацией — в 50 (46,3±4,8%); пересекала линию Келлера менее чем на половину диаметра дна чашки — в 19 (17,6±3,7%) случаях. Вместе с тем частота возникновения одно-

Таблица 1

Распределение пациентов с разными типами периацетабулярного ремоделирования в зависимости от типоразмеров тазового компонента

Типоразмер тазового компонента	Частота ремоделирования						
	Всего	А	В	С	А, %	В, %	С, %
44—46	32	8	23	1	25,0±7,7	71,9±7,9	3,1±3,1
49	44	11	29	4	25,0±6,5	65,9±7,1	9,1±4,3
52—55	32	11	20	1	34,4±8,4	62,5±8,6	3,1±3,1
Итого	108	30	72	6	$P_{(44-46)-(49)} \geq 0,05$ $P_{(44-46)-(52-55)} \geq 0,05$ $P_{(49)-(52-55)} \geq 0,05$	$P_{(44-46)-(49)} \geq 0,05$ $P_{(44-46)-(52-55)} \geq 0,05$ $P_{(49)-(52-55)} \geq 0,05$	Показатели не подлежат сравнению

Таблица 2

Распределение пациентов с разными типами ремоделирования в зависимости от положения чашки эндопротеза

Положение чашки эндопротеза (градусы)	Частота ремоделирования						
	Всего	А	В	С	А, %	В, %	С, %
45—50	37	16	20	1	43,2±8,1	54,1±8,2	2,7±2,7
51—55	36	9	25	2	25,0±7,2	69,4±7,7	5,6±3,8
56—60	13	4	9	0	38,0±13,3	69,2±13,3	0,0
Более 60	14	1	12	1	7,1±7,1	85,8±9,7	7,1±7,1
Менее 45	8	0	6	2	0,0	75,0±16,3	25,0±16,3
Итого	108	30	72	6	$P_{(45-50)-(51-55)} \geq 0,05$ $P_{(45-50)-(56-60)} \geq 0,05$ $P_{(45-50)-(более 60)} — не$ подлежит сравнению $P_{(51-55)-(56-60)} \geq 0,05$ $P_{(51-55)-(более 60)} — не$ подлежит сравнению $P_{(56-60)-(более 60)} — не$ подлежит сравнению	$P_{(45-50)-(51-55)} \geq 0,05$ $P_{(45-50)-(56-60)} \geq 0,05$ $P_{(45-50)-(более 60)} \leq 0,01$ $P_{(45-50)-(менее 40)} \geq 0,05$ $P_{(51-55)-(56-60)} \geq 0,05$ $P_{(51-55)-(более 60)} \geq 0,05$ $P_{(56-60)-(более 60)} \geq 0,05$ $P_{(56-60)-(менее 40)} \geq 0,05$ $P_{(более 60)-(менее 40)} \geq 0,05$	Показатели не подлежат сравнению

Таблица 3

Распределение пациентов с разными типами периацетабулярного ремоделирования в зависимости от степени гетеротопической оссификации

Степень гетеротопической оссификации	Частота ремоделирования						
	Всего	A	B	C	A, %	B, %	C, %
0	73	23	46	4	31,5±5,4	63,0±5,7	5,5±2,7
1	26	6	18	2	23,1±8,4	69,2±9,2	7,7±5,3
2	5	0	5	0	0,0	100,0	0,0
3	4	1	3	0	25,0±25,0	75,0±25,0	0,0
Итого	108	30	72	6	$P_{0-1} \geq 0,05$ $P_{0-3} \geq 0,05$ $P_{1-3} \geq 0,05$	$P_{0-1} \geq 0,05$ $P_{0-3} \geq 0,05$ $P_{1-3} \geq 0,05$	$P_{0-1} \geq 0,05$

го и того же типа ремоделирования не зависела от медиализации чашки эндопротеза (табл. 4).

Дооперационная оценка клинического статуса пациентов по Харису показала выраженное нарушение функции пораженного сустава и адаптации пациентов к социальной среде и не отличалась по значению медианы для типов ремоделирования А, В, С, составляя 32,0; 33,0 и 31,5 балла соответственно. В послеоперационный период выявлено значительное восстановление функции сустава и улучшение социальной адаптации пациентов при всех типах ремоделирования, составляя при ремоделировании типа А 91,4 балла, типа В — 90,5 и при ремоделировании типа С — 89,0.

При изучении 108 рентгенограмм установлено, что остеоинтеграция тазового компонента эндопротеза при его стабильной фиксации в 90,7±2,8% случаев (98 наблюдений из 108) характеризовалась равномерным соединением с ацетабулярной костной тканью с отсутствием непротяженных линий резорбции. В остальных 10 (9,3±2,8%) случаях выявлено наличие непротяженного неравномерного прилегания костной ткани в виде линий просветления, параллельных контуру чашки протеза. При этом в 7 (6,5±2,4%) случаях указанные изменения локализовались в зоне III по J. G. DeLee и J. Charnley, в 3 наблюдениях (2,8±1,6%) — в зоне II.

Равномерное соединение тазового компонента эндопротеза с костной тканью вертлужной впадины без усиления балочной структуры перипротезной кости наблюдалось в 55 (50,9±4,8%) случаях. В 43 (39,8±4,7%) наблюдениях выявлено усиление балочной структуры, в 1 (0,9 ±0,9%) — наряду с указанным признаком отмечен умеренный склероз субхондральной кости. В 9 (8,3±2,7%) случаях выявлено обеднение балочной структуры перипротезной костной ткани.

При анализе локализации областей конденсации балочной структуры в 44 наблюдениях в связи с наличием акцентированных радиальных балок в 2 зонах отмечено 50 зон с усиленной балочной структурой. Установлено, что наиболее часто усиление балочного рисунка локализовалось в зоне I по J. G. DeLee и J. Charnley (41 наблюдение из 50, или 82,0±5,4%), реже определялось наличие радиальных костных балок в зоне II и III (7 и 2 случая из 50, или 14,0±4,9% и 4,0±2,8% соответственно).

Анализ указанных изменений позволил выделить следующие критерии остеоинтегрированной чашки SLPS с самонарезающей резьбой с наличием пористой титановой вставки в области дна чашки: отсутствие линий просветления вокруг чашки протеза, наличие верхненааружного и нижневнутреннего прямого контакта чашки с опороспособной костной тканью, невыраженный ретроацетабулярный стресс-шилдинг и редкое усиление радиальных костных балок в области дна чашки (зона II). Указанные критерии соответствуют рентгенологическим признакам, предложенным M. S. Moore и соавт., определяющим 96,9% достоверность хорошей остеоинтеграции тазового компонента с чувствительностью 89,6% и специфичностью 76,9% [11]. Наличие радиальных балок в области дна чашки указывает на разряжение ретроацетабулярной костной ткани и часто выявляется при успешном костном соединении тазового компонента эндопротеза. В настоящем исследовании лишь в 14% наблюдений отмечено наличие радиальных балок, перпендикулярных поверхности чашки в зоне II по J. G. DeLee и J. Charnley (в области пористой вставки чашки протеза). Данный факт может свидетельствовать о невыраженности стресс-шилдинга в области дна впадины и уменьшении потери костного вещества за счет положительного остеоиндуцирующего эффекта пористой вставки эндопротеза системы SLPS.

Таблица 4

Распределение пациентов с разными типами периацетабулярного ремоделирования в зависимости от степени медиализации

Степень медиализации	Частота ремоделирования						
	Всего	A	B	C	A, %	B, %	C, %
0	39	9	27	3	23,1±6,7	69,2±7,4	7,4±4,3
1	50	16	31	3	32,0±6,6	62,0±6,9	6,0±3,4
2	19	5	14	0	26,3±10,3	73,7±10,3	0,0
Итого	108	30	72	6	$P_{0-1} \geq 0,05$ $P_{0-2} \geq 0,05$ $P_{1-2} \geq 0,05$	$P_{0-1} \geq 0,05$ $P_{0-2} \geq 0,05$ $P_{1-2} \geq 0,05$	$P_{0-1} \geq 0,05$

Выводы

1. Длительная эксплуатация тазового компонента эндопротеза системы SLPS практически не привела к значимым рентгенологическим изменениям костной ткани периацетабулярной области.

2. Характер перипротезных изменений имеет связь с положением имплантированного тазового компонента.

3. Костное соединение губчатой кости периацетабулярной области и чашки эндопротеза SLPS с объемной титановой пористой вставкой характеризуется следующим симптомокомплексом: отсутствие линий просветления вокруг чашки протеза, наличие верхне-наружного и нижне-внутреннего прямого контакта чашки эндопротеза с опороспособной костной тканью, невыраженный ретроацетабулярный стресс-шилдинг и незначительное усиление радиальных костных балок в области дна чашки (зона II).

ЛИТЕРАТУРА

- Callaghan J. J., Johnston R. C. // *Orthop. Trans.*— 1994.— Vol. 18.— № 5.— P. 1082.
- Charnley J. // *J. Bone Joint. Surg. Br.*— 1972.— Vol. 54.— P. 61—76.
- Rapperport D. J., Carter D. R., Schurman D. J. // *J. Orthop. Res.*— 1987.— № 5.— P. 548—561.
- Manley M. T., Capello W. N., D'Antonio J. A., et al. // *J. Bone Joint. Surg. Am.*—1998.— Vol. 80.— P. 1175—1185.
- Brujn J. D., Seelen J. L., Feenstra R. M., et al. // *J. Bone Joint. Surg. Am.*—1995.— Vol. 77.— P. 760—766.
- Capello W. N., Colyer R. A., Kernek C. B., et al. // *J. Bone Joint. Surg. Br.*— 1993.— Vol. 75.— P. 835—836.
- Digas G., Karrholm J., Thanner J. // *Acta Orthop.*— 2006.— Vol. 7.— P. 218—226.
- Bloebaum R. D., Liau D. W., Lester D. K., Rosenbaum T. G. // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 2006.— Vol. 450.— P. 129—137.
- Huiskes R., Weinans H., Dalstra M. // *Orthopedics.*— 1989.— Vol. 12.— P. 1255—1267.
- Pedersen D. R., Crowninshield R. D., Brand R. A., Johnston R. C. // *J. Biomech.*— 1982.— Vol. 15.— P. 305—315.
- Moore M. S., McAuley J. P., Young A. M., Engh C. A. // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 2006.— Vol. 444.— P. 176—183.
- Pitto R., Bhargava A., Pandit S., Munro J. // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 2008.— Vol. 466.— P. 353—358.
- Mueller L. A., Voelk M., Kress A., et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 2007.— Vol. 463.— Vol. 213—220.
- Wright J. M., Pellicci P. M., Salvati E. A., et al. // *J. Bone Joint. Surg. Am.*— 2001.— Vol. 83.— P. 529—536.
- Huiskes R. // *Acta Orthop Scand.*— 1987.— Vol. 58.— P. 620—625.
- Brooks R. A., Field R. E., Jones E., Sood A. // *Hip Int.*— 2010.— Vol. 20.— P. 56—63.
- Gruen T. A., Poggie R. A., Lewallen D. G., et al. // *J. Arthroplasty.*— 2005.— Vol. 20.— P. 369—378.
- Effenberger H., Bohm G., Huber M., et al. // *Arch. Orthop. Trauma Surg.*— 2000.— Vol. 120.— P. 160—165.
- Eberhardt C., Raussen W., Thiemann S., et al. // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*—2005.— Vol. 143.— P. 645—651.
- Shim V., Pitto R. P., Streicher R. M., et al. // *J. Biomech.*— 2007.— Vol. 40.— P. 26—35.
- Viceconti M., Davinelli M., Taddei F., Cappello A. // *J. Biomech.*— 2004.— Vol. 37.— P. 1597—1605.
- Mueller L. A., Kress A., Nowak T., et al. // *Acta Orthop.*— 2006.— Vol. 77.— P. 380—385.
- Рущикий А. В., Маслов А. П. // *Медицина.*— 2001.— № 4.— С. 34—35.
- Harris W. H. // *J. Bone Joint. Surg. Am.*— 1969.— Vol. 51.— P. 737—755.
- DeLee J. G., Charnley J. // *Clin. Orthop.*— 1976.— Vol. 121.— P. 20—32.
- Brooker A. E., Bowerman J. W., Robinson R. A., Riley L. H. Jr. // *J. Bone Joint. Surg. Am.*— 1973.— Vol. 55.— P. 1629—1632.

Поступила 29.03.12.

PERIACETABULAR BONE REMODELING AROUND OSTEOINTEGRATED COMPONENTS OF HIP JOINT ENDOPROSTHESIS OF SLPS SYSTEM

A. P. Maslov, E. A. Ruts kaya

Objective. Identification of the rate and peculiarities of the periprosthetic bone changes around well osteointegrated hip joint endoprosthesis acetabular components of SLPS system.

Material and methods. The clinical and X-ray results of the 108 hip replacements (89 patients) with cementless endoprosthesis of SLPS system with well osteointegrated acetabular components were evaluated the medium term after the implantations being 7.0 years.

Results. The long-term usage of the SLPS endoprosthesis didn't result in X-ray evident periacetabular bone changes in 94.4% of cases. The specific criteria of the osteointegration of the SLPS system having self threaded cup with porous titanium insert in its bottom were identified: lack of radiolucent lines around the prosthesis cup; good direct contact of the cup with bone in the superior external and inferior internal regions; expressionless retroacetabular stress-shielding and rare reinforcement of radial bony bulks in the region of the cup's bottom (zone II).

Conclusion. The peculiarities of the periprosthetic bone changes were associated to the implanted acetabular component.

Key words: endoprosthesis, acetabular component, remodeling.

Адрес для корреспонденции:

Маслов Алексей Петрович.

Минская областная клиническая больница.

223040, Минский р-н, пос. Лесной; сп. тел. (8-017) 265-21-68.



С. А. ЛИХАЧЕВ, Г. К. НЕДЗЬВЕДЬ, А. Е. СЕМАК,
Л. Н. АНАЦКАЯ, И. А. ГОНЧАР, Т. В. ЛУРЬЕ,
Н. М. ЧЕЧИК

ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава
Республики Беларусь, Белорусский государственный
медицинский университет, Республиканский клинический
медицинский центр Управления Делами Президента
Республики Беларусь

Основной причиной смертности от цереброваскулярных болезней являются острые нарушения мозгового кровообращения, среди которых преобладают ишемические инсульты. Для снижения заболеваемости и смертности от данного заболевания необходима четкая организация первичной профилактики, основанной на обнаружении факторов риска инсульта и их коррекции. Разработан алгоритм выявления лиц с повышенным риском ишемического инсульта, начиная с фельдшерско-акушерского пункта (ФАПа), сельской участковой больницы с проведением необходимого обследования на районном, областном и республиканском уровнях. По результатам проведенных исследований составляется индивидуальная программа профилактики ишемического инсульта с коррекцией образа жизни пациента.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска, первичная профилактика.

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) остаются одной из наиболее социально значимых проблем современности, оказывающей существенное влияние на уровень здоровья и продолжительность жизни населения [1—4]. Основной причиной смертности от ЦВБ являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), среди которых преобладают ишемические инсульты [6].

В 2004 г. ВОЗ объявил инсульт глобальной эпидемией [13]. В Республике Беларусь ЦВБ и мозговой инсульт являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. При этом наблюдается его «омоложение» с увеличением распространенности среди лиц трудоспособного возраста. Согласно критериям TOAST и по данным Национального центра неврологии Российской академии медицинских наук, выделяют следующие патогенетические подтипы инфаркта мозга (ИМ):

— атеротромботический ИМ возникает при уменьшении или полном прекращении кровотока в результате локального тромбообразования в русле экстра- или интракраниальных крупных артерий, обусловленного как изъязвлением и нестабильностью атеросклеротических бляшек, так и атеросклеротическим стенозированием артерий;

— кардиоэмболический ИМ формируется вследствие попадания тромба из сердца при патологии его камер, клапанов, а также при парадоксальной кардиальной эмболии;

— гемодинамический ИМ развивается при глобальной гипоперфузии мозга, обусловленной резким снижением артериального давления (АД) и малым объемом циркулирующей крови;

— лакунарный ИМ — это малый (менее 15 мм в диаметре) глубинный очаг ИМ, формирующийся в результате окклюзии одной из пенетрирующих артерий и со временем разрешающийся в небольшую кисту — лакуну;

— гемореологический ИМ возникает вследствие микроокклюзии при изменении реологических свойств крови.

Основной стратегией по снижению заболеваемости и смертности от ИМ является четкая организация его профилактики, основанная на выявлении и стратификации факторов риска (ФР) [7, 16].

Выделяют немодифицируемые, модифицируемые (корректируемые) и предполагаемые ФР.

Немодифицируемые ФР

Пожилый возраст. Ишемический инсульт — это заболевание преимущественно людей, средний возраст которых составляет 73—75 лет; 3/4 ИМ возникают после 65 лет [10, 13]. В связи с увеличением лиц пожилого и старческого возраста среди населения Республики Беларусь в ближайшее десятилетие прогнозируется и рост числа случаев цереброваскулярной патологии, в том числе ИМ.

Пол. ИМ чаще встречается у мужчин в возрасте 44—85 лет, чем у женщин. Прием оральных контрацептивов и беременность способствуют более частому возникновению инсультов у женщин в возрасте до 44 лет [14].

Малая масса тела при рождении. Частота ИМ возрастает в 2 раза среди лиц, чья масса тела при рождении составляла менее 2,5 кг. У таких пациентов отмечена также большая частота смертности от инсульта [2].

Наследственный фактор. Семейный анамнез инсульта увеличивает вероятность его возникновения на 30%. Ряд генетических заболеваний ассоциирован с инсультом — церебральная аутодоминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), синдром Марфана, нейрофиброматоз 1-го и 2-го типов, болезнь Фабри [7].

Модифицируемые ФР

Артериальная гипертензия (АГ) относится к одному из наиболее значимых модифицируемых ФР ишемического инсульта. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, и если в 50 лет она определяется у 45% населения, то к 70 годам — у 70% [8].

Установлена прямая связь между уровнем диастолического АД (ДАД) и риском развития ИМ. Возрастание систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. увеличивает относительный риск развития ИМ у женщин до 1,9, у мужчин — до 1,7 [13]. Согласно данным Фремингемского исследования, при АД более

160/95 мм рт. ст. относительный возрастной риск ИМ для мужчин составляет 3,1, для женщин — 2,9 [3]. Изолированная систолическая гипертензия также увеличивает риск развития инсульта в 2—4 раза. Повышение АД на 7,5 мм рт. ст. у нормотоников в 2 раза увеличивает риск развития инсульта [14].

Контроль АД и его нормализация являются одной из наиболее эффективных мер снижения риска развития инсульта. В связи с этим рекомендуется обязательное измерение АД при профосмотрах, диспансерных посещениях и первичных обращениях пациента за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения республики. Предельно допустимый уровень АД среди общей популяции не должен превышать 140/90 мм рт. ст., среди пациентов с диабетом — 130/80 мм рт. ст. Наиболее безопасным целевым АД для людей старше 75 лет является 140—150/90—80 мм рт. ст. [15]. Такое АД позволяет избежать неблагоприятных ортостатических реакций и одновременно поддержать оптимальный уровень перфузии мозга [8, 17].

Нормализация АД достигается за счет изменения образа жизни, отказа от вредных привычек и индивидуального подбора гипотензивных лекарственных средств.

Курение — независимый ФР инсульта, который остается широко распространенным, увеличивает риск возникновения инсульта в 2 раза [5, 14]. В значительной степени он возрастает у курящих женщин по сравнению с мужчинами. Риск развития ИМ вдвое выше у лиц, выкуривающих более 40 сигарет в день, чем у выкуривающих до 10 сигарет в день [7]. Курение является предиктором выраженного атеросклероза экстракраниальных артерий. Пассивное табакокурение также является фактором риска ИМ. Полный отказ от курения снижает этот риск на 50%, а по истечении 5 лет после прекращения курения риск развития ИМ практически не отличается от такового у никогда не курящих [13].

Сахарный диабет (СД). При СД риск развития ИМ увеличивается в 2—6 раз. СД отмечается у 13—20% больных с ИМ. Он приводит к развитию атеросклеротической церебральной макро- и микроангиопатии. Особенно неблагоприятно для развития ИМ сочетание АГ и СД. Адекватная терапия СД 1-го и 2-го типов, поддерживающая уровень глюкозы в крови близко к норме, позволяет в значительной степени снизить риск ИМ. Для пациентов с СД рекомендуется строгий контроль АД, назначение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Назначение статинов при СД и дислипидемии снижает риск инсульта, особенно при других сопутствующих ФР. Назначение аспирина для первичной профилактики рекомендовано пациентам с высоким риском развития ЦВЗ [9, 13].

Фибрилляция предсердий (ФП). Постоянная форма ФП является независимым ФР инсульта. При ФП вероятность развития ИМ возрастает в 4—5 раз. У пациентов с ФП необходимо стратифицировать риск развития ИМ. К умеренному риску ИМ при ФП относятся возраст старше 75 лет, сочетание ФП с одним

из следующих ФР: АГ, сердечной недостаточностью (эхокардиографически определяемая систолическая левожелудочковая недостаточность менее 35% или фракционное укорочение систолы менее 20%), СД [17]. К группе высокого риска развития ишемического инсульта при ФП относятся пациенты с предшествующими транзиторной ишемической атакой (ТИА) или ИМ, ее сочетание с двумя умеренными ФР [13].

Всем пациентам с высоким и умеренным риском эмболии рекомендуется длительная пероральная антикоагулянтная терапия варфарином (целевое МНО 2,5; диапазон 2,0—3,0). При наличии противопоказаний к антикоагулянтам пациентам с ФП необходимо назначать аспирин 100—325 мг/сут.

Пациентам с низким риском кардиоэмболии при ФП (возраст до 60 лет без дополнительных ФР) рекомендуется длительный прием аспирина 100—325 мг/сут [9].

Всем пациентам старше 65 лет при первичном обращении к врачу необходимо определять частоту пульса с последующей ЭКГ для исключения ФП.

Дислипидемия. Нарушения нормального соотношения основных фракций липидов (триглицериды, холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности) в сыворотке крови являются ФР развития сосудистых заболеваний. Увеличение содержания холестерина и липопротеинов низкой плотности напрямую связано с частотой развития коронарной патологии, в то время как липопротеины высокой плотности оказывают противоположное влияние [9]. Повышение уровня холестерина коррелирует со степенью и скоростью прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА). Было показано, что смертность при ИМ выше среди мужчин с высоким уровнем холестерина в крови [4]. С целью профилактики гиперлипидемии рекомендуется контроль уровня холестерина в сыворотке крови (норма — менее 5 ммоль/л). Пациентам с ИБС, СД коррекция липидных нарушений осуществляется при назначении специальной диеты, понижающей уровень липопротеинов низкой плотности. Основным источником насыщенного жира и холестерина являются жирные сорта мяса (баранина, свинина), яйца и молочные продукты. В связи с этим рекомендуется употреблять в пищу нежирные сорта мяса (говядина, куриное филе), рыбу и обезжиренные молочные продукты.

Если в течение 6 мес пациентам при среднем или высоком уровне холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови не удастся снизить уровень до нормального, то им следует назначить статины.

Заболевания сердца, связанные с повышенным риском ИМ. Кардиогенная эмболия является причиной 20—25% ишемических инсультов и ТИА [10]. Она возникает обычно вследствие формирования эмболов в полостях или на клапанах сердца. К доказанным ФР кардиоэмболии относят заболевания клапанного аппарата сердца (искусственные клапаны сердца, ревматическое, бактериальное и небактериальное поражение клапанов, их кальцификация), заболевания коронарных артерий (инфаркт миокарда, внутрисердечный тромб, аневризмы желудочков,

гипокINETические и акинетические участки миокарда), кардиомиопатии и эндокардиопатии. Операции на сердце, особенно на клапанном аппарате, имеют повышенный риск развития ИМ. Незаращение овального отверстия выявляется у 15—25% населения, у 15% из них оно функционирует и может привести к попаданию венозных эмболов в церебральные артерии с последующим развитием ИМ [10].

Всем пациентам с недавно перенесенным инфарктом миокарда (до 3 мес) и постинфарктным подъемом сегмента ST в сочетании с левожелудочковым пристеночным тромбом и сегментарной акинезией левого желудочка для предупреждения инсульта рекомендуется назначить варфарин (целевое МНО — 2,5; диапазон 2,5—3,0).

Асимптомный стеноз БЦА. Стеноз БЦА является ФР развития ТИА и ИМ. Появление церебральных сосудистых симптомов зависит как от степени стеноза и скорости его прогрессирования, так и от уровня коллатерального кровотока [11]. При симптомном ипсилатеральном стенозе $\geq 70\%$ у лиц, перенесших ТИА или малый ИМ, отмечается достаточно высокий риск развития ИМ в течение 2 лет — 26% [12]. При асимптомном стенозе более 70% риск ИМ составляет 1—3%. Распространенность асимптомного стеноза увеличивается с возрастом и встречается у 50% лиц в возрасте 65—94 лет [8].

Пациентам с выявленным асимптомным стенозом БЦА должен быть проведен скрининг всех возможных модифицируемых ФР ИМ.

Лицам с асимптомным стенозом внутренних сонных артерий более 50% для уменьшения риска развития ИМ рекомендуется длительный прием аспирина в дозе 75—325 мг/сут [9].

Профилактическая эндартерэктомия или стентирование сонных артерий показаны пациентам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии $\geq 60\%$ по данным ангиографии, или $\geq 70\%$ по данным ультразвуковой ангиографии, или $\geq 80\%$ по данным КТ или МРТ ангиографии. При тщательном отборе больных риск смерти после операции или развитие ИМ не превышает 3%, а вероятность выживания составляет не менее 5 лет.

Оральная контрацепция с высоким содержанием эстрогенов. Прием оральных контрацептивов в дозе 50 мг/сут увеличивает риск развития ИМ. Не рекомендуется их использование с высоким содержанием эстрогенов женщинам старше 35 лет, курящим, страдающим АГ, мигренью, гиперхолестеринемией, ожирением, предшествующими тромбозами. Таким женщинам необходимо назначать контрацептивы с низким содержанием эстрогенов или другие альтернативные противозачаточные средства. В тех случаях когда женщины, несмотря на имеющиеся ФР, применяют оральные контрацептивы, рекомендуется одновременно интенсивная коррекция всех имеющихся ФР.

Постменопаузальная эстрогензамещающая терапия. Постменопаузальная эстрогензамещающая терапия увеличивает риск развития ИМ. Гормональную заместительную терапию (эстроген/прогестерон) женщинам в менопаузе для первичной профилактики ИМ не применяют.

Физическая активность. У 60% взрослого населения ведущим ФР инсульта является гиподинамия вследствие сидячего образа жизни. Для первичной профилактики ИМ рекомендуется умеренная физическая нагрузка продолжительностью 150 мин (2 ч 30 мин) в неделю или интенсивная — 75 мин (1 ч 15 мин) в неделю [15].

Ожирение и распределение жира. В настоящее время показатель индекса массы тела (ИМТ) 25—29,9 кг/м² соответствует превышению веса, $\geq 30,0$ кг/м² — ожирению. Абдоминальное ожирение является независимым ФР развития ИМ и диагностируется в тех случаях, когда окружность талии превышает 102 см у мужчин и 88 см — у женщин [14]. Риск развития ИМ в возрасте до 65 лет возрастает, если соотношение окружности талии и бедер у мужчин превышает 0,93, у женщин — 0,86.

Пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется снижение массы тела с целью снижения АД и риска ИМ. Необходимого результата удастся добиться путем назначения индивидуальной низкокалорийной диеты (800—1000 ккал), специального комплекса физических упражнений и адекватной физической нагрузки [16].

Питание и диета. Уменьшение потребления пищевой соли предупреждает повышение АД. Достаточное потребление фруктов и овощей и низкое содержание жира способствуют профилактике инсульта [16, 17].

Потенциально модифицируемые ФР

Мигрень. Приступ мигренозной головной боли, особенно с аурой, у женщин моложе 55 лет может привести к развитию ИМ [1, 3, 16]. В связи с этим при умеренной и высокой частоте приступов проводят лечение, направленное на снижение частоты мигренозных пароксизмов.

Метаболический синдром. Метаболический синдром диагностируют при наличии абдоминального ожирения; уровня триглицеридов более 150 мг/дл, липопротеинов высокой плотности менее 40 мг/дл для мужчин и менее 50 мг/дл — для женщин; АД $\geq 135/85$ мм рт. ст.; содержания глюкозы в крови ≥ 110 мг/дл. Метаболический синдром — значимый предиктор ЦВБ и ИМ. Лечение каждого его компонента включает изменение образа жизни (гимнастика, снижение массы тела, диета) и адекватную фармакотерапию (сахароснижающая, гипотензивная и антиагрегантная терапия, статины).

Алкоголь. Роль алкоголя в развитии ИМ является спорной и зависит от дозы спиртного. Однако установлено, что высокие дозы алкоголя увеличивают риск развития ИМ [14].

Наркотики. Прием героина, амфетаминов, кокаина, фенциклидина и других наркотических средств является одной из основных причин развития ИМ у лиц молодого возраста (до 45 лет).

Апноэ во сне. Остановка дыхания во сне связана с различными ФР сердечно-сосудистых заболеваний и является значимой в сочетании с абдоминальным ожирением, АГ, ИБС, резистентной АГ [16]. В связи

с введением в клиническую практику сомнографии выделены количественные характеристики синдрома obstructивного апноэ во время сна (СОАС). К важнейшим из них относят индекс апноэ—гипопноэ (ИАГ — частота приступов апноэ—гипопноэ за 1 ч), десатурацию, длительность апноэ. Так, ИАГ до 5 в час считают нормой, от 5 до 15 — легкой степенью СОАС, от 15 до 30 — средней, более 30 в час — тяжелой. Выраженный СОАС требует немедленного лечения.

Хронические инфекции и воспалительные процессы. В последнее десятилетие было показано, что хронические инфекции, в особенности вызванные *Chlamydia pneumoniae*, приводят к повреждению эндотелия артерий, тем самым увеличивая риск развития сосудистых заболеваний. Установлено, что повышение С-реактивного белка (СРБ) — маркера воспаления, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты, страдающие ревматоидным артритом или системной красной волчанкой, имеют повышенный риск развития ИМ. Пациентам с положительным СРБ и дислипидемией рекомендуются прием статинов.

Пациентам с ФР ишемического инсульта показана ежегодная вакцинация против гриппа.

Гипергомоцистеинемия. Пациентам с гипергомоцистеинемией может быть назначен комплекс витаминов группы В — пиридоксин (В₆), кобаламин (В₁₂), фолиевая кислота.

Основными задачами первичной профилактики являются:

- выявление лиц с повышенным риском ИМ;
- диагностика и оценка состояния ФР;
- разработка индивидуальной программы профилактики корригируемых и потенциально корригируемых ФР.

Для повышения эффективности профилактических мероприятий при ИМ авторы настоящей статьи разработали алгоритм выявления лиц с повышенным риском ишемического инсульта в организациях здравоохранения районного, областного/городского и республиканского уровней.

Доврачебное исследование на ФАПах, здравпунктах

1. Тщательный целенаправленный опрос пациента с целью выявления ФР развития ЦВБ с использованием стандартизованных опросников для медицинских работников среднего звена и врачей различного профиля.

2. Определение массы тела, роста пациента, окружности талии, ИМТ.

3. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы (пульс — ритмичность и частота, ЧСС, АД, ЭКГ).

4. Осмотр пациента (особенность телосложения, соматический статус, состояние кожи — пигментация, хрупкость сосудов, усиленный венозный рисунок и т. д.).

Районные амбулаторно-поликлинические организации

1. Тщательный целенаправленный опрос пациента по стандартизованным опросникам для врачей

различного профиля с целью выявления ФР развития ЦВБ.

2. Осмотр пациента (особенность телосложения, соматический статус, состояние кожи — пигментные пятна, хрупкость сосудов, усиленный венозный рисунок, «ливедо ретикулярис» и т. д.).

3. Осмотр глазного дна окулистом.

4. Общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий холестерин и липидные фракции, электролиты, СРБ), коагулограмма.

5. Если возникает предположение о симптоматической АГ, то дополнительно проводят ультразвуковое исследование почек, надпочечников, щитовидной железы, магистральных артерий головы.

Организации здравоохранения областного/городского и республиканского уровня

Углубленное кардиологическое и неврологическое обследование, а также исследование системы гемостаза проводят по показаниям.

1. Эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ и АД. Дуплексное сканирование БЦА и транскраниальная доплерография, позволяющие установить степень стеноза БЦА, определить структуру атеросклеротической бляшки, извитость и аномалии развития артерий мозга.

2. Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, щитовидной железы.

3. КТ, МРТ головного мозга.

4. Для решения вопроса о необходимости проведения профилактического ангиохирургического вмешательства (каротидная эндартерэктомия или чрескожная транслюминальная ангиопластика со стентированием сонных артерий, экстраинтракраниальный микроанастомоз) проводят КТ или МР-ангиографию.

5. Липидограмма, определение гомоцистеина, СРБ.

6. Коагулограмма с определением МНО.

7. Исследование крови на наличие антифосфолипидного синдрома — волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин, аβ2ГП, D-димеры.

8. Некоторым пациентам с идиопатическими тромбозами рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия тромбофилий, дефицита антитромбина, протеинов С и S. Это исследование проводят в случаях семейного анамнеза венозных тромбозов; если первый эпизод тромбоза возник в возрасте до 45 лет; при возникновении тромбоза церебральных и висцеральных вен; при рецидиве тромбоза; если тромбоз возник на фоне беременности, приема оральных контрацептивов или гормональной заместительной терапии; а также женщинам с привычными самопроизвольными абортными и мертворождениями.

9. Исследование крови на женские и мужские половые гормоны, гормоны щитовидной железы, катехоламины.

10. Вирусологическое исследование крови (ПЦР): вирусы простого герпеса, Эпштейна—Барр, цитомегаловируса.

11. Ревмопробы.
 12. Осмотр глазного дна окулистом.
 13. Пациентам с ожирением, СД, дислипидемией, метаболическим синдромом необходима консультация эндокринолога.
 14. Пациентам с ФП, заболеваниями сердца, связанными с повышенным риском ИМ, рефрактерной АГ необходима консультация кардиолога.
 15. Пациентам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии более 70% по данным ультразвуковой ангиографии показана консультация ангиохирурга.
 16. Пациентам с мигренью, перенесшим ЦГК, АГ II или III степени, асимптомным стенозом БЦА показана консультация невролога.
 17. Пациентам с подозрением на ревматоидный артрит, системную красную волчанку, синдром Снеддана, ревматический полимиозит показана консультация ревматолога.
 18. Пациентам с хроническими инфекциями показана консультация инфекциониста.
 19. При подозрении на коагулопатию и серповидноклеточную анемию показана консультация гематолога.
- Выявление пациентов с ФР ишемического инсульта начинается в кабинете доврачебного приема (отделение профилактики), куда направляются лица, обратившиеся в поликлинику по любому поводу. Специально обученная медицинская сестра проводит унифицированный опрос больного с целью выявления у него болезней системы кровообращения, таких как ЦВБ, ИБС, синдром перемежающейся хромоты.
- Пациентов с АГ, включая тех, кто перенес цереброваскулярный гипертонический криз, страдающих гипертонической энцефалопатией I стадии, а также больных с ИБС, ФП и другими заболеваниями сердца наблюдает терапевт; лиц с ожирением, СД, дислипидемией, метаболическим синдромом консультирует эндокринолог.

Под наблюдением невролога находятся пациенты, страдающие гипертонической и атеросклеротической энцефалопатией. Невролог консультирует больных с ЦГК и начальными стадиями гипертонической энцефалопатии.

Для организованных коллективов (заводы, банки, агропредприятия и др.) целесообразно использовать систему прогнозирования возникновения мозговых инсультов и их профилактики [5, 6].

Таким образом, в настоящее время усилия ученых должны быть направлены на разработку специальных шкал, позволяющих достоверно стратифицировать ФР развития ТИА или первого ИМ, и определять пациентов, нуждающихся в коррекции ФР. Однако любые терапевтические мероприятия оказываются эффективными только при правильном образе жизни, подразумевающем рациональное питание, достаточный двигательный режим, нормальную массу тела, отказ от вредных привычек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виберс Д. О., Фейгин В., Браун Р. Д. *Руководство по цереброваскулярным заболеваниям*.— М., 1999.
2. Виленский Б. С. *Инсульт: профилактика, диагностика и лечение*.— СПб., 2002.
3. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова.— М., 2008.
4. *Очерки ангионеврологии* / Под ред. З. А. Суслиной.— М., 2005.
5. Семак А. Е., Евстигнеев В. В., Адамович В. И. *Система прогнозирования возникновения мозговых инсультов и их профилактики: Методич. рекомендации*.— Минск, 1999.
6. Семак А. Е., Карнацевич Ю. С., Борисов А. В. // *Мед. новости*.— 2002.— № 1.— С. 3—7.
7. Суслина З. А., Варакин Ю. Я., Верещагин Н. В. *Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики*.— М., 2006.
8. Суслина З. А., Гераскина Л. А., Фоякин А. В. *Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение*.— М., 2006.
9. Суслина З. А., Танащян М. М., Домашенко М. А. *Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины*.— 2-е изд.— М., 2009.
10. Суслина З. А., Фоякин А. В., Гераскина Л. А. и др. *Практическая кардионеврология*.— М., 2010.
11. Табаева Г. Р., Азимова Ю. Э. *Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте: Практич. руководство для врачей*.— М., 2010.
12. Тихомирова О. В., Машкова Н. Т., Маматова Н. Т. и др. // *Артериальная гипертензия*.— 2003.— № 5.— С. 74—79.
13. Adams R. J., Albers G., Alberts M. J., et al. // *Stroke*.— 2008.— Vol. 39.— P. 1647—1652.
14. Chandratheva A., Mehta Z., Geraghty O. C., et al. // *Neurology*.— 2009.— Vol. 72.— P. 1941—1947.
15. Chiave S. // *Circulation*.— 2008.— Vol. 118.— P. 947—954.
16. Spence J. D. // *Nat. Rev. Neurology*.— 2010.— Vol. 6.— P. 477—486.
17. Shai I., Spence J. D., Schwarzfuchs D., et al. // *Circulation*.— 2010.— Vol. 121.— P. 1200—1208.

Поступила 06.02.12.

ORGANIZATION OF ISCHEMIC STROKE PRIMARY PREVENTION

S. A. Likhachev, G. K. Nedzved, A. E. Semak, L. N. Anatskaya, I. A. Gonchar, T. V. Luriae, N. M. Chechik

The cerebral blood circulation acute disorders, ischemic strokes dominating among them, are the major cause of lethality because of cerebrovascular diseases. The primary prevention efficient organization based on determination of risk factors for stroke development and their correction is necessary for reducing the morbidity and lethality rates due to that disease. An algorithm for detecting persons at a higher risk for ischemic stroke beginning from feldsher-midwife stations, country hospitals followed by additional examinations at the district, regional, and republican levels has been developed. Basing on the investigations findings an individual program for the ischemic stroke prevention stipulating the patient's mode of life correction as well is drawn.

Key words: ischemic stroke, risk factors, primary prevention.

Адрес для корреспонденции:

Лихачев Сергей Алексеевич.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии.
220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24; сп. тел. (8-017) 267-16-95.

В. Г. ОБЪЕДКОВ

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

РНПЦ психического здоровья Минздрава
Республики Беларусь

Цель исследования. Эпидемиологическая и экономическая оценка пациентов с шизофренией с точки зрения частоты поступлений и затрат на их лечение.

Материал и методы. Исследованы данные о частоте госпитализаций больных шизофренией и их продолжительности по архивным данным. Дизайн исследований — эпидемиологическое исследование серии случаев.

Результаты. Количество койко-дней редко и часто поступавших в больницу пациентов с шизофренией приблизительно равно. Сверхчасто поступавшие в стационар больные занимают коечный фонд, в 7,5 раза превышающий таковой редко поступавших. Стационарное лечение пациентов с шизофренией в одной больнице обходится в 4 млн долларов США в год. При этом наблюдается резкая непропорциональность в затратах на лечение пациентов с различной частотой госпитализаций.

Заключение. Пациенты с шизофренией отличаются частотой госпитализаций в стационар. Общая стоимость стационарного лечения таких больных — несколько миллионов долларов США (около 4 млн долларов США в РНПЦ психического здоровья) в год. Часть госпитализаций часто поступающих для стационарного лечения имеет венозологи-ческий характер.

Ключевые слова: шизофрения, частота госпитализаций, койко-день, экономические ресурсы.

Шизофрения относится к наиболее сложным научно-теоретическим проблемам практического здравоохранения. Заинтересованность ВОЗ в интенсивных исследованиях в этой области объясняется огромными экономическими затратами и крайне неблагоприятным влиянием данного заболевания на показатели здоровья населения. Заслуживают внимания результаты исследования «стоимости болезни» EPSILON, проведенного в европейских странах. Прямые затраты на лечение шизофрении в Великобритании составляют 1,6%, в Нидерландах и Франции — 2%, в Германии — 1,3% от общего бюджета, выделенного на здравоохранение. Различия в стоимости шизофрении на 1 пациента в Евросоюзе составили от 1444 до 7460 евро. Суммарные прямые и косвенные затраты только для одной Англии на лечение данной болезни оценены в 2,6 млрд евро в год. Затраты в США в 2002 г. составили 62,7 млрд долларов. Из них на прямые затраты здравоохранения пришлось 22,7 млрд долларов США, на амбулаторных больных — 7,0 млрд, на лекарственное обеспечение — 5,0 млрд, на стационарное лечение — 10,8 млрд долларов. Прямые немедицинские затраты составили 9,3 млрд долларов, косвенные затраты — около 50% от суммарных затрат (32,4 млрд долларов), причем самый большой вклад в эти затраты внесла стоимость нереализованного труда в связи с инвалидностью (21, 6 млрд долларов) [2, 7, 10].

Затраты на лечение шизофрении в Российской Федерации эквивалентны 40% бюджета, выделенного на лечение психических заболеваний. При этом больные с шизофренией составляют 15% от общего контингента, охваченного психиатрической помощью. Не менее 90% прямых затрат при этом приходится на наиболее ресурсоемкую больничную службу за счет высокого уровня регоспитализации и длительности больничного лечения. При этом каждая 10-я госпитализация связана с социальными причинами из-за неразвитости внебольничных служб реабилитации и поддержки, 30% госпитализаций клинически не обоснованы и могут быть заменены альтернативными формами внебольничной помощи. Часто госпитализируемые пациенты (около 10% от получающих лечение) обходятся психиатрическим службам в 10 раз дороже; на них приходится 1/3 бюджета всех больных с шизофренией. При этом лекарственное обеспечение составляет до 25% медицинских затрат [2, 5].

В исследовании социальных затрат в связи с шизофренией, курируемом ВОЗ в 1994 г., было показано, что только 10% пациентов «обеспечивают» значительную часть тяжелых экономических и моральных потерь, связанных с болезнью в целом. В основном это стоимость экономических ресурсов для обеспечения работы больниц и домов-интернатов. Из результатов приводимого исследования следует, что экономические прямые издержки вследствие шизофрении в целом составляют от 1,6 до 2,6% от общих затрат на здравоохранение в развитых странах, причем 80% этих затрат обеспечивают только 10% больных «без улучшения состояния». В резюме исследования сделан акцент на парадоксальную ситуацию: экономические ресурсы направлены на тех, кому используемые в здравоохранении методы не помогают или помогают в недостаточной степени. Эксперты ВОЗ подчеркивают, что научные исследования данной субпопуляции больных перспективны для уменьшения экономического бремени в связи с шизофренией в целом. Особенно важны данные исследования среди лиц молодого трудоспособного возраста, низкая эффективность лечения которых наиболее неблагоприятна в плане не прямых затрат в связи с прекращением ими обучения и прерыванием трудоспособности [9].

Целью настоящего исследования явилась эпидемиологическая и экономическая оценка пациентов с шизофренией, проходивших лечение в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья (РНПЦ ПЗ) с точки зрения частоты поступлений, затратности и лучшего понимания причин частых госпитализаций в стационар.

Материал и методы

Исследовали данные литературы о причинах частых поступлений больных с шизофренией в стационар. Сведения о частоте госпитализаций и их продолжительности найдены в архиве РНПЦ ПЗ с помощью программы «Клиника», которую применяют с 2004 г. для систематического учета движения пациентов. Дизайн исследования — эпидемиологическое исследование серии случаев.

Работа выполнена в рамках задания «Обоснование фармакоэкономических мероприятий при оказании медицинской помощи лицам с психическими расстройствами» (договор ОН-16/11 от 18 февраля 2011 г.) по разделу «Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы, направленные на обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь».

Принципы квантификации частоты госпитализаций больных с шизофренией в стационар. В большинстве исследований к группе с частыми госпитализациями относят пациентов с шизофренией, поступающих в стационар не менее 1 раза в год либо не менее 2 раз за 2 года. В реальности существенная часть этих больных госпитализируется значительно чаще — от 2 раз и более за период менее 1 года, то есть повторная госпитализация происходит менее чем через 1 год от предыдущей госпитализации. Именно эту категорию пациентов можно отнести к группе больных со сверхчастыми госпитализациями.

Критерии для квантификации частоты поступлений лиц с шизофренией в стационар выбрали из данных A. Wajid [11].

В соответствии с этими критериями следует различать «этап сверхчастых госпитализаций» (ЭСГ), «сверхчастые госпитализации», «частые госпитализации» и «регоспитализации».

ЭСГ — период болезни от 1 года и более, в течение которого больной госпитализируется в психиатрический стационар от 2 раз и более.

Частые госпитализации — 1 раз в год несколько лет и более.

Повторная госпитализация (регоспитализация) — госпитализация в течение 1 мес после выписки из стационара или сразу за выпиской.

Результаты и обсуждение

С 2006 по 2011 г. в РНПЦ ПЗ госпитализирован 10 351 пациент с шизофренией. Следуя критериям

квантификации частоты поступлений A. Wajid, больных разделили на 3 группы (табл. 1). В группу редко поступавших на стационарное лечение вошли 8668 (83,8%) человек с числом госпитализаций менее 4 за 5 лет, то есть они соответствовали позиции «менее одной госпитализации в год». Среди них однократно поступившими оказались 5350 (51,6%) пациентов. Часто поступавших было 944 (9,1%), сверхчасто поступавших — 735 (7,1%). Число госпитализаций редко поступавших больных сопоставимо с суммарным числом госпитализаций часто и сверхчасто поступавших пациентов (14 323 и 14 220 госпитализаций соответственно).

Основным показателем для расчета затрат является количество занятых койко-дней. Проанализировали соотношение групп больных с соответствующим им количеством занятых за указанное время койко-днями. Оказалось, что число койко-дней редко, часто и сверхчасто поступавших в больницу пациентов с шизофренией приблизительно одинаковое (672 003 и 586 651 койко-день соответственно). Из-за того что численность групп существенно отличалась, количество койко-дней на одного человека в группах сравнения также было разным: сверхчасто поступавшие в стационар занимали коечный фонд, в 7,5 раза превышающий таковой редко поступавших, — 577,9 и 77,5 соответственно. Стоимость 1 койко-дня в РНПЦ ПЗ за 2006—2011 гг. была официально подтверждена справкой из бухгалтерии (табл. 2). В связи с нестабильностью курса белорусского рубля провели перерасчет стоимости койко-дня в условные единицы.

Данные о курсе доллара США получили с помощью специального калькулятора на официальном сайте Национального банка Республики Беларусь (<http://www.nbrb.by/statistics/rates/ratesDaily.asp>). Средняя стоимость одного койко-дня в 2006—2011 гг. составила 19 усл. ед. Провели расчеты для определения стоимости лечения пациентов с шизофренией с разной частотой госпитализаций в стационар.

Таблица 1

Частота госпитализаций пациентов с шизофренией в РНПЦ ПЗ (2006—2011 гг.)

Пациенты	Кол-во пациентов, абс.	Кол-во пациентов, %	Кол-во госпитализаций	Кол-во койко-дней, абс.	Кол-во койко-дней на 1 пациента
Редко поступавшие	8668	83,8	14323	672 003	77,5
Часто поступавшие	944	9,1	3922	161 854	171,4
Сверхчасто поступавшие	735	7,1	10298	424 797	577,9
Всего...	10 347	100	28543	1 258 654	826,8

Таблица 2

Стоимость 1 койко-дня в РНПЦ ПЗ

Год	Стоимость 1 койко-дня, бел. рубли	Курс доллара США	Стоимость койко-дня, усл. ед.
2006	33 768	2145,45	15,7
2007	40 605	2146,10	18,9
2008	47 358	2137,08	22,1
2009	48 797	2790,90	17,5
2010	59 701	2968,65	20,1
2011	89 759	4539,49	19,7

Как видно из данных табл. 3, стационарное лечение больных обходится РНПЦ почти в 4 млн долларов в год. При этом отмечена резкая непропорциональность в затратах на группы с различной частотой госпитализаций в стационар (в 7,5 раза). Возможно, это объясняется тем, что у часто госпитализируемых пациентов заболевание проходит тяжелее и поэтому требуются их более частые госпитализации.

Действительно, у некоторых больных шизофренией, которые часто оказываются в больнице, имеет место злокачественное течение болезни, сочетающееся с резистентностью к проводимой терапии. Однако основными причинами следует считать утрату навыков повседневной жизни, проблемы во взаимоотношениях, дефицит навыков самостоятельного проживания, утрату социальных связей, конфликты в семье, отсутствие документов, жилья и средств к существованию [4]. Такие причинные факторы частых госпитализаций являются венозологическими, то есть прямо не обусловленными текущим болезненным процессом. Кроме обозначенных выше, к венозологическим факторам повторных госпитализаций больных относят алкоголизм. Частые госпитализации при шизофрении, отягощенной алкоголизмом, обусловлены асоциальными поступками в нетрезвом состоянии или в состоянии абстиненции [5]. Еще одна причина частых поступлений — контрпродуктивные отношения с родственниками. В некоторых семьях формируется стереотип семейных отношений, когда родственники не хотят, чтобы пациенты возвращались из больницы. Свой долг перед больными они предпочитают «отдавать» в форме больничных передач. Результаты одного из исследований свидетельствуют, что утрата искренних и доброжелательных семейных отношений является главной причиной повторных поступлений (78,2% случаев). Пациентов с шизофренией «влечет» в стационар потребность в защите и психологически предсказуемая, прогнозируемая ими и психологически понятная обстановка. Для части таких больных поступление в стационар является своеобразным поведенческим стереотипом, сформировавшимся в результате недостатка коммуникативных связей, полноты общения и возможностью в связи с этим самостоятельно организовать свой досуг [3]. Определенная часть больных стремится к частым госпитализациям в силу наступивших в результате болезни личностных изменений в форме психопатизации с нажитыми личностными деформациями ипохондрического характера. Из частых госпитализаций они извлекают определен-

ную выгоду: определение группы инвалидности и назначение пенсии [1, 6].

Частые госпитализации в стационар причинно связаны со многими факторами, большинство из которых не имеют медицинских показаний. Собственные и данные литературы свидетельствуют об исключительно высокой стоимости пребывания таких пациентов в стационаре. Здесь просматривается очевидное противоречие, поскольку существующая в Республике Беларусь система оказания стационарной психиатрической помощи функционирует в рамках узко медицинской модели и ориентирована исключительно на назначение лекарственной терапии. В итоге небольшая, но очень дорогостоящая часть (выше показано, что речь идет о миллионах долларов США) больных физически занимают часть коечного фонда на постоянной основе. Как в развитых западных странах в 90-х годах прошлого века, так сейчас и в Российской Федерации такая ситуация требует исправления. В мире предложено несколько моделей для улучшения ситуации. Их внедрение обеспечивает улучшение качества оказываемой медицинской помощи больным с шизофренией с частыми госпитализациями с одновременной экономией ресурсов, выделяемых на здравоохранение.

Огромная цена, которую государство платит за медицинское обеспечение, является непропорциональной небольшому числу пациентов, что диктует необходимость рационального, научно-обоснованного решения данной проблемы. Между тем административно-управленческая служба не всегда готова рассматривать обсуждаемую тему в качестве проблемной. В связи с этим будет уместно упомянуть о теории принятия решений, внедрение которой в практику управления в некоторых государствах привело их к экономическому процветанию, включая состояние здравоохранения. Принятие решений может носить интуитивный характер, быть основанным на суждениях или являться научно обоснованным. Интуитивное решение — это выбор, базирующийся только на основе ощущения того, что он правильный. Решение, исходящее из суждения, — это выбор, обусловленный знаниями и накопленным опытом лица, принимающего решение. Рациональное решение — выбор, основанный на объективном аналитическом процессе, использовании логических или математических подходов для объективного анализа и сравнения возможных альтернатив. Почему так важно исключить интуитивный и основанный на опыте подходы при

Т а б л и ц а 3

Сравнительная статистика стоимости лечения пациентов с шизофренией с разной частотой госпитализаций в РНПЦ ПЗ (в среднем за год)

Пациенты	Кол-во койко-дней, абс. за 6 лет	Кол-во койко-дней, абс. в среднем за 1 год	Стоимость группы/год/усл. ед.	Стоимость одного пациента из группы/год/усл. ед.
Редко поступавшие	672 003	112 000	2 128 000	245,5
Часто поступавшие	161 854	26 976	512 544	542,9
Сверхчасто поступавшие	424 797	70 799	1 345 181	1830
Всего...	1 258 654	209 775	3 985 725	2618,4

обсуждении проблемы частых поступлений в стационар больных с шизофренией? Интуитивно слово «шизофрения» воспринимается психологически негативно. Подсознательно многим из-за этого кажется (слово «кажется» семантически связано с «интуицией»), что больница является естественным местом, домом для такого пациента (что принципиально неверно и аморально). Поэтому и проблемы в частых госпитализациях не усматриваются. Основанный на опыте подход к проблеме частых поступлений в стационар некоторых больных с шизофренией также сопряжен с высоким риском ошибочного экспертного решения. Дело в том, что таких больных мало, поэтому с этим можно мириться. Маловероятно, что опыт любого из администраторов мог бы подсказать, что затраты на содержание нескольких хронических пациентов в отделении редко сопоставимы с несколькими десятками поступающих для стационарного лечения. Вероятность ошибочности суждений велика еще и потому, что клиническая, экономическая, организационно-методическая и статистическая службы в отечественном здравоохранении функционально разделены. Рациональное решение в здравоохранении опирается на клинико-экономический анализ, позволяющий раскрыть внутренние закономерности и скрытые тенденции. Клинико-экономический анализ в настоящее время является важнейшим звеном в системе управления качеством медицинской помощи. Его главная задача — рациональное расходование ресурсов при сохранении высокого качества медицинского обслуживания.

Таким образом, пациенты с шизофренией радикально отличаются друг от друга частотой госпитализаций в стационар. Среди них можно выделить клинико-эпидемиологические группы больных, квантифицированные по частоте госпитализаций на протяжении года.

Общая стоимость стационарного лечения пациентов с шизофренией составляет несколько миллионов долларов США (в РНПЦ ПЗ — около 4 млн долларов) в год. При этом данные экономические затраты крайне непропорционально разделены между группами, квантифицированными по частоте госпитализаций. Стоимость небольшой группы больных с частыми госпитализациями сопоставима со стоимостью лечения редко поступающих в стационар, которых большинство. Непропорциональность стоимости ресурсов для стационарного лечения пациентов с разной частотой госпитализаций является административно-управленческой проблемой, требующей рационального решения. Некоторые госпитализации часто поступающих для стационарного лечения больных с шизофренией имеют венозологический характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аблахатов Ю. И., Коцюбинский А. П., Шейнина Н. С., Мельникова Ю. В. // *Обзорные психиатрии и мед. психологии.*— 2011.— № 3.— С. 21—25.
2. Хейкокс А. *Фармакоэкономика пролонгированного рисперидона: результаты и валидность моделей затратоэффективности.* Отделение фармакологии, университет Ливерпуля.— Великобритания, 2006.
3. Бабушкина Е. И. *Медико-организационные и экономические аспекты оптимизации госпитализации больных шизофренией: Автореф. дис... канд. мед. наук.*— Екатеринбург, 2011.
4. Васильева В. А. // *Социальная и клинич. психиатрия.*— 2006.— Т. 16, № 2.— С. 15—20.
5. Кирьянов Е. М., Ткачев Д. Ю. // *Социальная и клинич. психиатрия.*— 2008.— № 3.— С. 56—60.
6. Павличенко А. В. // *Независимый психиатрич. журн.*— 2009.— № 4.— С. 72—75.
7. Рахимов К. Д., Акимбаева А. М., Зординова К. А., Гуламова Г. М. // *Современные проблемы науки и образования.*— 2010.— № 4.— С. 137—156.
8. *Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава / Под ред. В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича, С. Н. Мосолова, А. Б. Шмуклера.*— М., 2006.
9. Davis L. M., Drummond M. F. // *Br. J. Psychiatr.*— 1994.— Vol. 165 (Suppl. 25).— P. 18—21.
10. Rossler W., Salize H. J., van Os J., Riecher-Rossler A. // *Психиатрия и фармакотерапия.*— 2006.— Т. 11, № 2.— С. 53—57.
11. Wajid A. // *JCPSP.*— 2006.— Vol. 16, № 3.— P. 223—226.

Поступила 14.03.12.

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS MANAGEMENT

V. G. Obiyedkov

Objective. To assess schizophrenic patients epidemiologically and economically considering their hospitalization frequency and expenditures was the objective of the study.

Materials and methods. The archive data concerning schizophrenic patient hospitalization frequency and duration were studied. The study was designed for studying epidemiologically sets of cases.

Results. The numbers of patient days for both the hospitalized rarely and the hospitalized often schizophrenic patients were practically similar. The schizophrenic patients hospitalized extremely often occupied hospital beds for 7.5 longer time than those hospitalized rarely. In-hospital management of schizophrenic patients costs one hospital four million USA dollars per year the expenditures being strongly disproportional for groups of patients hospitalized with various frequencies.

Conclusion. Schizophrenic patient hospitalization frequencies differ. The total cost of in-hospital management is several million USA dollars (about four million USA dollars at the RSPC of Psychic Health) per year. A part of schizophrenic patients hospitalizations has an extra-nosological character.

Key words: schizophrenia, hospitalization frequency, patient day, economic resources.

Адрес для корреспонденции:

Объедков Виктор Георгиевич.
Республиканский научно-практический центр
психического здоровья.
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 152; сл. тел. (8-017) 289-80-41.



**А. А. БАЕШКО, Н. Г. ШЕСТАК, С. Н. ТИХОН,
Е. В. КРЫЖОВА, П. В. МАРКАУЦАН, В. Ф. ВАРТАНЯН,
Е. М. ДЕЧКО, К. М. КОВАЛЕВИЧ**

СКЛЕРОТЕРАПИЯ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Белорусский государственный медицинский университет

Склеротерапия является современным, безопасным и эффективным методом лечения варикозной болезни, который приобрел огромную популярность среди флебологов всего мира. В статье рассматриваются история процедуры, используемые агенты, техника и исходы.

Ключевые слова: варикоз, компрессионная склеротерапия, большая подкожная вена, склерозирующие агенты.

Хронические заболевания вен (ХЗВ) — первичная варикозная болезнь, посттромботический синдром, врожденные аномалии развития вен — частая патология, с которой сталкиваются врачи различного профиля. Современные подходы к профилактике и лечению ХЗВ включают рекомендации по изменению стиля жизни, ношению компрессионного трикотажа, приему венотропных препаратов, склеротерапию и хирургическое лечение (стандартная флебэктомия и эндовазальные методы) [2].

В последние годы, особенно при ранних стадиях заболевания, широкое применение получила компрессионная склеротерапия (КС). Этот нехирургический метод лечения варикозной болезни позволяет в амбулаторных условиях добиться превосходного косметического и лечебного результатов. Свое название он получил от сочетания фармакологического воздействия на стенку вены с компрессионной терапией. В основе метода — облитерация вены после введения в ее просвет химического вещества, вызывающего некроз эндотелия сосуда с последующим эндофиброзом. В результате устраняется венозный рефлюкс, а вена превращается в фиброзный тяж.

Исторически и методологически принято выделять три школы склеротерапии: французскую, основоположниками которой считаются J. Sicard (1920) и R. Tougnay (1931), швейцарскую — K. Sigg (1952) и ирландскую, или английскую, — G. Fegan (1963). Они отличаются, прежде всего, техникой проведения процедуры, в частности, положением больного во время пункции вены и инъекции препарата (лежа или стоя), последовательностью введения склерозанта в расширенную вену (от дистальных отделов конечности к проксимальным или наоборот), а также продолжительностью компрессионной терапии [17].

Спектр применения КС достаточно широк — от лечения расширения внутрикожных вен, телеангиэктазий до устранения трансформации стволов большой и малой подкожных вен (БПВ и МПВ) и их притоков разного калибра.

Препараты, используемые для склерооблитерации вен, называют склерозантами. Официальной датой внедрения в клиническую практику первого такого вещества признаны 1853 и 1855 гг., когда С. Pravaz и С. Chassaignas впервые описали случаи успешной облитерации расширенных вен инъекциями раствора железа полуторахлористого [цит. по 2].

Активный поиск и разработка средств, которые можно было бы безопасно вводить в вену для достижения ее облитерации, начался вскоре после окончания Первой мировой войны. В 1926 г. немецкий хирург P. Linser предложил использовать в качестве повреждающего агента для варикозных вен 20% раствор натрия хлористого, дополнив процедуру лечения компрессионным биндажом. Применение последнего позволяло, по его мнению, добиться более надежного результата в лечении. Это дало основание в последующем считать P. Linser «прародителем» современной КС.

Во Франции J. Sicard (1919), считающийся основоположником нисходящей методики склеротерапии, широко использовал для этой цели сначала соду, а затем 40% раствор натрия салицилата (в дальнейшем оба препарата были исключены из-за токсичности и осложнений). С его именем связывают также введение в медицинскую литературу терминов «склерозант» и «пункционное склерозирующее лечение», использующихся и по сей день.

В 1920—1950 гг. в клиническую практику инъекционной терапии варикозных вен в разных странах были внедрены такие новые по тем временам средства, как моноэтаноламина олеат, натрия морруат, или варикоцид, глицерин, натрия тетрадецилсульфат [16].

Позже (1940—1970) получены и начали использоваться на практике другие средства, в частности, полийодид йода, или вариглобин, склеродекс (смесь 25 % глюкозы и 10 % NaCl), глицерина хромат, полидоканол. Широкое применение из них, особенно в странах Европы, находит последний. Сегодня он выпускается под названием «Этоксисклерол» (международное название «Lauromacrogol 400») [17].

По механизму действия склерозанты классифицируют на осмотические растворы (20% NaCl, 66% раствор глюкозы, 40% натрия салицилат), которые вызывают дегидратацию эндотелиоцитов, что приводит к их гибели; детергенты (натрия тетрадецилсульфат, натрия морруат, полидоканол, этаноламина олеат) — соли жирных кислот или жирных спиртов, вызывающие быструю и выраженную гидратацию (мацерацию); коррозивные средства (растворы йода, глицерина хромат, спирт), действующие на эндотелий путем денатурации белков и разрушения межклеточного матрикса.

Сегодня детергенты — единственная группа склеропрепаратов, используемых в пенной склеротерапии вен.

Склерозанты осмотического (20% NaCl, склеродекс) и коррозивного действия, широко применявшие-

ся в конце прошлого столетия, в настоящее время из-за высокой частоты побочных реакций и осложнений практически не используются.

По степени повреждающего действия на сосудистую стенку все склерозанты разделяют на три группы: препараты с высокой (йодсодержащие вещества, натрия тетрадецилсульфат), средней (полидоканол, натрия салицилат) и низкой (глицерина хромат) активностью.

В зависимости от инъекционной формы склеропрепарата, вводимого в вену, различают классическую, или жидкостную (ликвидную), и пенную виды склеротерапии. По тому как осуществляется контроль за пункцией вены и введением препарата — визуально либо с помощью ультразвукового оборудования, выделяют обычную склеротерапию (склерооблитерация телеангиэктазий, ретикулярных и варикозных вен) и экосклеротерапию (склерооблитерация стволов БПВ и МПВ и их притоков, либо перфорантных вен).

Классическая склеротерапия имеет ряд недостатков, основной из которых — выполнение процедуры фактически вслепую. Кроме того, в связи с уменьшением концентрации препарата из-за разбавления его в токе крови эффективность процедуры снижается. Значительную сложность представляет склерозирование проксимальных участков БПВ и МПВ, особенно сафено-фemorального и сафено-поплитеального соустьев — основных точек ретроградного сброса. Помимо этого существует опасность попадания препарата в глубокую венозную систему с развитием тромбоза магистральных вен.

Одним из самых значительных достижений, можно сказать, революцией во флебологии и, в частности, в инъекционном лечении различных форм варикоза, стала разработка и внедрение в клиническую практику пенной склеротерапии. В сравнении с классической или ликвидной она более проста по технике выполнения, эффективнее, является прогнозируемой, более патогенетически обоснована с научной точки зрения, менее опасна (реже встречаются побочные эффекты и осложнения) [4].

Благодаря более высокой в сравнении с классической методикой эффективности метода и меньшего числа сеансов лечения, возрос в целом и престиж самой склеротерапии.

Использование пенной формы склеропрепарата в сочетании с ультразвуковым контролем позволило перевести метод склеротерапии из категории «слепых», не контролируемых, в группу инновационных — теле-(эхо) управляемых.

Термин «foam-form» дословно переводится с английского как пенная форма, а в сочетании со словом «склеротерапия» означает применение для облитерации вен мелкодисперсной пены, получаемой путем смешивания газа (O_2 , CO_2 , воздух) с раствором склеропрепарата [17]. Пена, состоящая из большого количества пузырьков газа, стенкой которых является склеропрепарат, вытесняет кровь из сосуда, обеспечивая тем самым реализацию эффекта пустой вены. Сохраняясь в просвете вены до распада пузырьков, она действует повреждающе на стенку вены гораздо дольше, чем склерозант в нативной форме, который, разбавляясь в потоке крови, быстро теряет свою первоначальную активность. Спустя 1—2 ч пена разрушается на более мелкие фрагменты и попадает в малый круг кровообращения.

Однако главное отличие действия пены заключается в выраженном и стойком спазме сосуда, который она заполняет. Как показывают результаты УЗ-исследования, диаметр сосуда может уменьшиться с 15 мм до 3 мм, то есть в 5 раз. Именно вазоспазм способствует развитию в вене не классического тромбофлебита (красный тромб), а склерофлебита.

Следует отметить, что из более чем 20 коммерческих препаратов, применяющихся для облитерации вен, в настоящее время наиболее широкое применение в клинической практике находят «Этоксисклерол» (Aethoxysclerol; Kreusler Pharma, Wiesbaden, Германия) — препарат на основе многоатомного спирта полидоканаола, и «Фибровейн» (Fibrovein:STD Pharmaceuticals, Hereford, Англия) — синтетическая соль натрия тетрадецилсульфата. Это связано не только с низкой частотой развития осложнений (табл. 1), но и с их особыми свойствами, присущими поверхностноактивным веществам — сурфактантам, — образовывать с газами, в частности с воздухом, эмульсионную среду, что позволяет использовать их в пенной склеротерапии [17].

В случаях аллергии к этоксисклеролу в странах Западной Европы, Австралии и США применяют другие препараты: полийодид йода (варикоцид) и гипертонический раствор натрия.

Как следует из табл. 1, только полидоканол оказывает выраженный местноанестезирующий эффект. Это связано с механизмом действия препарата: он снижает возбудимость чувствительных рецепторов и прерывает обратную связь по нервным волокнам. Поэтому введение склерозанта может сопровождаться лишь небольшим чувством жжения.

Таблица 1

Основные побочные эффекты и осложнения склеропрепаратов

Препарат	Боль при введении	Аллергические реакции	Гиперпигментация кожи	Некроз кожи
Натрия морруат	+	++	++	+++
Натрия тетрадецилсульфат	+	+	++	++
Этаноламина олеат	++	++	+	++
Полидоканол	0	+	+	+
20% NaCl	+++	0	+	+++
Глицерина хромат	++	+	0	0

Примечание. + — минимальная, ++ — средняя, +++ — значительная степень.

Склеропену как лекарственную субстанцию отличают от нативного раствора препарата следующие качества: компактность, высокая биодоступность (эффективность), определяемая таким качеством, как адгезивность (способность пузырьков связываться с внутренним слоем стенки вены), стабильность или большая продолжительность действия, эхопозитивность.

Хотя с момента разработки новой техники склеротерапии (1939) [12] предложено несколько методов получения пены [17], настоящий прорыв связан с именем итальянского врача L. Tessari, предложившего в 2000 г. сравнительно простой, так называемый ремесленнический способ ее приготовления, который применяется в клинической практике до настоящего времени большинством флебологов [15]. Для этого он использовал два пластиковых шприца (один объемом 3 или 2,5 мл, другой — 5 мл), соединенных трехходовым краном. В один шприц (на 1/4 объема) набирал раствор склерозанта, в другой (на 3/4 объема) — воздух (стерильной перевязочной). Осуществляя поочередное и быстрое движение поршней шприцев (вперед — назад), перемещал содержимое из одного шприца в другой, смешивая тем самым воздух со склерозантом. В результате достаточно быстро (в течение 1 мин) образуется мелкодисперсная пена.

В сравнении с жидкостной или классической склеротерапией при выполнении пенной техники используют более низкие концентрации препарата и в меньших объемах. Экспериментальным путем установлено, что если в изолированный и заполненный кровью сегмент вены длиной 10 см ввести 1 мл 3% раствора склерозанта, то концентрация препарата после смешивания его с кровью снижается в 10 раз — до 0,3%. Напротив, при инъекции того же объема 1% склеропены этот показатель практически не изменяется.

Преимущества пенной склеротерапии

- Более полный контакт склерозанта со стенкой вены благодаря отсутствию крови в просвете сосуда.

- Использование препарата более низкой концентрации, обеспечивающего достижение эффекта склерооблитерации, уменьшает вероятность развития осложнений (некроз кожи, пигментация).

- Увеличение (в сравнении с жидким раствором) продолжительности контакта пены со стенкой вены и протяженности склерозируемой зоны — числа и длины вен, заполненных ею, определяемых по эхо-тени.

- Увеличение объема препарата за счет газа позволяет снизить дозу его нативной формы, что снижает стоимость процедуры.

- Возможность УЗ-наблюдения за процессом введения склеропрепарата и его распределением по венозной сети.

Объем и концентрация применяемого для получения пены склерозанта определяются диаметром расширенных вен. В табл. 2 представлены допустимые объемы пены, используемые для склеротерапии различных видов варикоза и телеангиэктазий [6].

Результаты и побочные эффекты пенной склеротерапии в зависимости от концентрации препарата изучены в ряде рандомизированных исследований. Так, в работе P. M. Roeland и соавт., в которой проведено лечение 80 пациентов с первичной несостоятельностью БПВ и аксиальным рефлюксом (использовали 1% полидоканол — в 66,7% случаев и 3% — в 78,9% случаев), установлены клинические различия в эффективности между пеной различной концентрации после 1 года наблюдений (табл. 3) [14]. Дуплексный анализ осуществляли до лечения и в последующие визиты для определения наличия или отсутствия рефлюкса.

Как следует из табл. 3, процент реканализации БПВ через 1 год после лечения (по частоте окклюзий провета) оказался ниже у 3% пены полидоканола. На основании полученных данных авторы рекомендуют использовать препарат этой концентрации для склеротерапии ствола БПВ. Что касается побочных эффектов, то после 1 мес наблюдений частота флебитов

Таблица 2

Концентрация и объем пенной формы этоксисклерола в зависимости от вида вен

Локализация и вид вен	1-й сеанс	2-й сеанс	Объем, см ³
	концентрация, %	концентрация, %	
БПВ	1,5	3	До 8
Притоки БПВ	0,5	1	До 4
МПВ	1,5	3	До 4
Перфорантные вены	1	2	До 2
Вены задней и латеральной поверхности бедра	0,5	1	2
Телеангиэктазии	0,1—0,25	0	До 12

Таблица 3

Непосредственные и отдаленные результаты склеротерапии полидоканолом

Исследуемый параметр	Через 1 мес		Через 1 год	
	1% раствор	3% раствор	1% раствор	3% раствор
Окклюзия провета	86,7%	91,5%	69,5%	80,1%
Косметическое улучшение	40%	52,5%	67,5%	77,5%
Наличие жалоб	6,7%	11,1%	29,7%	25,0%
Тромбофлебит	32,1%	50,0%	—	—
Гиперпигментация кожи	22%	28,2%	8,1%	17,5%

и гиперпигментации кожи была выше при применении 3% препарата по сравнению с 1%. Однако через 1 год в обеих группах анализируемые параметры (косметический эффект, наличие жалоб), за исключением гиперпигментации кожи, практически сравнялись.

Наибольшую сложность представляет собою склеротерапия расширенных стволов БПВ и МПВ и их крупных притоков. В настоящее время склерооблитерация таких вен проводится в условиях УЗ-контроля. Впервые эхофлебосклеротерапия была проведена R. M. Knight и соавт. в 1989 г. [11]. Позже, в 1996 г., A. Kanter и P. Thibault опубликовали результаты 5-летнего использования эхосклерооблитерации некомпетентного сафено-фemorального соустья (СФС) [10]. Препарат вводили в непосредственной близости к месту рефлюкса — на 5—10 см дистальнее СФС. Устранение рефлюкса и расширения БПВ было достигнуто более чем в 80% наблюдений.

С целью повышения эффективности лечения и исключения риска внутриартериальной инъекции склерозанта L. Grondin и J. Soriano в 1992 г. внедрили в клиническую практику метод катетерной эхосклеротерапии [7]. Суть его заключалась в том, что с уровня верхней трети бедра пункционно под УЗ-контролем в терминальный отдел БПВ проводят катетер, верхушку которого располагают на расстоянии 6—8 см от соустья. После получения в шприце непальсирующей темной крови вводят склерозант. В дальнейшем точка пункции БПВ была смещена книзу ближе к коленному суставу (граница средней и нижней трети бедра), откуда в просвет вены проводят катетер, кончик которого располагали на расстоянии 2 см от СФС. Элевацией конечности на 30—45° обеспечивали достижение эффекта пустой вены (при пункции вблизи СФС это привело бы к смещению катетера).

Методика склеротерапии под контролем ультразвукового ангиосканирования позволяет визуализировать процесс пункции вены и введения склерозирующего вещества [13]. Сегодня трудно переоценить возможности и значение эхо-контроля в лечении стволовых форм варикозной болезни. Рецидив варикозной болезни после обычной склеротерапии ствола БПВ связан главным образом с неустраненным рефлюксом через СФС, остающимся фактически необлитерированными (склерозант вводится в точке, расположенной на несколько сантиметров ниже соустья).

С внедрением в клиническую практику пенной эхосклеротерапии необходимость подведения препарата к СФС или сафено-поплитеальному соустью (СПС) с помощью катетера либо пункции терминального отдела БПВ или МПВ отпала. Пузырьки склеропены, вытесняя кровь из ствола, достигают терминального отдела БПВ или МПВ спонтанно либо с помощью применения внешней компрессии вены эходатчиком, перемещающим их в проксимальном направлении. Наиболее предпочтительной точкой пункции БПВ признан уровень средней трети бедра (10—20 см от СФС), МПВ — середина голени (5—7 см от СПС). В последующем место пункции смещено в более проксимальном направлении. Согласно рекомендациям II Европейского конгресса флебологов —

максимально ближе к СФС [3]. Хотя, как показывает анализ литературы, эта точка достаточно вариабельна в зависимости от опыта и приверженности конкретного врача. Благодаря эхо-контролю полностью исключается вероятность повреждения артериальных сосудов и нервов.

За неполные полтора десятилетия развития эхосклеротерапии метод, особенно с применением пенной формы склерозанта, стал инновационным в лечении стволовых форм варикозной болезни. Возможность контроля над точками рефлюкса, в особенности над СФС и СПС, делают ее методом выбора в лечении трансформации стволов БПВ и МПВ с вертикальным рефлюксом, альтернативным эндовазальным методам (радиочастотная абляция, лазерная коагуляция) [13].

УЗ-контроль позволил стандартизировать не только параметры процедуры (в частности, точки инъекции, объем пены и др.), но и оценить результаты лечения как непосредственные (по развитию спазма вены и заполнению пеной расширенных вен), так и отдаленные (по отсутствию кровотока и рефлюкса в склерозированной вене).

Поскольку пена гиперэхогенна, то введение ее в вену отчетливо прослеживается на экране монитора. Визуализация пены не только улучшает контроль за динамикой ее продвижения, в том числе и по коммуникантным венам, многочисленным коллатералям, но и повышает безопасность процедуры склерооблитерации (исключается необходимость пункции СФС и СПС — зон близкого расположения артерий: бедренной, подколенной, малой подкожной артерии).

Особенно показан эхо-контроль склеротерапии варикозных вен у тучных больных, а также в случаях рецидива варикозной болезни после флебэктомии либо склеролечения.

Каков же конечный результат пенной склеротерапии? УЗ-контроль течения склерофлебита в разные сроки после склеротерапии позволяет выделить следующие основные конечные варианты воздействия склеропрепарата на стенку вены: фиброз вены, слабый ретроградный кровоток без расширения вены, постоянный рефлюкс в реканализованной вене. Первые 2 варианта можно расценивать как хороший и удовлетворительный результат, последний — как отрицательный.

Как показывают результаты рандомизированных исследований, проведенных в сроки от 8 до 30 сут, полная облитерация вен с устранением рефлюкса регистрируется у 9 (90%) из 10 пациентов [5]. Данные 5-летних наблюдений пенной склеротерапии БПВ свидетельствуют об эффективности метода более чем в 80% наблюдений [8].

Эффективность терапии зависит от диаметра вены. В 2004 г. J. M. Barrett и соавт. опубликовали результаты пенной эхосклеротерапии варикозно расширенных вен с несостоятельностью СФС и СПС, проведенной у 2 групп больных: с диаметром соустья до 10 мм (1-я группа) и больше 10 мм (2-я группа) [1]. Спустя 2 года во 2-й группе отмечены 12% случаев неудачного закрытия соустья, в 1-й — 4%.

C. Hamel-Desnos и соавт. проанализировали результаты сравнительных исследований эффективности пенной и традиционной (ликвидной) склеротерапии 6 рандомизированных клинических исследований, из которых 3 — мультицентровые [9]. Оцениваемым параметром во всех исследованиях было исчезновение патологического рефлюкса или окклюзия вены по данным УЗ-сканирования. Результаты УЗ-исследований показали, что положительный эффект составил 84% для пенной и 76% для жидкостной склерооблитерации независимо от примененного препарата, то есть пенная склерооблитерация признана более эффективной.

Эффективность склерооблитерации подкожных вен в немалой степени зависит от компрессионной терапии, осуществляемой с помощью эластичных бинтов высокой растяжимости и/или компрессионных изделий (гольфы, чулки, колготы 2-го компрессионного класса), обеспечивающих сдавливание поверхностных тканей без нарушения кровотока по глубокой венозной системе. Поскольку пузырьки пены распадаются в течение нескольких часов, то необходимости в незамедлительной и поэтапной эластической компрессии (подобной классической склеротерапии) нет. К ней приступают после завершения сеанса склеротерапии.

Если сам факт обязательности применения эластической компрессии не вызывает сомнений, то ее оптимальный срок дискутабелен среди флебологов. Одни, в частности Д. Феган, считают необходимым постоянный, несменяемый эластический бандаж в течение 6—8 нед. Другие, например представители французской флебологической школы, подчеркивают, что столь продолжительная компрессия необязательна, и допускают возможность ее применения лишь в первые 2—4 сут после процедуры [2, 3]. Как показывают результаты контрольных УЗ-исследований, основные изменения в сосуде происходят в первые 7—8 сут после инъекции. В этот промежуток времени варикозная вена либо надежно «закрывается», либо восстанавливает свой просвет.

По общепринятому мнению длительность компрессионной терапии должна определяться калибром склерозируемых вен и выраженностью подкожно-жирового слоя. Склеротерапия крупных вен у тучного больного требует более продолжительного срока компрессии. Продолжительность постоянной (днем и ночью) эластичной компрессии составляет от 2 (при микросклеротерапии сосудистых звездочек) до 10 сут (при склерозировании вен диаметром 5—6 мм и более).

По завершении курса пункционной флебосклерооблитерации пациенту рекомендуется ношение эластичных трубчатых изделий (гольфы, чулки, колготы) 2-го компрессионного класса сроком на 1 мес [3].

Таким образом, можно сказать, что развитие инъекционного метода лечения варикозной болезни шло по пути поиска безопасных препаратов и совершенствования техники склерооблитерации, апофеозом которой стала патогенетически обоснованная методика «пустой» вены, которая реализуется сегодня в инновационном способе пенной склеро- и эхосклеротерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barret J. M., Bruce A., Ockelford A., Goldman M. // *Dermatol. Surg.*— 2004.— Vol. 30.— P. 1386—1390.
2. *The vein book* // Ed. J. J. Bergan.— Burlington, 2007.
3. Breu F. X., Guggenbichler S., Wollmann J. C. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany // *Vasa.*— 2008.— Vol. 37 (Suppl. 71).— P. 1.
4. Cavezzi A. // *Phlebologie.*— 2003.— Vol. 32, № 4.— P. A34—A35.
5. Gillet J. L., Guedes J. M., Guex J. J., et al. // *Phlebologie.*— 2009.— Vol. 24, № 4.— P. 131—138.
6. Goldman M. P., Bergan J. J. *Sclerotherapy: Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins.* 3rd ed.— St. Louis: Mosby, 2001.— P. 1—6.
7. Grondin L., Soriano J. // *Phlebologie.*— 1992.— Vol. 22.— P. 828—823.
8. Hahn M., Schulz T., Junger M. // *Phlebologie Germany.*— 2008.— Vol. 37.— P. 237—240.
9. Hamel-Desnos C., Allaef F. A. // *Phlebologie.*— 2009.— Vol. 24, № 6.— P. 240—246.
10. Kanter A., Thibault P. // *Dermatol. Surg.*— 1996.— Vol. 22.— P. 648—652.
11. Knight R. M., Vin F., Zygmunt J. A. // *Phlebologie.*— 1989.— Vol. 41.— P. 339—341.
12. McAusland S. // *Med. Press Circular.*— 1939.— Vol. 201.— P. 404—410.
13. Parsi K., Lim A. K. // *Australian New Zealand J. Phlebology.*— 2000.— Vol. 4, № 1.— P. 6—10.
14. Roeland P. M., Sebastien J. A., Sommer A. // *Dermatol. Surg.*— 2007.— Vol. 33.— P. 276—281.
15. Tessari L. // *Phlebologie.*— 2000.— Vol. 32.— P. 129—133.
16. Tournay P. R. // *Soc. Fran. Phlebol.*— 1966.— Vol. 19.— P. 235.
17. Woolman J. *History of sclerosants foams: persons, techniques, patents and medical improvements.* In: Bergan J. Van Le Chang, eds. *Foam sclerotherapy: A Textbook.* London: Royal Society of Medicine Press, 2008.

Поступила 05.09.11.

SCLEROTHERAPY FOR CHRONIC VARICOSE DISEASES

A. A. Bayeshko, N. G. Shestak, S. N. Tikhon, E. V. Kryzhova, P. V. Markautsan, V. F. Vartanyan, E. M. Detchko, K. M. Kovalevitch

Sclerotherapy is a modern, safe and effective method for managing varicose disease having become very popular among phlebologists worldwide. This article reviews the history of the procedure, the agents used, the technique, and the outcomes.

Key words: varicose, compression sclerotherapy, great saphenous vein, sclerosing agents.

Адрес для корреспонденции:

Баешко Александр Александрович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 297-69-31.

А. В. СУКАЛО, Т. А. ПИСКУН

ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет

В последние годы увеличивается частота заболеваний почек у детей, в том числе дисметаболической нефропатией, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с ухудшением экологической ситуации. В связи с этим проблема ранней диагностики, назначение адекватной диеты и медикаментозной терапии является актуальной.

В статье рассматривается этиология, патогенез, а также критерии диагностики дисметаболических нефропатий у детей. Уделено внимание клиническим проявлениям этой патологии и основным принципам лечения и профилактики.

Ключевые слова: дисметаболическая нефропатия, кристаллурия, оксалурия, уратурия, фосфатурия, дети.

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что в экологически загрязненных регионах распространенность патологии органов мочевой системы составила 187 на 1000 детей. Одновременно с этим отмечалось и увеличение частоты нефропатий в экологически чистых регионах — до 60 на 1000 в детской популяции. По мнению М. С. Игнатовой и Н. А. Коровиной, этот факт подчеркивает тенденцию к лучшему выявлению заболеваний почек в последние годы вне зависимости от экологических влияний. В то же время у детей в экологически неблагополучных регионах первые проявления нефропатий обнаруживались уже на первом году жизни, а в их структуре преобладала кристаллурия. Частота различных дисметаболических нефропатий (ДН) у детей неизвестна [1].

ДН — большая группа нефропатий с различной этиологией и патогенезом, развитие которых связано с нарушениями обмена. Патология обмена может привести к изменениям функционального состояния почек или к структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона. Чаще всего под термином «ДН» в педиатрии понимают полигенно наследуемые мультифакториальные нефропатии, в основе которых преимущественно лежит нестабильность клеточных мембран [2, 3]. Такие состояния представлены в табл. 1.

Выделяют эндогенные и экзогенные причины ДН. К эндогенным относят: повышение биосинтеза оксалатов, гиперурикемию, нарушения обмена цистина, фосфатурию, сахарный диабет, нарушения обмена витаминов, ишемические нефропатии, электролитные нарушения, гиперпаратиреоз. Экзогенные причины включают особенности питания, питьевого режима, экотопогены (кадмий, свинец, уран, органические растворители и др.), лекарственные вещества, климатические особенности региона проживания [4, 5].

У здоровых детей с мочой выделяются единичные мелкие кристаллы солей (чаще всего это оксалаты и трипельфосфаты) размером 0,03—0,055 мкм, которые не вызывают повреждения почечной ткани. Считают, что повреждающее действие на органы мочевой системы возможно при наличии кристаллов в осадке мочи более 10 в поле зрения и при их размерах более 12 мкм. В процессе кристаллообразования важную роль играют три принципиальных фактора:

- перенасыщение канальцевой жидкости сверх пределов ее стабильности;
- снижение активности ингибиторов перенасыщения;
- наличие активаторов преципитации.

Для образования кристалла необходимо наличие ионной пары — аниона и катиона (например, ион кальция и ион оксалата). Перенасыщение мочи различными видами ионов в конечном итоге приводит к их преципитации в виде кристаллов и их последующему росту. Огромную роль при этом играет дегидратация мочи, что влечет за собой повышение концентрации ионов в моче даже при их нормальной продукции. Кроме степени насыщения на растворимость ионов влияют ионная сила, способность к комплексообразованию, скорость тока мочи, ее pH [2, 3, 6].

Важным активатором кристаллообразования является инфекция мочевой системы, особенно микроорганизмы, продуцирующие уреазу, способные расщеплять мочевину. Персистирующая кристаллурия может приводить к отложению кристаллов в ткани почки и развитию асептического тубулоинтерстициального воспаления, к их адгезии, что служит основой формирования камня и развития мочекаменной болезни (МКБ).

В педиатрической практике подавляющее большинство кристаллурий и ДН связаны с кальцием — от 70 до 90%, около 85—90% из них — с оксалатами

Таблица 1

Состояния, которые могут сопровождаться накоплением кристаллов солей в почках (МКБ-10)

Рубрика	Код	Нозологическая форма
Болезни почек	N11.9	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный
	N15.8	Другие уточненные тубулоинтерстициальные болезни почек
	N16.3	Тубулоинтерстициальные поражения почек при нарушении обмена веществ
Нарушения обмена веществ, эндокринные заболевания	E74.8	Другие уточненные нарушения обмена. Оксалурия
	E79.0	Гиперурикемия (бессимптомная). Другие нарушения обмена пуринов
	Y83.5	Нарушения обмена кальция. Идиопатическая гиперкальциурия
Отклонения от нормы, которые выявляются при исследовании мочи при отсутствии диагноза	R82, R82.9	Другие неуточненные отклонения, выявленные при исследовании мочи (клетки, кристаллы)

(в виде кальция оксалата), остальные с фосфатами (3—10%) или являются смешанными — оксалатно-(фосфатно)-уратными. Уратная кристаллурия и литиаз составляют около 5% случаев, цистиновая — до 3%. В 5—15% случаев выявляют трипельфосфаты — фосфатные кристаллы, содержащие ион аммония, магний и кальций [2, 3].

В практической педиатрии следует различать следующие понятия: кристаллурия; дисметаболическая нефропатия; тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН); МКБ (рисунок).

Для диагностики мочевого синдрома с кристаллурией показано этапное обследование.

I этап. Анализ мочи на спонтанную кристаллурию с идентификацией кристаллов и кристаллометрией. Выявление кристаллов солей только в общих анализах мочи не является основанием для постановки диагноза ДН, так как кристаллурия у детей часто бывает транзиторной.

II этап. При наличии кристаллурии определение точной экскреции оксалатов, уратов, фосфатов (в норме экскреция оксалатов составляет 10—40 мг/сут или 1 мг/кг/сут, уратов — 0,6—6,0 мкмоль/сут, фосфатов — 0,01—0,04 г/кг/сут).

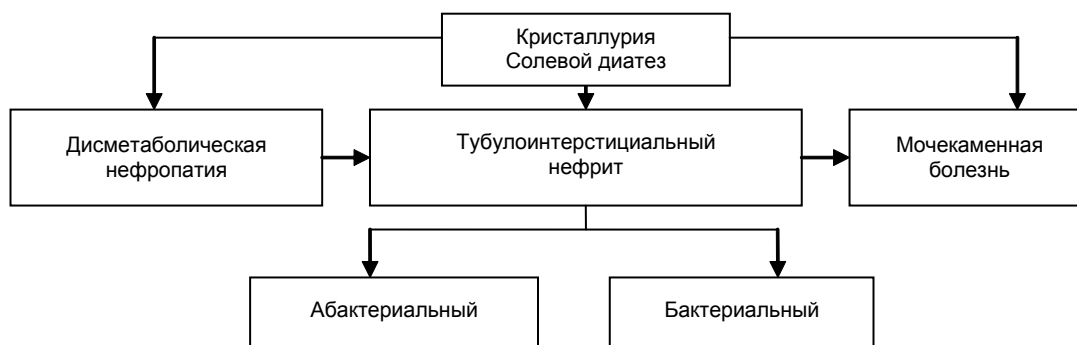
III этап. Биохимическое исследование крови и мочи, определение функции почек (уровень креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации, проба Зимницкого). Следует обратить внимание на показатели функции канальцев (глюкоза, титруемая кислотность, аммиак, pH и др.), что позволяет не только выявить степень повышения экскреции тех или иных веществ, но и оценить условия для кристаллообразования, степень вовлеченности тубулярного аппарата в патологический процесс.

Важно определить способность мочи растворять различные соли. Для этой цели проводится анализ на АКОСМ (антикристаллообразующая способность мочи) к оксалатам кальция, фосфатам кальция и трипельфосфатам, наиболее часто встречающимся при кристаллуриях у детей. АКОСМ при ДН снижена в различной степени за счет повышения концентрации этих солей в растворенном виде и/или нарушения баланса ингибиторов и активаторов [2, 3, 6].

Тест на кальцифилаксию позволяет выявить наличие нарушения клеточного гомеостаза кальция, приводящего к патологической кальцификации клеток и тканей. Тест на перекиси в моче отражает активность процессов перекисного окисления липидов цитомембран. Критерии диагностики кристаллурии представлены в табл. 2 [4].

Бывает весьма сложно провести грань между ДН и ТИН метаболического генеза, так как снижение тубулярных функций почки наступает в достаточно поздней стадии заболевания. Основой диагностики может быть выраженность мочевого синдрома и прежде всего протеинурии и гематурии. Подтверждением развития интерстициального процесса является выявление повышенной экскреции ферментов с мочой и микроальбуминурия. Определение селективности протеинурии позволяет выявить тубулярный тип протеинурии.

Развитие тубулоинтерстициального процесса при ДН может проходить двумя путями. Первый — развитие абактериального воспалительного тубулоинтерстициального процесса за счет воздействия кристаллов кальция оксалата на активизацию системы комплемента по альтернативному пути, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и ак-



Фазы патологического процесса при обменных нефропатиях [2]

Т а б л и ц а 2

Критерии диагностики кристаллурии

Фаза обменных нарушений	Лабораторный анализ мочи
Солевой диатез (доклиническая фаза)	Кристаллурия, снижение АКОСМ, повышенная экскреция с мочой липидов, этаноламина, фосфоэтанолamina без парциального снижения почечных функций
Дисметаболическая нефропатия	Признаки солевого диатеза + мочевого синдрома (минимальная гематурия, протеинурия, абактериальная лейкоцитурия), повышение относительной плотности мочи
Тубулоинтерстициальный нефрит	Выраженная гематурия и протеинурия (тубулярный тип протеинограммы), эозинофилия, неселективная гипераминацидурия, повышение экскреции ферментов с мочой, микроальбуминурия, снижение относительной плотности мочи
Мочекаменная болезнь	Отхождение мелких камней, гематурия (микро-, макрогематурия), лейкоцитурия, повышенная экскреция фосфолипидов с мочой

тивации фактора Хагемана. Вторым путем является развитие бактериального тубулоинтерстициального процесса у больных с ДН [2, 3].

В настоящее время в клинической практике используется классификация ДН, предложенная в 1985 г. Т. М. Твороговой и Ю. Е. Вельтищевым (табл. 3) [7].

Первичные ДН характеризуются прогрессирующим течением с развитием нефролитиаза и исходом в хроническую болезнь почек (табл. 4) [4].

Первичная *гипероксалурия* (оксалоз) включает два редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксиловой кислоты, которые характеризуются рецидивирующим оксалатно-кальциевым нефролитиазом и развитием ХПН. Оксалатно-кальциевые кристаллы откладываются во всех тканях организма, что приводит к оксалозу в возрасте 10—30 лет. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако известны случаи доминантного наследования. Эти формы диагностируют с помощью биохимических методов, их клинические проявления идентичны [2, 3].

Под *уратной* (подагрической) нефропатией понимается прогрессирующее заболевание почек, связанное с несбалансированностью урикоземии и урикозурии, которое проявляется гематурией и/или протеинурией, уратной кристаллурией с формированием ТИН и/или МКБ. Первичная уратная нефропатия возникает при первичном наследственно обусловленном дефекте метаболизма мочевой кислоты (подагра, синдром Леша—Найхана). При всех этих дефектах резко повышена продукция пуриновых оснований, что обус-

ловливает высокий уровень 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в клетках и ускоряет цепь реакций деградации пуринов [2, 3].

Первичная или истинная *фосфатурия* чаще встречается при заболеваниях центральной нервной системы [2, 3].

Под вторичными ДН подразумевают вторичные тубулярные синдромы, сопровождающиеся кристаллуриями. Именно вторичные формы ДН часто встречаются в клинической практике и в соответствии с видом мочевого осадка традиционно обозначаются как гипероксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия, урикозурия, фосфатурия.

Оксалатные нефропатии. Повышение синтеза оксалатов может быть связано:

- с поступлением из кишечника при приеме с пищей оксалогенных продуктов (морковь, шпинат, помидоры, шоколад, кофе);
- с избыточным образованием в организме предшественников оксалатов;
- с дефицитом пиридоксина;
- с отравлением этиленгликолем;
- с операциями на кишечнике (илеостомия).

Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуется в процессе обмена веществ из аминокислот (серин, глицин, оксипролин), частично — из аскорбиновой кислоты. У больных отмечается снижение АКОСМ, что связано с обеднением мочи естественными ингибиторами кристаллообразования: АТФ, пирофосфатами, а также белком уропонтинном, который защищает почку от камнеобразования. В последнее время обсуждается локальное образование оксалатов в почках в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего образуются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли [2, 3].

Основные диагностические критерии оксалатных кристаллурий представлены в табл. 5 [4].

Уратные нефропатии. Термин «мочекислый диатез» был предложен Н. Ф. Филатовым в 1902 г. М. С. Маслов обратил внимание на высокую частоту нервно-психических отклонений у детей с уратным

Таблица 3

Классификация ДН

Генез	Вид солевого осадка	Фаза патологического процесса
Первичные ДН	Оксалатные	Доклиническая (солевой диатез)
Вторичные ДН	Фосфатные Уратные Смешанные	Клиническая Трансформация в интерстициальный нефрит, вторичный пиелонефрит Нефролитиаз (мочекаменная болезнь)

Таблица 4

Этиопатогенез первичных ДН

Вид нефропатии	Первичные (наследственно обусловленные) обменные нефропатии
Оксалурия (экскреция оксалатов более 10—40 мг/сут)	1-й тип: недостаточность фермента глиоксилат-аланиновой аминотрансферазы → ↑ глиоксиловой и щавелевой кислот → ↑ экскреции гликолата, глиоксилата и оксалата кальция с мочой; 2-й тип: недостаточность D-глицератдегидрогеназы → нарушение перехода гидроксипирувата в D-глицерат → ↑ экскреции глиоксилата, оксалата кальция и D-глицериновой кислоты с мочой
Уратурия (экскреция более 0,6—6,0 мкмоль/сут)	Уратная (подагрическая) нефропатия: 1-й тип: ↑ активности пурин-фосфорибозил-пирофосфатсинтетазы → ↑ инозинмонофосфата и мочевой кислоты; 2-й тип: недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы → ↑ аденозина → ↑ инозина → ↑ мочевой кислоты; 3-й тип: недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы → ↑ ксантина → ↑ мочевой кислоты (синдром Леша—Найхана)
Фосфатурия (экскреция более 0,01—0,04 г/кг/сут)	Заболевания центральной нервной системы Дефект проксимальных почечных канальцев и ↑ экскреции фосфата Гиперпаратиреоз

диатезом и назвал его нервно-артритическим [цит. по 2]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных Л. Н. Астаховой, распространенность гиперурикемии у детей составила 16% [8].

Вторичная уратная нефропатия встречается как осложнение других заболеваний при миелопролиферативной болезни, хронической гемолитической анемии, алкоголизме и лекарственной терапии (салуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, циклоспорин А и др.), неблагоприятных эктопатологических воздействиях (свинец, малые дозы радиации и др.).

На кристаллизацию мочевой кислоты влияют рН мочи, ее объем и суточная экскреция мочевой кислоты. Мочевая кислота существует в двух формах: диссоциированной (оксиформа) и недиссоциированной (оксоформа). Оксоформа малорастворима (60—120 мг/л), тогда как оксиформа хорошо растворяется (1580 мг/л при рН 7,0). При кислых значениях рН мочи мочевая кислота находится в оксоформе, при повышении рН растворимость мочевой кислоты резко увеличивается (при изменении рН от 5 до 6 концентрация недиссоциированной формы снижается в 6 раз). В ночное время суток (во время сна) повышается экскреция уратов, снижается количество мочи, а также отсутствует ее подщелачивание, что усугубляет риск выпадения кристаллов уратов [2, 3, 9].

За сутки в организме образуется 570—1000 мг мочевой кислоты, одна треть которой секретируется в кишечник и разрушается там бактериями. Остальные две трети фильтруются в клубочках в виде мононатриевой соли, большая часть которой реабсорбируется и только 6—12% от профильтровавшегося количества экскретируются. В норме клиренс уратов составляет от 3,6 до 7,6 мл/мин, а при подагре в 1,5 раза выше — 5,8—8,7 мл/мин. В канальцах реабсорбируется около 98% профильтровавшихся в первичную мочу уратов [2, 3].

Таким образом, этиологически уратные кристаллурии связаны с повышенным синтезом и увеличен-

ной экскрецией мочевой кислоты, обусловленными рядом патологических состояний.

Для диагностирования уратной нефропатии используют критерии, представленные в табл. 6 [4].

Фосфатурия. Вторичная фосфатурия нередко наблюдается при нарушениях кальциевого обмена и сопровождается гиперкальциурией. Частота фосфатурических кристаллурий в общей структуре ДН составляет 5—15%.

Этиологически фосфатурические кристаллурии могут быть связаны с нарушениями кальциевого обмена; нарушениями метаболизма витамина D; тубулопатиями; заболеваниями ЦНС; патологией паращитовидных желез; врожденными аномалиями развития ОМС; вегетарианским питанием; инфекциями мочевой системы.

Концентрация фосфатов в сыворотке крови поддерживается на уровне 1,12—1,45 ммоль/л, но за сутки может варьировать до 50%. Фосфаты во внеклеточной жидкости находятся в основном в неорганической форме. В сыворотке крови они существуют в основном в виде свободных ионов и только менее 15% связаны с белком. Около 85% фосфатов находится в скелете, остальные — в форме органических фосфатных соединений.

Из обычной диеты за сутки в организм поступает 1 г фосфора, 70% которого всасывается в тонком кишечнике. В клубочках подвергается ультрафильтрации до 80% фосфатов плазмы (95—98% несвязанного, около 7 г), значительная часть их реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах (60—70%) и значительно меньше — в петле Генле и дистальных отделах нефрона (до 10—20%). Паратгормон подавляет процессы реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, что сочетается со снижением реабсорбции бикарбонатов и натрия [2, 3].

При первичном гиперпаратиреозидизме высокий уровень паратгормона приводит к выраженному сни-

Таблица 5

Критерии диагностики оксалатной кристаллурии

Наследственный анамнез	Патология органов мочевыделительной системы у родственников (нефрит, гематурия, дизурия, МКБ), хронические воспалительные заболевания пищеварительной системы (гастрит, холецистит, желчнокаменная болезнь), обменные нарушения (ожирение, подагра, метаболический синдром)
Фоновая патология	Патология мочевыделительной системы (врожденные аномалии развития, нейрогенные дисфункции, воспалительные заболевания). Патология желудочно-кишечного и билиарного тракта (функциональные и органические расстройства). Аллергические и псевдоаллергические реакции (чаще кожные проявления аллергии). Патология эндокринной системы и признаки вегетососудистой дисфункции
Болевой синдром	Абдоминальный рецидивирующий — нелокализованный (у детей младшего возраста), локализованный и по типу колики (чаще у детей старшего возраста)
Дизурический синдром	Учащенное и болезненное мочеиспускание (интенсивность пропорциональна выраженности кристаллурии), снижение суточного диуреза
Лабораторно-инструментальные критерии	Общий анализ мочи: снижение объема порции, помутнение с выпадением при стоянии осадка серо-желтого цвета, реакция мочи 5,0—7,0, относительная плотность 1028—1030 и более, микропротеинурия, гематурия, кристаллы оксалата кальция в виде почтовых конвертов, не преломляющих свет, размером не менее 10 мкм. Биохимический анализ мочи: суточная экскреция оксалатов более 20 мг/сут (у детей до 14 лет) или менее 0,5 ммоль/м ² /сут. Снижение АКОСМ к оксалатам кальция, положительный тест на перекиси и кальцифилаксию, повышенное количество фосфолипидов, этаноламина, увеличение кальций/креатининового индекса. Бактериологический анализ: снижение уровня или отсутствие <i>Oxalobacter formigenes</i> в кишечнике. УЗИ: очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы, возможно уплотнение стенок лоханок

Таблица 6

Критерии диагностики уратных нефропатий

Наследственный анамнез	Патология органов мочевыделительной системы у родственников (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, дизурия, МКБ), хронические воспалительные заболевания пищеварительной системы (гастрит, холецистит, желчнокаменная болезнь), артропатии, обменные нарушения (сахарный диабет, ожирение, подагра, метаболический синдром)
Фоновые состояния	Ацетонемические состояния; аллергические и псевдоаллергические реакции; врожденные аномалии развития органов мочевыделительной системы; поражения суставов (редко); вариабельность артериального давления; эмоциональная лабильность
Болевой синдром	Беспокойство перед мочеиспусканием и нелокализованные абдоминальные боли у детей младшего возраста. Боли в поясничной области (по типу колики у детей старшего возраста)
Дизурический синдром	Учащенное болезненное (интенсивность пропорциональна выраженности кристаллурии) мочеиспускание, особенно в жаркое время года, когда на фоне снижения диуреза повышается экскреция солевых кристаллов, снижение суточного диуреза
Лабораторно-инструментальные критерии	Общий анализ мочи: снижение объема порции, помутнение с выпадением при стоянии осадка кирпичного цвета, реакция мочи 6,0; повышенная относительная плотность 1028—1030 (может достигать 1040), микропротеинурия, гематурия, кристаллы мочевой кислоты бочкообразной формы с двойным лучепреломлением. Биохимический анализ мочи: повышенное содержание мочевой кислоты в крови (гиперурикемия свыше 0,35 ммоль/л) и моче (гиперурикозурия свыше 4 ммоль/л), микроальбуминурия, повышение уровня метаболитов перекисного окисления липидов, увеличение индекса «мочевая кислота/креатинин»

жению реабсорбции фосфатов почками с развитием гипофосфатемии и гиперкальциемии.

Вторичный гиперпаратиреозидизм чаще наблюдается при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при которых нарушается всасывание кальция и фосфора, что вызывает гипокальциемию и гипофосфатемию и вторичное увеличение экскреции паратгормона. Повышенное выделение фосфатов с мочой наблюдается при синдроме Фанкони, непереносимости фруктозы и некоторых других заболеваниях.

Однако наиболее часто причиной фосфатной кристаллурии у детей является хроническая инфекция мочевой системы. Особое значение имеют микроорганизмы с уреазной активностью. Уреаза разлагает мочевины с ощелачиванием мочи, что приводит к перенасыщению мочи фосфатами магния и аммония (струвит). Соединение струвита с углекислым аппаратом в различных количествах приводит к образованию трипельфосфатных кристаллов [2, 3].

Клинические проявления заболевания неспецифичны. На первое место выходят проявления рецидивирующей инфекции мочевой системы.

Критерии диагностики фосфатурической нефропатии представлены в табл. 7. [4].

Основные принципы терапии ДН

Лечение любой ДН можно свести к 4 основным принципам: нормализация образа жизни; правильный питьевой режим; диета; специфические методы терапии.

Прием большого количества жидкости является универсальным способом лечения любой ДН, так как способствует уменьшению концентрации растворимых веществ в моче. Также важно время приема жидкости, особенно в периоды максимальной суточной концентрации мочи, то есть во время сна. Поэтому одной из целей лечения является никтурия, что достигается приемом жидкости перед сном. Предпочтительнее следует отдавать простой или слабощелочной минеральной воде («Смирновская», «Славяновская», «Нафтуса» и т. п.), поскольку длительный прием жидкостей, например, подкисляющих мочу или содержащих углеводы, может вызвать увеличение экскреции кальция. Диета позволяет в значительной степени снизить метаболическую нагрузку на тубулярный аппарат [5].

Принципы диетотерапии при оксалурии представлены в табл. 8.

Таблица 7

Критерии диагностики фосфатурических кристаллурий

Наследственный анамнез	Патология органов мочевыделительной системы у родственников (хронический пиелонефрит, МКБ), хронические воспалительные заболевания пищеварительной системы (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь)
Фоновые состояния	Хроническая инфекция мочевыделительной системы; врожденные аномалии развития органов мочевыделительной системы; хроническая патология желудочно-кишечного тракта
Болевой синдром	Отмечается, как правило, при фосфатно-кальциевой кристаллурии
Лабораторно-инструментальные критерии	Общий анализ мочи: помутнение с выпадением при стоянии осадка молочно-белого цвета, реакция мочи более 7, кристаллы трипельфосфатов в виде призм с двойным лучепреломлением. Биохимический анализ мочи: суточная экскреция фосфатов свыше 2,5—4,0 мкг, снижение АКОСМ к фосфатам и трипельфосфатам, увеличение индекса «фосфор/креатинин». Бактериологический анализ: наличие в моче микроорганизмов с уреазной активностью (<i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>)

Диетические рекомендации при уратной нефропатии направлены на снижение концентрации мочевой кислоты в крови (табл. 9).

При лечении фосфатурии также широко используется диетотерапия (табл. 10).

Специфическая терапия должна быть направлена на предупреждение кристаллообразования, выведение солей, нормализацию обменных и энергетических процессов. Поскольку в большинстве случаев мембранопатия у детей является одним из звеньев патогенеза ДН, следует помнить об антиоксидантной и мембраностабилизирующей терапии.

Показано применение средств, стабилизирующих клеточные мембраны: антиоксидантов, димефосфона, ксидифона, солей калия и магния, повторных курсов витаминов В₆, А, Е.

Витамин В₆ применяют в дозе 1—3 мг/кг/сут в первую половину дня в комбинации с витамином А (1000 ЕД на 1 год жизни в сутки) и витамином Е (1—1,5 мг/кг, но не более 15 мг/сут) курсами по 3 нед в квартал (ограничено у детей в пубертатный период).

С мембраностабилизирующей целью весной и осенью используют 3—4-недельные курсы 15% димефосфона (1 мл на каждые 5 кг веса, 30 мг/кг в 3 приема) или 2% ксидифона (5—10 мг/кг/сут, 0,25—0,5 мл/кг 2% раствора в 3 приема) в течение 2—4 нед. Хорошую

эффективность показал канефрон Н по 1—2 драже (10—50 капель) 1—3 раза в день в течение 3 мес [5, 10, 11].

Лечение нефропатии при нарушении обмена пуринов включает обязательное лечение первичного заболевания. Для терапии заболеваний, обусловленных гиперурикемией, применяют: колхицин, аллопуринол и оротовую кислоту.

Многие авторы рекомендуют длительный непрерывный прием колхицина для профилактики обострений и осложнений гиперурикемии (0,5—2 мг в день от 18 мес до 10 лет). При лечении колхицином возможны осложнения: желудочно-кишечные расстройства (рвота, тошнота, боли в животе и диарея), повышение свертывающей способности крови, изменение функции костного мозга с лейкопенией и тромбоцитопенией, иногда возникает аллопеция, которая исчезает через 3—12 нед после прекращения лечения [2].

Аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы и блокирует переход 6-тиопурина в 6-тиопириновую кислоту, что клинически проявляется уменьшением содержания уратов в крови и моче уже через 24—48 ч после приема, но при этом повышается уровень предшественников уратов (ксантин, гипоксантин) в крови и моче. Суточная доза препарата составляет 200—300 мг в 2—3 приема в течение 6—12 мес. Возможными осложнениями терапии аллопуринолом

Таблица 8

Варианты диетотерапии при оксалурии

Разрешаются	Ограничиваются	Исключаются
Продукты с содержанием оксалатов менее 0,9 г/кг: брюссельская, белокочанная, цветная капуста, абрикосы, бананы, бахчевые, груши, виноград, огурцы, горох. Рекомендуются все виды круп. Периодически — картофелю-капустная диета. Слабощелочные минеральные воды (2 курса в год). Белый хлеб, растительное масло	Продукты с содержанием оксалатов 1—3 г/кг: морковь, зеленая фасоль, цикорий, лук, помидоры, крепкий настой чая, продукты, содержащие кальций; говядина, курица, заливное, печень, треска, смородина, антоновские яблоки, редис	Продукты с содержанием оксалатов более 3 г/кг: какао, шоколад, свекла, шпинат, сельдерей, щавель, ревень, лист петрушки, экстрактивные вещества, бульоны

Таблица 9

Варианты диетотерапии при уратурии

Разрешаются	Ограничиваются	Исключаются
Молочные продукты в первую половину дня. Картофельно-капустная диета. Цветная и белокочанная капуста, крупы (гречневая, овсяная, пшеничная), фрукты. Продукты, богатые магнием (курага, чернослив, морская капуста, пшеничные отруби). Хлеб пшеничный, ржаной из муки грубого помола. Нежирное мясо и рыба 3 раза в неделю по 150 г детям старшего возраста в отварном виде в первую половину дня. Слабощелочные минеральные воды (2 курса в год). Отвар овса, ячменя	Горох, бобы, говядина, курица, кролик, мясо внутренних органов животных, консервы	Крепкий чай, какао, кофе, шоколад, сардины, чечевица, свинина, субпродукты, жирная рыба, мясные и рыбные бульоны

Таблица 10

Варианты диетотерапии при фосфатурии

Разрешаются	Ограничиваются	Исключаются
Продукты с низким содержанием фосфора (до 50 мг в 100 г): масло сливочное и растительное, рис, манная крупа, макароны, мучные блюда во всех видах, некрепкий чай, горох, белокочанная и брюссельская капуста, спаржа, тыква, морковь, огурцы, свекла, морковь, кислые яблоки, брусника, красная смородина, клубника, сливы	Продукты со средним содержанием фосфора (50—200 мг в 100 г): говядина, свинина, колбасы, яйцо, крупа кукурузная, мука 2-го сорта, молоко, сметана, слабощелочные минеральные воды	Продукты с высоким содержанием фосфора (более 200 мг в 100 г): сыр, творог, печень говяжья, мясо куриное, рыба, икра, фасоль, горох, шоколад, крупа овсяная, перловая, гречневая, пшеничная, щелочные минеральные воды

являются повышение уровня ксантина в крови, появление токсического эпидермального некроза, гепатита, аллопеции, лейкопении, тромбоцитопении [2].

При лечении фосфатурии для подкисления мочи применяют: минеральные воды; отвары трав (марена красильная, брусника, петрушка, толокнянка); цистенал, уролесан, метионин, аскорбиновую кислоту (последнюю применяют при отсутствии гиперкальциурии).

У больных с инфекцией мочевой системы используют длительные курсы антибактериальной терапии.

Для снижения фосфатурии, а также при сочетании ее с кальциурией применяют альмагель (фосфалюгель) курсами по 10 дней в месяц. Применяют также препараты, обладающие спазмолитическими, мочегонными, противовоспалительными и бактерицидными свойствами — цистон, канефрон, фитоллизин, олиметин. При вторичной фосфатурии, сочетающейся с гиперкальциурией, проводятся лечебные мероприятия, применяемые при гиперкальциурии: диетотерапия и питьевой режим, мембраностабилизирующие препараты [2, 5].

Диспансерное наблюдение детей с ДН по М. В. Эрману предполагает следующее [12].

Осмотр специалистов: педиатр — 1 раз в 2—3 мес; нефролог — 1 раз в 3—6 мес; стоматолог — 1 раз в год; отоларинголог — 1 раз в год.

Особое внимание при этом обращают на общее состояние, артериальное давление, мочевой синдром. Дополнительные методы обследования: анализы мочи 1 раз в 1—2 мес; количественные пробы (по Нечипоренко или Аддису—Каковскому) — 1 раз в 3—6 мес; биохимическое исследование мочи и АКОСМ — 1 раз в 3 мес; проба Зимницкого — 1 раз в год; УЗИ почек, мочевого пузыря — 1 раз в 6—12 мес.

Основные пути оздоровления включают режим, диету, мембраностабилизирующую и антиоксидантную терапию, реабилитацию в местном санатории, лечение минеральными водами на курортах.

Критериями эффективности диспансеризации являются отсутствие кристаллурии, изменений в моче при биохимическом исследовании и АКОСМ, изменений при УЗИ или их положительная динамика, отсутствие обострений пиелонефрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова М. С., Коровина Н. А. *Диагностика и лечение нефропатий у детей.*— М., 2007.
2. Длин В. В., Османов И. М., Юрьева Э. А., Новиков П. В. *Дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей.*— М., 2005.
3. Юрьева Э. А., Длин В. В. *Диагностический справочник нефролога.*— М., 2005.— С. 43—54, 97.
4. Зубаренко А. В., Стоева Т. В. *Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике // Здоровье ребенка.*— 2009.— № 4 (19).
5. Малкоч А. В., Гаврилова В. А. // *Леч. врач.*— 2006.— № 1.— С. 32—36.
6. Зайцева Е. С., Станкевич З. А., Сукало А. В. *Клиническая диагностика мочевого синдрома у детей.*— Минск, 2005.
7. Творогова Т. М. *Дисметаболические нефропатии у детей (лекция).*— М., 1985.
8. Астахова Л. Н. *Проявления нарушений пуринового обмена у детей и их метаболическая коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— М., 1985.
9. Cameron J. S., Moro F., Simmonds H. A. // *Pediatr. Nephrol.*— 1993.— Vol. 7.— P. 105—118.
10. Сукало А. В., Крохина С. А., Тур Н. И. // *Рецепт.*— 2006.— № 10.— С. 70—73.
11. Шатохина О. В., Османов И. М., Длин В. В. и др. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.*— 2010.— № 1.— С. 55—59.
12. Эрман М. В. *Нефрология детского возраста в схемах и в таблицах.*— СПб., 1997.— С. 182—203, 319—339.

Поступила 06.09.11.

DYSMETABOLIC NEPHROPATHIES IN CHILDREN

A. V. Sukalo, T. A. Piskun

The occurrence of kidney diseases in children including the dysmetabolic nephropathy has been increased for the last years due to the diagnosis quality improvement and to the ecologic situation deterioration. Thus, the problem of earlier diagnosis, the adequate diet and medicinal therapy prescription is urgent. The dysmetabolic nephropathy etiology, pathogenesis and diagnosis criteria for children are being considered in the article. Special attention is attracted to the pathology clinical manifestations and the main management and prevention principles.

Key words: *dysmetabolic nephropathy, crystalluria, oxalaturia, uraturia, phosphaturia, children.*

Адрес для корреспонденции:

Сукало Александр Васильевич.
Белорусский государственный медицинский университет.
220020, г. Минск, ул. Нарочанская, 17; сл. тел. (8-017) 216-90-68.

В. И. НАУМЕНКО

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВОЗРАСТНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ МАКУЛЫ

Белорусский государственный медицинский университет

Статья посвящена различным методам лечения широко распространенной возрастной дегенерации макулы.

Ключевые слова: возрастная дегенерация макулы, хориоидальная неоваскуляризация макулы, сухие и влажные формы, интравитреальное введение препаратов.

Возрастная макулярная дегенерация (желтое пятно сетчатки) — ВМД — представляет собой сложное генетическое заболевание фоторецепторов, пигментного эпителия, мембраны Бруха, хориокапилляров. Влияние наследственных факторов велико (до 71%). На это указывает семейный анамнез поражения глаз у близнецов [1].

Ассоциативные исследования помогли идентифицировать «хромосомные» регионы, в которых высока вероятность генетических вариантов ВМД [2]. Установлено, что риск возникновения этой патологии в «хромосомном» регионе 1q31 связан с фактором компонента H-(CFH)-гена [2, 3].

Полагают, что в проявлении ВМД важную роль играет врожденное состояние иммунной системы [1].

Важным фактором предрасположенности к ВМД является хромосомный локус LOC 387 715/HTRA₁ в области 10q26 хромосомы [4]. Исследователи утверждают, что у носителей подобного локуса в 60 раз выше риск развития изменений желтого пятна.

ВМД — мультифакториальное дегенеративное заболевание нейросенсорной сетчатки, которым страдают в мире 50 млн человек [7]. Прогнозы, составленные на основе современных исследований в Германии, свидетельствуют о том, что к 2020 г. на территории этой страны ВМД будут иметь 4 млн человек [24].

До настоящего времени дискуссионными факторами риска ВМД являются избыточное солнечное воздействие, светлая кожа и цвет радужки [5]. M. St. Adler обследовал 446 человек с ВМД в поздней стадии болезни с наличием хориоидальных неоваскулярных мембран или географической атрофией макулы (283 человека — группа контроля). Обобщив и проанализировав информацию о пациентах, он установил, что не существует зависимости между возникновением ВМД, объемом солнечного воздействия, цветом кожи, волос и глаз. Однако была обнаружена статистически достоверная взаимосвязь между географической атрофией макулы и солнечными ожогами чувствительной кожи.

Общеизвестно, что дегенеративные изменения желтого пятна сетчатки подразделяются на сухие и влажные формы. Влажные формы составляют 10% от всех случаев ВМД [6]. Диагностировать влажные формы помогает флюоресцентная ангиография (ФАГ), которая позволяет определить как классические, так и оккультные и смешанные формы проявления. Для диагностики ВМД обязательно проводят оптическую

когерентную томографию (ОКТ), при которой выявляют неоваскуляризацию и отслойку ретинального пигментного эпителия [6].

Консервативное лечение ВМД. Современное направление в лечении влажных форм ВМД — подавление фактора эндотелиального сосудистого роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), которое возможно до тех пор, пока этот фактор достигает поверхности клеток ретинальных сосудов [6, 12]. Представитель селективных препаратов VEGF-65 — натрия легаптаниб — с конца 2004 г. применяется в США для лечения влажных форм ВМД, в ФРГ с 2006 г. — под названием «Макуген®». Это вещество в концентрации 0,03% интравитреально вводят в глаз, через 6 нед процедуру повторяют. В сравнении с результатами фотодинамической терапии (ФДТ) отмечена хорошая переносимость препарата и незначительное побочное действие, а также улучшение зрения [6].

По поводу интравитреальной техники введения препаратов H. Neimann пишет, что у 25% больных после инъекции наблюдается состояние раздражения глаза [7]. Самым тяжелым осложнением является бактериальный эндофтальмит, который возникает после лечения anti-VEGF препаратами у 0,2% пациентов и в 1,2% случаев после повторных инъекций. После введения такого препарата, как триамцинолон доля осложнений увеличивается на 1,4%. При этом у 35% пролеченных повышается внутриглазное давление и в 35% случаев возникает катаракта.

Редким осложнением являются ятрогенные повреждения хрусталика или сетчатки, которые возникают у 0,07—0,6% случаев. Такое же резюме делают авторы ретроспективного исследования: в двух медицинских центрах Бонна и Мюнстера было выполнено 1067 интравитреальных инъекций авастина и проведен анализ частоты состояния раздражения глаз и эндофтальмита с и без послеоперационного назначения капель антибиотиков [8]. Препарат вводили интравитреально в асептических условиях на стерильном столе, глаза обрабатывали повидон-йодом. Несмотря на одинаковую направленность лечения в обоих центрах, предоперационное обеспечение и послеоперационное назначение антибиотиков, количество легких и тяжелых состояний раздражения глаз не уменьшалось.

Авастин (bevacizumab) используют для лечения хориоидальной неоваскуляризации с отслойкой ретинального эпителия при ВМД в качестве широко обсуждаемого препарата [9—11]. Доказано, что авастин обладает токсическим действием в отношении пролиферации и способности к развитию первичных клеток пигментного эпителия сетчатки при концентрации от 2500 мг/мл. При более низких концентрациях (от 25 мг/мл и 250 мг/мл) он не влияет на этот процесс. M. Kernt и соавт. провели исследование на человеческих клетках первичного пигментного эпителия, человеческих астроцитах зрительного нерва, трабекулах и серопозитивных роговицах [11].

Хориоидальная неоваскуляризация — самая частая причина потери зрения в западных индустриально развитых странах [12]. Ретроспективный анализ

56 глаз (55 пациентов) с суб- и юкстафовеолярной неоваскуляризацией при ВМД показал, что у 60,9% человек одна интравитреальная инъекция авастина (1,0 мл) привела к стабилизации зрения, у 76,8% — потребовалось 2 инъекции, у 84% — 3 инъекции, 16% больных были резистентны к данной терапии [16].

Авастин — не единственный препарат в лечении ВМД. D. Pauleikhoff сообщает о результате ФДТ в одной из клиник Мюнстера с введением вертепорфина в комбинации с люцентисом (gambizumab), который назначали больным через неделю после ФДТ [13]. Лечение подвергались пациенты с классическими либо оккультными формами, получавшие ФДТ с вертепорфином.

Интравитреальное введение 0,5 мл люцентиса выполняли в течение 1 ч после процедуры ФДТ. Сеансы лечения повторяли через 3, 6 и 9 мес. На 3-м, 4-м, 6-м и 9-м месяце проводили ФАГ и ОКТ. Первые результаты 9-месячного открытого мультицентричного исследования показали, что это лечение не дает побочных воспалительных эффектов. Через 1 мес острота зрения повысилась в среднем на 4,5 строчки. Отмечено статистически достоверное уменьшение толщины сетчатки по сравнению с началом лечения.

Патогенез ВМД до конца не ясен [14, 18]. Есть данные о том, что каротиноид лютеин играет высокую антиоксидантную роль. Так как природные механизмы защиты с возрастом недостаточны, это приводит к световому повреждению макулы. Каротиноиды лютеин и зеаксантин являются естественным фильтром для голубого света и потенциальным антиоксидантом. В течение года пациенты принимали лютеин (10 мг), витамины и минералы. После этого наблюдалось статистически достоверное увеличение пигмента в макуле на 40%, повышение зрения на одну строчку, а также улучшение контрастной чувствительности [14]. G. E. Lang подчеркивает, что вышеуказанные препараты задерживают прогрессирование при сухой форме ВМД, отмечается также увеличение толщины макулярного пигмента [14].

ФДТ. В середине 90-х годов прошлого столетия появился метод ФДТ, который оказался успешным только в случае первичных исключительно классических хориоидальных неоваскуляризаций, где лишь у каждого 10-го пациента наблюдали ВМД, при оккультных формах ФДТ была так же эффективна, как и плацебо [6].

Действие ФДТ базируется на фототромбозах, поэтому ее проводили на фоне антикоагулянтной терапии кумарином, а полученный эффект сравнили с эффектом ацетилсалициловой кислоты у 25 пациентов, среди которых 65% имели классический тип неоваскуляризации, у 8% в области желтого пятна обнаружены минимальные мембраны, 27% продемонстрировали оккультный тип ВМД [15, 16]. В 92,3% случаев неоваскуляризация располагалась субфовеолярно, в 7,7% — юкстафовеолярно. Часто наблюдались сопутствующие кровоизлияния. Пациенты в среднем получали 2,1 сеанса ФДТ. Срок наблюдения — 12,7 мес. К концу времени наблюдения 46% больных обнаружили потерю зрения более чем на 3 строчки, у 36% пациентов зрение стабилизирова-

лось до 2 строчек, у 19% — не было улучшения. Достигнут достаточный фототромботический эффект с кумарином: новых кровоизлияний не наблюдалось. Применение ацетилсалициловой кислоты не оказало существенного влияния.

Авторские коллективы ведущих глазных клиник Мюнстера, глазного центра Реклингаузена, Мюльхейма и Эссена поставили целью изучить морфологию новообразованных сосудов в удаленных хирургическим путем мембранах при ВМД после неэффективной ФДТ и выявить причины неудач [17]. Классические хориоидальные мембраны удаляли через 6—28 нед после ФДТ. Иммуногистохимически эти мембраны имели VEYF и окрашивались панэндотелиальным маркером CD 34. Был сделан вывод, что ФДТ не оказала генерального и полноценного влияния на закрытие сосудов внутри новообразованных мембран. Через 6—28 нед после ФДТ в фиброваскулярной ткани при иммуногистохимическом исследовании отмечалась репролиферация в старых сосудах, возникали новые сосудистые разветвления, что свидетельствует о сильной VEYF-экспрессии ретинального пигментного эпителия.

Лазерное лечение ВМД. Метод лазерной коагуляции при ВМД помогает только отдельным пациентам и имеет ограниченный функциональный успех, поэтому было выдвинуто требование хирургической лечебной альтернативы [1].

Хирургическое лечение ВМД. Экстракция субмакулярных мембран сопровождается все влажные и сухие формы ВМД [19, 20]. Риск подобных операций сравним с витрэктомией [7]. В ходе вмешательства придерживаются следующих методик операции [20]:

- экстракция субмакулярной неоваскулярной мембраны;
- макулотранслокация;
- экстракция мембраны с транслокацией аутопигмента радужки;
- экстракция мембраны с гомо/аутоотранслокацией пигментного эпителия.

G. Thumann подчеркивает, что в плане функциональной реабилитации следует стремиться комбинировать экстракцию мембраны с трансплантацией пигментных клеток.

Заслуживает внимание метод хирургического вмешательства, когда сетчатку сделали подвижной в окружности 360° и развернули ее назад возле диска зрительного нерва [21]. С момента описания этой техники операции прошло 18 лет и сегодня появились другие модификации, среди которых макулотранслокация на 360° без ретинотомии [9]. При этой модификации улучшается прогноз, пациенты довольны, несмотря на то, что острота зрения не улучшается, а фиксация взгляда эксцентрична, что означает фокусировку по краю дефекта пигментного эпителия сетчатки.

Удаление субмакулярных мембран не может значительно улучшить центральную остроту зрения, прогноз при ВМД ограничен предоперационной остротой зрения одной строчкой, а появление зрительного комфорта связано с уменьшением метаморфозий [10].

С конца 80-х годов прошлого столетия начали удалять субмакулярные кровоизлияния с помощью витректомии и ретиномии (оптимальный срок — до 2 нед после появления кровоизлияния до формирования плотной фиброзной мембраны и плотных связей ее с сетчаткой) [23].

В настоящее время большинство распространенных методик основаны на способе извлечения субретинальной крови от макулы, предложенном W. Heriat в 1966 г. [1]. Для этого в стекловидное тело вводят газ C_3F_8 в комбинации с 100 μ g t-РА. Пациент лежит лицом вниз для того, чтобы газовый пузырь вошел в контакт с макулой. Через день кровь от макулы изгоняют на периферию сетчатки, вследствие чего центральная скотома превращается в кольцевидную.

Транслокация макулы — хирургический метод, направленный на поддержание макулы с помощью ретинального пигментного эпителия, мембраны Бруха и хориокапилляров. Укладывание макулы на здоровый ретинальный эпителий, мембрану Бруха и хориокапилляры гарантирует регенерацию или, по меньшей мере, стабилизацию фоторецепторов [21]. Для отечественных хирургов описание подобного оперативного вмешательства представляет несомненный интерес.

Проводят отслойку сетчатки с помощью трансклеральной субретинальной инъекции жидкости, затем в окружности 360° выполняют ретиномию, удаляют субретинальную кровь и хориоидальную неоваскуляризацию. Далее осуществляется транслокация ямки желтого пятна на здоровый ареал путем переворота всей поверхности сетчатки вокруг диска зрительного нерва, распрямление ее силиконовым маслом и закрепление сетчатки по краям с помощью лазерной коагуляции. У некоторых пациентов наблюдается функционирование макулы в новых условиях. В одном из случаев после такой операции зрение поднялось от движения руки у лица до 4 строчек. Но хирурги во всем мире принимают подобную технику операции с осторожностью, что продиктовано ее длительностью и сложностью, а также риском тракционных отслоек сетчатки с пролиферацией и экспериментом в хирургии [1].

Сегодня применяют более щадящую технику этой операции, хирурги стали опытнее, что обусловило значительное снижение количества осложнений и уменьшение времени вмешательства (в процентном отношении отслойки сетчатки с пролиферацией снизились с 50 до 25%). В 1998 г. коллектив авторов опубликовал методику ограниченной транслокации макулы с центральной ямкой в макуле 1200 нм (200—2800 нм) [23]. Этот метод также имеет определенные показания: он слабо эффективен при ВМД, особенно если она сопровождается большими изменениями. Метод показан при малых изменениях сетчатки, то

есть самой макулы при миопии и гистоплазмозе. В этих случаях зрение повышается значительно.

Транслокация сетчатки на 360° имеет смысл, если сосудистые аркады с височной стороны достигают ретинальный пигментный эпителий. Это означает, что большие субмакулярные кровоизлияния, превосходящие 9 диаметров диска зрительного нерва, еще подлежат лечению [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Scholl H. P. M. // *Augenheilk.*— 2007.— Bd 28.— S. 359—361.
2. Edwards A. O., Ritter R. III., Abel K. J., et al. // *Science.*— 2005.— Vol. 308.— P. 421—424.
3. Klein R. J. // *Science.*— 2005.— Vol. 308.— P. 385—389.
4. Rivera A., Fischer S. A., Fritsche L. G., et al. // *Hum. Mol. Genet.*— 2005.— Vol. 14.— P. 3227—3236.
5. Adler M. St. // *Kompndium Ophthalmologie.*— 2006.— № 1.— S. 11.
6. Gerske R. // *Ibid.*— S. 20.
7. Heimann H. // *104 Tagung der DOG.*— 2006.— FR. 04.15.
8. Meyer C. H., Mennel S., Eter N., Holz F. G. // *105 DOG-Kongress.*— 2007.— FR. 13.14.
9. Schulze C. // *105 DOG-Kongress.*— 2007.— FR. 13.08.
10. Pogorelow P., Bergua A., Knor H., et al. // *105 DOG-Kongress.*— 2007.— FR. 13.06.
11. Kernt M., Welge-Lussen U., Yu A., et al. // *104 Tagung der DOG.*— 2006.— FR. 04.015.
12. Gelissen F. // *105 DOG-Kongress.*— 2007.— DO 07.07.
13. Pauleikhoff D. // *104 Tagung der DOG.*— 2006.— FR.04.03.
14. Lang G. E. // *104 Tagung der DOG.*— 2006.— FR. 04.10.
15. Effer N. // *103 DOG-Congress, 15th SOE Congress.*— 2005.— 2609-13.12.
16. Henschel A., Spital J., Lommatzsch A. // *103 DOG-Congress, 15th SOE Congress.*— 2005.— 2609-1309.
17. Hermans P., Lommatzsch A., Scharioth G., et al. // *103 DOG Congress, 15th SOE Congress.*— 2005.— 26-09-13/07.
18. Alpete E., Pitz K., Braun C., et al. // *104 Tagung der DOG.*— 2006.— FR. 04.15.
19. Kirchof B. // *Ophthalmochirurgie.*— 2003.— Vol. 15.— P. 273—278.
20. Thumann G. // *Greates Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 2002.— Vol. 240.— P. 695—697.
21. Machemer R., Steinhorst U. H. // *Greates Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*— 1993.— Vol. 231.— P. 635—641.
22. Hudson H. L., Frambach D. A., Loper P. F. // *Br. J. Ophthalmol.*— 1995.— Vol. 79.— P. 417—423.
23. De Juan E. Jr., Loewenstein A., Bressler N. M., Alexander J. // *Am. J. Ophthalmol.*— 1998.— Vol. 125.— P. 635—646.
24. www.pro-retina.de.

Поступила 20.06.11.

CURRENT APPROACHES TO MANAGING AGE DEGENERATION OF MACULA

V. I. Naumenko

The article is devoted to various methods of managing age degeneration of macula widely spread nowadays.

Key words: age degeneration of macula, macula chorioidal neovascularization, dry and moist forms, intravitreal introduction of drugs.

Адрес для корреспонденции:

Науменко Валерия Ивановна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 227-40-47.

И. П. ДАНИЛОВ, В. А. ЗМАЧИНСКИЙ, Д. Г. ЦВИРКО,
Д. В. МАРИНИЧ

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

РНПЦ гематологии и трансфузиологии Минздрава
Республики Беларусь, Белорусская медицинская
академия последипломного образования

Проблема повышения эффективности лечения острого миелобластного лейкоза у взрослых, особенно в возрасте старше 60 лет, стоит перед ведущими гематологами мировых онкогематологических центров. Специалисты видят решение в применении индивидуализированной химиотерапии, выбор которой базируется на определении прогноза заболевания в момент установления диагноза. Авторы статьи считают перспективным применение частично совместимой аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с немиелоаблативным режимом кондиционирования у пациентов этой возрастной группы. Для данного метода характерны меньшая токсичность и связанная с ней низкая летальность, чем таковые при применении интенсивных режимов консолидации.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, лечение.

В клинической практике большинство пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) принадлежат к когорте лиц старшего возраста, в том числе старше 60 лет. Учитывая биологические возрастные особенности, наличие сопутствующих болезней, у врача нередко возникает проблема с проведением интенсивной циторедуктивной терапии. К тому же ОМЛ является гетерогенным заболеванием, результаты лечения существенно зависят от типа генетических мутаций лейкозного клона и сопутствующих возрасту патологий. Большинство цитогенетических прогностических факторов при данной болезни более подробно описаны у молодых людей, у которых ОМЛ развивается как первичное заболевание. У лиц старше 55—60 лет, наоборот, ОМЛ следует рассматривать как довольно частую вторичную болезнь с учетом биологических изменений в системе иммунитета и наличия возрастной лекарственной устойчивости.

Несмотря на неблагоприятный прогноз у большинства пациентов с ОМЛ, тем не менее встречаются группы больных, у которых стандартная химиотерапия приводит к продолжительной ремиссии и увеличивает общую выживаемость. Выявление с помощью цитогенетических и молекулярных исследований прогностически различающихся групп пациентов старше 60 лет является важной задачей для клинициста-гематолога. В случае неблагоприятного прогноза пожилым людям рекомендуется проводить только паллиативную терапию. Лишь небольшой группе пациентов можно рекомендовать радикальное лечение, например, аллогенную трансплантацию костного мозга или применение высокодозной химиотерапии с целью консолидации ремиссии.

Для изучения важности прогностических факторов для отдельных групп больных ОМЛ старше 60 лет немецкие авторы провели обширный анализ данных

из 40 гематологических клиник. С 1996 по 2004 г. обследовано 1916 человек. Разделение на субгруппы осуществляли по Франко-Американо-Британской классификации (были исключены все пациенты с сопутствующими заболеваниями). В итоге оказалось 909 больных в возрасте старше 60 лет. Кроме клинических исследований проводили цитогенетические, определяли наличие мутаций NPM-1 и FLT-3-ITD, а также осуществляли контроль минимальной остаточной болезни с помощью проточной цитометрии для оценки результатов лечения в динамике [2, 4].

В соответствии с протоколом лечения пациенты получали два курса индукционной терапии по схеме «7+3»: цитарабин 100 мг/м²/сутки в течение 7 сут и даунорубин по 45 мг/м² 3 дня. При отсутствии эффекта после первого курса лечения индивидуальную терапию назначали по усмотрению врача. Результаты оценивали после двух курсов индукционной терапии. Согласно протоколам лечения пациентам с полной ремиссией назначали дополнительно курс консолидации: цитарабин по 1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 5 сут и м-амсакрин по 100 мг/м²/сутки в течение 5 сут. Согласие на лечение получали от всех больных в соответствии с Хельсинской декларацией.

Оценка прогноза и результатов лечения. Прогноз заболевания оценивали по генетическим маркерам. Хромосомные аберрации t(8; 21), inv(16) и t(16; 16) рассматривали как прогностически благоприятные, -7, -5, 5q-, 7q-, t(6; 9), inv(3q), t(9; 12) — как неблагоприятные. Остальные хромосомные изменения оценивали как имеющие промежуточную прогностическую значимость. Наличие мутации FLT-3-ITD рассматривали как неблагоприятный, мутации NPM-1 — как благоприятный прогностический фактор [1, 4].

В основу анализа результатов лечения легли цитоморфологические данные. После первого курса индукции оценивали миелограмму (обычно на 15-е сутки от начала лечения). Редукцию числа бластов рассматривали как положительный эффект. Окончательное заключение о достижении клинико-гематологической ремиссии делали после двух курсов индукционной терапии. Для этого определяли число CD34+ клеток (бластов) в общем количестве мононуклеаров.

Клиническая характеристика больных. В исследование включены 909 больных с ОМЛ, средний возраст которых составил 67 лет (от 61 до 87), из них 48,4% — женщины, 51,6% — мужчины. Большинство обследованных (75,8%) имели промежуточный прогностический риск по кариотипу: у 20% — высокий и только у 4,2% пациентов — минимальный. У 72% больных проводили молекулярный анализ мутаций: у 20,7% установлены генетические мутации FLT-3-ITD, у 27,5% — мутации NPM-1. У большинства обследованных (72,5%) наблюдали так называемый дикий тип генетического статуса. У 81% (739) больных определяли экспрессию CD34+ бластными клетками.

Ближайшие и отдаленные результаты проводимой терапии. Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 68 мес (5,7 года). Все 909 больных получили первый курс индукционной

терапии, 111 из них умерли, 175 пациентам второй курс индукционной терапии не проводили из-за токсического действия химиотерапии. Остальным 622 (68%) обследованным был назначен второй курс индукционной терапии, 45% из них проводили строго по протоколу, у 23% протокол лечения пришлось изменить. Во время второго курса индукции умерли 43 больных, 125 человек оказались рефрактерными к лечению. В целом только у 454 (50%) пациентов наступила полная ремиссия, но, к сожалению, кратковременная. Половине этих больных с полной ремиссией была назначена терапия консолидации, в том числе 4 из них проведена трансплантация аллогенного костного мозга.

Пациенты, достигшие полной ремиссии, жили недолго (в пределах 1 года). Только у 82 (9%) обследованных наблюдалась устойчивая ремиссия, которая у одного больного продолжалась 11,2 года. Авторы почему-то не остановились на этом спорадическом случае, который все-таки заслуживал особого внимания. Также не приведены результаты общей выживаемости у 4 пациентов, которым проведена аллогенная трансплантация костного мозга. На основании полученных данных сделан вывод, что решающими прогностическими факторами являются возраст (чем старше пациент, тем хуже прогноз) и исходный уровень бластных клеток в костном мозге, число лейкоцитов и CD34+ клеток (чем они выше, тем хуже прогноз). Характер мутаций в отличие от молодых больных не играл существенной прогностической роли. Можно только выделить форму мутации NPM-1, при которой чаще достигали полной ремиссии. Медиана общей выживаемости у всех 909 больных составила 9,1 мес; 3- и 5-летняя общая выживаемость наблюдалась у 15,9% и 9,7% соответственно. На основании совокупности данных авторы пришли к заключению, что 67% всех обследованных, особенно старше 65 лет, подлежат не программному, а паллиативному лечению. Только у 33% пациентов с положительным ответом на индукционную терапию может быть применена интенсивная консолидационная химиотерапия, а также аллогенная трансплантация костного мозга [6].

Роль аллогенной трансплантации костного мозга. Учитывая неблагоприятный прогноз ОМЛ при использовании стандартных методов лечения у больных старше 60 лет, группа исследователей из Пекинского военного госпиталя провела сравнительный анализ результатов аллогенной трансплантации костного мозга, оценивая ее влияние на достижение полной ремиссии и общую выживаемость пациентов старшего возраста [3]. Они исходили из того факта, что неустойчивая ремиссия и короткие сроки общей выживаемости обусловлены длительной панцитопенией из-за токсического действия высоких доз химиопрепаратов и резистентности лейкоэмических бластов к проводимой терапии. Так, по их данным, индукционная терапия цитарабином и антрациклинами позволяла достигать ремиссии только у 40% больных. Эти ремиссии длились недолго (редко более 12 мес). Эскалация дозы даунорубицина увеличивала число ремиссий, но не влияла на продолжительность

общей выживаемости. Уменьшение дозы цитостатиков для снижения их токсичности или назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) после индукционной терапии с целью укорочения периода нейтропении не оказало существенного влияния на общую выживаемость. Проведение аллогенной трансплантации костного мозга после немиелоаблативной (менее интенсивной) индукционной терапии оказалось более эффективным. Однако такое лечение всегда сопряжено с тяжелым проявлением реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ). Подбор донорских стволовых клеток по системе HLA остается большим препятствием для широкого внедрения в практику данного метода. Поэтому в большинстве случаев аллогенная трансплантация костного мозга осуществляется при неполной совместимости по системе HLA [3, 4, 7].

Многие исследователи установили, что перелитые донорские лимфоциты стимулируют эффект ТПХ и задерживают восстановление лейкопоза после аллогенной трансплантации костного мозга, но в то же время было доказано, что они усиливают реакцию «трансплантат против лейкемии» (ТПЛ) [2, 5]. В связи с этим была предпринята попытка использования Г-КСФ в комплексной терапии ОМЛ у пациентов старшего возраста. Оказалось, что Г-КСФ мобилизует также донорские стволовые клетки на ускорение кроветворения, усиливает эффект ТПЛ и, что очень важно, снижает проявления синдрома ТПХ [3, 6].

Указанные авторы в эксперименте показали, что введение больших доз Г-КСФ животным после угнетения гемопоэза цитарабином стимулирует деление перелитых аллогенных клеток селезенки. Получив обнадеживающие результаты, они использовали Г-КСФ в клинике. Больным ОМЛ (n=30) старше 60 лет после индукционной терапии и достижения ремиссии провели трансплантацию аллогенных периферических гемопоэтических стволовых клеток, полученных методом цитафереза от ближайших родственников (сыновья, дочери или младшие братья и сестры). Подбор костного мозга по системе HLA оказался неполным: имела место совместимость только по 4—5 антигенам из 10 необходимых. Периферические стволовые клетки в дозе $2,9 \cdot 10^9/\text{кг}$ вводили через 36 ч после каждого курса химиотерапии. При снижении количества нейтрофилов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ назначали Г-КСФ. Контрольная группа состояла из 28 больных, которым проводили стандартную химиотерапию без трансплантации костного мозга.

Как видно из сводной таблицы, в которой приведены полученные китайскими авторами данные, использование аллогенных периферических гемопоэтических стволовых клеток в комплексном лечении ОМЛ у лиц старшего возраста существенно улучшает клинические результаты. Это касается не только более частого достижения полной ремиссии и сокращения периода лекарственной нейтропении и тромбоцитопении, но и уменьшения числа инфекционных осложнений. Введение периферических стволовых гемопоэтических клеток сопряжено с введением аллогенных лимфоцитов, которые в умеренной степени усилива-

Результаты лечения больных с ОМЛ старшего возраста

Показатель	Контрольная группа, n=28	Основная группа, n=30	P
Полная ремиссия	12	24	0,006
Химиорезистентная форма	11	3	0,006
Ранняя смерть	4	2	0,7
Инфекционные осложнения после первой индукции	16	8	0,02
Инфекционные осложнения в постремиссионный период	4	5	0,4
Продолжительность нейтропении $>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, сут	12,5	10	0,06
Продолжительность тромбоцитопении $>30 \cdot 10^9/\text{л}$, сут	17	14	0,06

ют проявление реакции ТПХ, но в то же время обладают антилейкемическим эффектом, выступая в качестве киллеров лейкозных клеток.

Таким образом, трансплантация аллогенных стволовых клеток, полученных из периферической крови ближайших родственников, включенная в протоколы лечения больных с ОМЛ старшего возраста, оказывает выраженный клинический эффект. При такой терапии достигается большее число ремиссий, ускоряется восстановление кроветворения после химиотерапии и сокращается число тяжелых инфекционных осложнений. Важным компонентом лечения является своевременное введение Г-КСФ в случаях резкого падения количества нейтрофилов (ниже $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$).

Низкая токсичность данного метода лечения по сравнению с интенсивными режимами консолидации, доказанная клиническая эффективность у пациентов с ОМЛ старше 60 лет делают перспективным его применение в ведущих онкогематологических клиниках республики — РНЦП гематологии и трансфузиологии и РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (Гомель), которые располагают всеми возможностями для проведения интенсивной терапии острых лейкозов, в том числе и у пожилых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frohling S., Schlenk R., Kasser S., et al. // *Blood*.— 2006.— Vol. 108, № 10.— P. 3280—3288.

2. Grimwade D., Walker H., Harrison G., et al. // *Blood*.— 2001.— Vol. 98, № 5.— P. 1312—1320.

3. Mei Guo, Kai-Hun Hu, Chang-Lin Yu, et al. // *Blood*.— 2011.— Vol. 117, № 9.— P. 936—941.

4. Rolling Ch., Thide Ch., Gramatzki M., et al. // *Blood*.— 2010.— Vol. 116, № 6.— P. 971—978.

5. Schaich M., Soucek S., Thide Ch., et al. // *Br. J. Haematol.*— 2005.— Vol. 128, № 3.— P. 324—332.

6. Schlenk R., Dohner K., Kneba M., et al. // *Haematologica*.— 2009.— Vol. 94, № 1.— P. 54—60.

7. Thide Ch., Koch S., Creitzig E., et al. // *Blood*.— 2006.— Vol. 107, № 10.— P. 4011—4020.

Поступила 30.05.11.

ACUTE MYELOBLAST LEUKEMIA IN PERSONS OLDER 60

I. P. Danilov, V. A. Zmatchinsky, D. G. Tsvirko, D. V. Marinich

The problem of improving the adult acute myeloblast leukemia management efficiency, especially when the patient is older 60, concerns leading hematologists of the oncohematological centers of the world. Specialists consider that the problem could be solved by individualized chemotherapy application based on determining the disease prognosis when the disease is being diagnosed. The authors think the partially compatible allogenic transplantation of hemopoietic stem cells combined with non-myeloablative conditioning regime in patients of that age group to be promising. That method is characterized by a smaller toxicity and low lethality as compared with those when the intensive regimes of consolidation are used.

Key words: acute myeloblast leukemia, treatment.

Адрес для корреспонденции:

Данилов Иван Петрович.

Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии.

220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-48-94.

А. Ф. ЛЕМЕШЕВ

АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

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

В мире бронхиальной астмой страдает 4—10% взрослого населения. Квалификация врача — основной фактор контроля над течением этого заболевания. Статья создана на основе «Глобальной инициативы по астме» (GINA) пересмотра 2009 г. и посвящена лечению взрослых лиц. Участковый терапевт — ключевая фигура в терапии этого заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, амбулаторное лечение, ступенчатая терапия астмы, достижение контроля над течением астмы, сотрудничество врача и пациента.

Врачи лечат больных с бронхиальной астмой (БА) около 2500 лет. За это время разработаны десятки лекарственных и немедикаментозных разновидностей терапии (от фитотерапии до гемосорбции и ультрафильтрации крови). Астма всегда ощущалась пациентами как мучительное страдание. Вот небольшая иллюстрация, данная римским философом Сенекой: «Но один недуг словно бы приписан ко мне; не знаю, зачем называть его по-гречески, если к нему вполне подходит слово “удушьё”. Начинается оно сразу, подобно буре, и очень сильно, а примерно через час прекращается. Я прошел через все, что мучит тело и грозит ему опасностью, но ничего тяжелее, по-моему, нет. Почему? Всем остальным, каково бы оно ни было, мы боеем, а тут отдаем душу» [1].

Сенека очень точно выразил чрезвычайную психологическую тяжесть астматических приступов. И все же раньше пациенты от астмы не погибали, даже в случае развития астматического статуса. Рост летальности совпал с появлением ингаляционных адrenomиметиков (изадрин) и применением кортикостероидов системно в конце 50-х годов XX века. Примечательно, что в странах, где очень пристально контролируют использование больными ингаляционных адrenomиметиков, летальность меньше [2].

Студенты иногда задают наивный вопрос: «Так может быть лучше не лечить астму лекарственными препаратами?» Полагаем, что дело не в лечении, а в умении проводить фармакотерапию и заслужить доверие пациента. Помимо того, больные не могут отка-

заться от использования столь привычных для них ингаляционных бронхолитиков. Курильщик может забыть сигареты, но человек с астмой, даже выходя из дома на 10 мин, никогда не забудет ингалятор. У пациентов возникает не только фармакологическая, но и психологическая зависимость от ингаляционных бронхолитиков.

И еще одна особенность лечения. Больные астмой придирчиво оценивают профессионализм врача, медленно привыкают к «своему» доктору, порою не легки в общении, склонны к самостоятельным решениям и самолечению [3].

Для начинающего врача основополагающим документом в лечении астмы является «Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы» [4]. Данное руководство основано на международных рекомендациях «Глобальной инициативы по астме» (GINA) [2]. Первая редакция GINA вышла в 1993 г. и регулярно обновляется. Эти документы следует рассматривать как основные в лечении астмы.

Главным критерием эффективности лечения астмы является контроль течения заболевания.

Терминология

Контроль над течением астмы следует понимать двояко.

1. Идеальный вариант контроля есть достижение ремиссии — отсутствие приступов (проявлений) в течение 2 и более лет.

2. В большинстве случаев ремиссии достичь невозможно. Контроль подразумевает ограничение и стабилизацию клинических проявлений на протяжении длительного времени с минимальным побочным действием лекарств, предотвращение ухудшения функции внешнего дыхания (ФВД) и невысокую стоимость терапии [2].

БА может иметь выраженные клинические проявления и существенно уменьшенный главный параметр выдоха — ОФВ₁. Но адекватное лечение позволяет взять болезнь под полный контроль. Около 15 лет велась дискуссия, как правильнее определять степень тяжести астмы [5]. В последнее время склоняются к мнению, что понятие «контроль» более предпочтительно для выявления степени тяжести, чем клинические проявления. Однако это положение не имеет статуса всеобщего соглашения экспертов и носит рабочий характер [2]. В табл. 1 представлена рабочая схема контроля БА.

Таблица 1

Рабочая схема контроля БА (согласно GINA пересмотра 2009 г.)

Параметр	Уровень контроля		
	контролируемая астма	частично контролируемая астма	неконтролируемая астма
Дневные симптомы	2 раза/нед или реже	Более 2 раз/нед	3 и более признака из раздела частично контролируемой астмы на протяжении любой недели наблюдения
Ограничение активности	Нет	Некоторое	
Ночные симптомы (пробуждение из-за этих симптомов)	Нет	Возможны	
Использование бронхолитиков	2 раза/нед или реже	Более 2 раз/нед	
ОФВ ₁ или ПСВ	Норма	Менее 80% от должных величин	

Обострение астмы — это отсутствие контроля (учащение приступов) в течение любой недели наблюдения за больным.

Основной задачей терапии астмы должен быть длительный контроль над течением болезни, а не тривиальное симптоматическое (бронхолитическое) лечение.

Неблагоприятные прогностические признаки у больных с астмой:

- недостаточный контроль;
- частые обострения на протяжении последнего года;
- развитие астматических статусов;
- курение;
- существенно уменьшенный ОФВ₁;
- высокие дозы используемых препаратов.

Главной целью лечения является устранение активности хронического воспаления в бронхах. Это возможно лишь с помощью базисных (контролирующие) препаратов [6].

Лечение

При анализе амбулаторных карт выявлены 3 наиболее частые ошибки в лечении:

- позднее и недостаточное назначение ингаляционных кортикостероидов (ИГКС);
- частое назначение зуфиллина, тогда как следует преимущественно назначать теофиллины длительного действия (теопэк, теотард, теодур и проч.), которые создают более высокие и устойчивые концентрации препарата в крови;
- назначение антигистаминных препаратов, которые даже у лиц с аллергической астмой считаются неэффективными.

Антигистаминные препараты могут оказать влияние на иные проявления аллергии у больных с астмой (крапивница, вазомоторный ринит). Но эта группа препаратов не влияет на бронхиальную проходимость [7].

Отношение к кортикостероидам среди врачей всегда было непростым. Эта настороженность передается пациентам. Иногда стоит только заговорить об использовании кортикостероидов — и пациенты сразу замыкаются. Однако следует заметить, что кортикостероиды, назначенные парентерально, внутрь и ингаляционно, — это совершенно разные подходы. Кортикостероиды, назначенные ингаляционно, не вызывают системных побочных эффектов, в низких и средних дозах безопасны даже для детей.

Существует 4 основных аспекта по лечению БА:

1. Выявление и устранение факторов, которые провоцируют обострения и поддерживают воспаление. Элиминация причинного аллергена является одним из самых эффективных методов лечения. Данным разделом занимаются аллергологи и в настоящей статье эта область не рассматривается.

2. Определение показателей внешнего дыхания (пикфлоуметрия) как главного объективного критерия степени тяжести болезни и эффективности проводимой терапии.

3. Адекватная терапия в рамках ступенчатого подхода.

4. Достижение партнерских отношений между пациентом и врачом.

В зависимости от этапа болезни и состояния пациента терапия подразделяется на 3 разновидности:

- купирование острого удушья (астматических приступов и статуса);
- лечение обострения, направленное на подавление воспаления в бронхах;
- лечение в фазу неустойчивой ремиссии с целью достижения контроля над течением болезни.

После достижения стойкой ремиссии фармакологическое лечение не требуется.

Длительная фармакотерапия астмы в настоящее время строится на 2 принципах. Первый — ступенчатый подход, когда выбор лекарственных средств зависит от уровня контроля или степени тяжести. Второй — раннее использование противовоспалительных (базисных) препаратов. В табл. 2 приведена лекарственная терапия БА амбулаторно.

Противовоспалительные препараты являются базисными (контролирующими) средствами лечения БА.

Базисная терапия. Под базисными средствами следует понимать фармакологические вещества с противовоспалительным патогенетическим действием, которые способны изменять течение болезни. Их следует применять практически каждому больному в течение длительного времени, ежедневно. Возникает следующая аналогия: лица с артериальной гипертензией после достижения целевого уровня АД прекращают прием гипотензивных препаратов, а через 1—2 нед развивается гипертонический криз или ухудшение. У больных с БА нередко происходит нечто подобное, но такая тактика и практика недопустимы.

ИГКС рассматриваются как наиболее эффективные средства базисной терапии. Препараты этой группы должны назначаться, начиная с легкого персистирующего течения болезни. Наиболее приемлемой суточной дозой будесонида считается 400 мкг (или иное средство в эквивалентной дозе). При недостаточной эффективности рациональным считается увеличение дозы, а добавление другого базисного средства. В последнее время вторым базисным препаратом чаще выбирают β_2 -агонист длительного действия. Нередко ИГКС применяют в фиксированной

Таблица 2

Лекарственная терапия БА амбулаторно

Базисное (контролирующее) средство	Бронхолитики (симптоматические препараты)
ИГКС	
Кромоны	Бронхолитики с быстрым эффектом для купирования симптомов: — β_2 -агонисты короткого действия; — М-холинолитики; — теофиллины короткого действия (эуфиллин)
Бронхолитики с длительным действием и некоторым противовоспалительным эффектом:	
— β_2 -агонисты длительного действия; — теофиллины длительного действия	

комбинации с формотеролом или салметеролом. Относительно фиксированных комбинаций следует заметить, что фармацевтические фирмы проводят весьма агрессивную интеллектуальную политику. Они внушают врачам, что комбинация ИГКС с β_2 -агонистом является оптимальным лечением. Это далеко не так. Сначала пациент должен около 3—4 нед получать обычные ИГКС, а приступы купировать бронхолитиками (β_2 -агонисты) короткого действия. Только при недостаточной эффективности ИГКС в качестве базисного средства изолировано следует добавлять формотерол или салметерол [2].

Наиболее часто используют 2 комбинированных препарата: серетид и симбикорт. В состав 1 дозы серетида входит салметерол 25 мкг в дозированном аэрозольном ингаляторе и флутиказон, а также и 50 мкг в аппарате «Мультидиск» и флутиказон. Максимальная допустимая суточная доза салметерола — 100 мкг, то есть максимальная кратность применения серетида составляет 2 вдоха 2 раза — для дозированного ингалятора и 1 вдох 2 раза для приспособления «Мультидиск». Симбикорт содержит формотерол (4,5 мкг) и будесонид. Максимальная суточная доза формотерола составляет 24 мкг, что позволяет делать ингаляции симбикортом до 8 раз в сутки. Это дает последнему преимущество в тех случаях, если необходимо увеличить дозу ИГКС без превышения дозы адrenomиметика. Кроме того, бесспорным преимуществом формотерола является то, что он начинает действовать через 30 мин после ингаляции, а не через 2 ч, как салметерол.

β_2 -агонисты длительного действия не могут применяться изолировано, в виде монотерапии, их противовоспалительный эффект недостаточен. Именно это привело к созданию вышеприведенных фиксированных комбинаций с ИГКС.

Считаем целесообразным повторить, что доза будесонида около 400 мкг/сут считается безопасной для детей и взрослых. ИГКС в малых и средних дозах не обладают системными побочными эффектами, не увеличивают риск бронхолегочных инфекций [6]. Они могут применяться даже при активном туберкулезе легких [8].

Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст) в настоящее время рассматриваются как добавление к ИГКС, но не самостоятельные базисные средства. Эффективность антилейкотриенов, как и кортикостероидов, у больных с БА имеет доказательный уровень А. Но их противовоспалительное действие гораздо слабее. Поэтому изолировано их назначают лишь тем пациентам, которые отказываются от ИГКС [2].

Кромоны (кромогликат, недокромил) в значительной мере утратили свои позиции как базисные средства. Они рекомендуются лишь при астме легкого течения у детей и астме физического усилия.

Теofilлины длительного действия не применяются изолировано. Но даже как дополнение к ИГКС они уступают по эффективности β_2 -агонистам длительного действия. Поэтому их назначают как 4-й базисный препарат (после ИГКС, β_2 -агонистов длительного действия и антилейкотриеновых препаратов). Изредка теofilлины могут назначать как 3-й базисный препарат, когда не используют антилейкотриеновые средства.

Купирование приступа

Для прекращения приступа в большинстве случаев пациенты используют ингаляционные препараты быстрого действия. Скорую помощь вызывают лишь при неэффективности бронхолитиков короткого действия.

Наиболее предпочтительными бронхолитиками короткого действия (симптоматические средства) считаются β_2 -агонисты ингаляционно как для взрослых, так и детей. Оптимальным является ингаляция с помощью домашнего небулайзера, который позволяет создать мелкодисперсную взвесь, которая проникает в бронхиолы [4]. М-холинолитики уступают по силе действия β_2 -адrenomиметикам (агонисты). Однако М-холинолитики имеют преимущества перед β_2 -адrenomиметиками в следующих случаях:

- ваготонический вариант астмы;
- передозировка адrenomиметиков;
- пожилой возраст пациента с астмой;
- нарушения сердечного ритма, повышение АД.

Таблица 3

Базисная терапия БА у детей старше 5 лет и взрослых (согласно GINA пересмотра 2009 г.)

Степень терапии/степень тяжести болезни	Базисная терапия	
	основной препарат	дополнительные или альтернативные средства
1-я/легкое интермиттирующее течение	Базисная терапия не проводится	
2-я/легкое персистирующее течение	Низкие дозы ИГКС	Антилейкотриеновые препараты
3-я/среднетяжелое течение	Низкие/средние дозы ИГКС или комбинация ИГКС с β_2 -агонистом длительного действия (флутиказон+салметерол)	Добавление антилейкотриеновых препаратов и/или теofilлинов пролонгированного действия
4-я/тяжелое течение	Средние/высокие дозы ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия + теofilлин длительного действия и/или антилейкотриеновый препарат.	
5-я/тяжелое течение	Добавление к препаратам 4-й степени глюкокортикоида внутрь в небольшой дозе	

Увеличение доз любых бронхолитиков — признак ухудшения и требует срочного пересмотра лечения.

Рекомендуемые препараты для ступенчатой терапии приведены в табл. 3. Данная таблица применяется для выбора препаратов при обострении, а также для достижения стойкого контроля над течением астмы. Каждая ступень соответствует степени тяжести согласно общепринятой классификации. На любой ступени для быстрого облегчения симптомов применяют β_2 -агонисты короткого действия ингаляционно, но не более 1—2 вдохов 3—4 раза в сутки. Превышение дозы адrenomиметиков (β_2 -агонисты) может повлечь за собой нарушения сердечного ритма вплоть до фатальных аритмий, а также развитие астматического статуса, поскольку продукты метаболизма адrenomиметиков являются адреноблокаторами.

К табл. 3 следует добавить, что базисные средства не применяются лишь на первой ступени. β_2 -агонисты короткого или длительного действия, начиная со 2-й ступени, не рекомендуются без регулярного применения ИГКС. Рекомендации GINA пересмотра 2009 г. по лечению отличаются от пересмотра 2006 г. в первую очередь тем, что введена 5-я ступень лечения. Этим по сути «узаконена» гормонозависимая астма. Дозы ингаляционных кортикостероидов указаны для будесонида. При использовании других ИГКС следует применять справочные таблицы эквивалентных доз. Во время респираторной инфекции следует увеличить дозу базисного средства на 50%. Это является профилактической мерой обострения астмы.

На любой ступени схему лечения пересматривают каждые 3—6 мес. После достижения контроля над течением астмы, в течение 3 мес целесообразна попытка перехода на более низкую ступень. Это означает, что дозу ИГКС следует уменьшить наполовину. Если лечение начато с 4-й ступени, попытку перехода на более низкую ступень можно проводить раньше.

Указанная ступенчатая схема считается ориентировочной. Ступенчатый подход — это общее руководство для выбора наиболее рациональной фармакотерапии. Оптимальным вариантом является составление письменного индивидуального плана для каждого пациента.

Показанием для применения антибиотиков у больных с астмой является: любое ОРЗ, синусит, подозрение на пневмонию; гнойная мокрота (достаточно осмотра плевка); лабораторный воспалительный синдром.

У больных до 55 лет показаны полусинтетические макролиды (klarитромицин, спирамицин и др.). Лицам более старшего возраста назначают «защищенные» пенициллины — амоксиклав, аугментин.

Астматический статус

Астматический статус — это тяжелое удушье, проявление острой вентиляционной дыхательной недостаточности, резистентное к симпатомиметикам и бронхолитикам. Скорость развития статуса может значительно отличаться: от нескольких часов и минут до 1—2 сут [4].

Причинами астматического статуса являются воздействие аллергенов, бронхолегочная инфекция, передозировка адrenomиметиков. Бесконтрольное использование большими β_2 -агонистов ингаляционно с превышением допустимых доз нередко служит одной из причин статуса. Обычно на фоне инфекции или действия триггерных факторов ухудшается течение болезни. Пациенты реагируют на учащение приступов увеличением числа ингаляций адrenomиметика. Продукты метаболизма адrenomиметиков, как уже отмечалось, служат адреноблокаторами. В силу этого превышение терапевтических доз не приносит желанного облегчения дыхания. Больные пытаются «преодолеть барьер» наращиванием дозы β_2 -агониста. Однако на фоне нарушенной проходимости мелких бронхов адrenomиметик не проникает глубоко и не дает отчетливого бронхолитического эффекта. Дальнейшее наращивание дозы адrenomиметика приводит к двум нежелательным эффектам:

- блокаде аднорепторного аппарата бронхов с последующим развитием статуса;
- появлению осложнений со стороны аппарата кровообращения (тахикардия, аритмии, снижение АД, парадоксальный пульс).

Существует 3 стадии астматического статуса:

- неэффективность бронхолитической терапии;
- «немое» легкое;
- прекома и гиперкапническая кома.

Амбулаторная диагностика статуса должна быть проведена очень быстро. Она основывается на клинических критериях:

- пиковая скорость выдоха в пределах 33—50% от лучших значений;
- ЧД 25 в минуту и более;
- ЧСС 110 уд./мин и более;
- тенденция к гипотонии;
- невозможность произнести короткую фразу (3—4 слова) на одном выдохе;
- выраженная работа вспомогательной дыхательной мускулатуры.

Прочие симптомы астматического приступа и статуса сходны: вынужденное положение, потливость, фиксация верхнего плечевого пояса и др.

Догоспитальная помощь больным с астматическим статусом не может купировать это состояние. Ее цель — облегчить состояние пациента и создать необходимый фон для дальнейших мероприятий в стационаре. Необходимость и безопасность для больных со статусом на догоспитальном этапе показаны только для 4 препаратов.

1. М-холинблокаторы по эффективности уступают β_2 -агонистам, но безопасны, особенно при передозировке адrenomиметиков. Показано ингаляционное введение 2—3 доз ипратропиума бромида (атровент) или беродуала (комбинация ипратропиума и фенотерола). Абсолютным показанием для атровента является бронхообструкция, вызванная передозировкой β_2 -адrenomиметиков.

2. Препараты группы теofilлина — внутривенно медленно вводят 10—12 мл 2,4% раствора эуфиллина на физиологическом растворе.

3. Глюкокортикостероиды внутривенно рассматриваются как обязательные средства терапии (астматический статус и обострения астмы). Даже при внутривенном введении их клинический эффект развивается не ранее 6 ч от начала лечения. Вследствие этого вводить кортикостероиды нужно как можно раньше. На догоспитальном этапе вводят 90—120 мг преднизолона внутривенно струйно или иного препарата в эквивалентной дозе.

4. Магния сульфат оказывает хорошее бронходилатирующее действие, особенно у пациентов, рефрактерных к β_2 -агонистам. Показано введение 10 мл 25% раствора магния сульфата внутривенно струйно медленно на физиологическом растворе.

После проведения указанных мер показана экстренная госпитализация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сенека Луций Аней *Нравственные письма к Луцилию; Трагедии* / Пер. с лат. С. Ошерова.— М., 1986.— С. 106—107.
2. Global Initiative For Asthma (GINA). *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Asthma. NHLB/WHO work report.* — Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, 2009.

3. Овчаренко С. И., Смулевич А. Б., Акулова М. Н. // *Атмосфера.*— 2009.— № 1.— С. 26—31.

4. *Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы: Пересмотр 2006 г.*— Минск, 2006.

5. Cockcroft D. W., Swystun V. A. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1996.— Vol. 98.— P. 1016—1018.

6. National Heart, Lung and Blood Institute, *Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma* // <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/Data July 2007>.

7. Chen H., Gould M. K., Blank P. D., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2007.— Vol. 120.— P. 396—402.

8. Bahceciler N. N., Nuhogly Y., Nursoy M. A., et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2000.— Vol. 19.— P. 215—218.

Поступила 25.01.11.

OUT-PATIENT TREATMENT FOR BRONCHIAL ASTHMA

A. F. Lemeshev

About 4—10% of the world adults suffer from bronchial asthma. The physician's qualification is the main factor of the disease course control. The article has been prepared basing on the Global Initiative of Asthma (GINA) in the 2009 edition and is devoted to treating adult patients. The primary care therapist is the key figure in the disease management.

Key words: bronchial asthma, out-patient treatment, step-by-step asthma therapy, achievement of control over the asthma course, cooperation between the physician and the patient.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

(список литературы, поступившей в ГУ РНМБ за I полугодие 2012 г.)

Анализ ответа на базисную противовоспалительную терапию при раннем ревматоидном артрите и возможности дифференцированного подхода к выбору препаратов (результаты трехлетнего наблюдения) / Г. А. Хачкинаев [и др.] // *Лечащий врач.*— 2011.— № 7.— С. 79—82.

Артрит ревматоидный // А. Н. Михайлов. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: Рук. для врачей.— Минск: БелМАПО, 2011.— Гл. 6.— С. 172—192.

Боголюбов В. М. Физиотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом / В. М. Боголюбов, В. Д. Сидоров // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.*— 2012.— № 1.— С. 3—9.

Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите / Е. Ю. Панасюк [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.*— 2011.— № 4.— С. 11—12.

Гайдукова И. З. Стратегия лечения пациентов с ревматоидным артритом, не достигших низкой активности заболевания или ремиссии на фоне монотерапии первым синтетическим болезнью-модифицирующим препаратом / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров // *Лечащий врач.*— 2012.— № 4.— С. 48—52.

Галушко Е. А. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике // *Науч.-практ. ревматология.*— 2011.— № 1.— С. 21—26.

Дыдыкина И. С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение / И. С. Дыдыкина, Л. И. Алексеева // *Науч.-практ. ревматология.*— 2011.— № 5.— С. 13—17.

Каратеев Д. Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперед к ранней диагностике // *Науч.-практ. ревматология.*— 2011.— № 1.— С. 10—15.

Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом / Е. Н. Александрова [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.*— 2012.— № 1.— С. 14—21.

Компания Abbott представила данные о длительном применении препарата Хумира (адалимумаб) при анкилозирующем спондилите и среднетяжелом и тяжелом ревматоидном артрите // *Справочник врача общей практики.*— 2012.— № 3.— С. 41—45.

Кошелева Н. М. Лекарственная терапия больных ревматическими заболеваниями при беременности и лактации / Н. М. Кошелева, Е. Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматология.*— 2011.— № 4.— С. 47—63.

Мартусевич Н. А. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита, ACR/EULAR 2010 года: история вопроса, место и роль в клинической практике / Н. А. Мартусевич, В. А. Сидоренко // *Лечебное дело.*— 2011.— № 3.— С. 21—26.

Подготовила О. С. Гук, библиографический отдел РНМБ

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИВАЛОСА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

На Европейском конгрессе ЕССЕО (Бордо, Франция) 21 марта 2012 г. впервые были представлены результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности **Бивалоса**® (стронция ранелат 2 г в сутки) при лечении остеоартроза. Препарат продемонстрировал эффективность как в улучшении структурных изменений, так и в снижении симптомов гонартроза (использовали точную методику оценки согласно существующим международным стандартам оценки действия структурно-модифицирующих агентов при остеоартрозе).

Потенциальные возможности влияния стронция ранелата на изменение структуры хряща при остеоартрозе показаны в доклинических исследованиях, в которых была доказана эффективность препарата при восстановлении баланса между его формированием и деградацией. Предварительные результаты получены у пациентов с остеоартрозом позвоночника в ходе клинических исследований эффективности **Бивалоса**® при постменопаузальном остеопорозе. Обнадеживающие результаты проведенного субанализа касались как снижения уровня маркеров деградации хряща (СТХ-II) в моче в одном исследовании, так и замедления прогрессирования остеоартроза и уменьшения боли в спине в другом.

Целью международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было оценить эффективность и безопасность применения стронция ранелата при лечении гонартроза у 1371 пациента в течение 3 лет. Первичная конечная точка исследования — радиологическое изменение ширины межсуставной щели медиального тибофemorального участка коленного сустава при действии **Бивалоса**® по сравнению с плацебо. Вторичные конечные точки включали оценку боли, скованности и функции по шкале WOMAC.

Установлена выраженная эффективность стронция ранелата как во влиянии на структуру хряща, так и на симптомы остеоартроза в течение 3 лет. Полученная разница ширины межсуставной щели при приеме **Бивалоса**® в течение 3 лет по сравнению с плацебо была достоверна ($P=0,018$). В группе пациентов, принимающих стронция ранелат, потеря хряща сократилась на 27%. С клинической точки зрения это свидетельствует об уменьшении прогрессирования остеоартроза и отдалении сроков замены сустава. Отмеченный достоверный эффект **Бивалоса**® в отношении структуры хряща сопровождался также улучшением показателей по общей шкале WOMAC и субшкале боли ($P<0,05$). В данном исследовании подтверждена хорошая переносимость и безопасность стронция ранелата при лечении остеоартроза.

Полученные результаты лягут в основу ведения пациентов с остеоартрозом, так как показали достоверное влияние стронция ранелата (**Бивалос**®) на структуру хряща и симптомы заболевания. Таким образом, пациенты и врачи получили надежду предотвратить прогрессирование остеоартроза и отдалить такую дорогую инвазивную процедуру, как замена сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reginster J.-Y., Chapurlat R., Christensen C. L., et al. Structure-modifying effects of strontium ranelate in knee osteoarthritis. — Abstract OC3. Osteoporos Int 2012.
2. Henrotin Y., Labasse A., Zheng S. X., et al. // J. Bone Miner. Res. — 2001. — Vol. 16. — P. 299—308.
3. Alexandersen P., Karsdal M. A., Qvist P., Reginster J. Y., Christiansen C. // Bone. — 2007. — Vol. 40. — P. 218—222.
4. Alexandersen P., Karsdal M. A., Byrjalsen I., Christiansen C. // Climacteric. — 2010. — Vol. 14. P. 236—243.
5. Bruyere O., Delferriere D., Roux C., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67. — P. 335—339.
6. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafeber F. P. // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 2115—2126.
7. Cooper C., Arden N. K. // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — D. 1407.

Информация предоставлена компанией “LES LABORATOIRES SERVIER”



В. И. ДРУЖИНИН, В. Г. КОЗЛОВ, В. П. МАСЛОВ

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА «СЛЕПОГО МЕШКА» ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КИШЕЧНИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет,
Городская клиническая больница
скорой медицинской помощи Минска

Цель исследования. Анализ результатов операций на кишечнике для выработки рациональной тактики интраоперационной профилактики синдрома «слепого мешка».

Материал и методы. Проведен анализ историй болезней 398 пациентов, оперированных по поводу различных заболеваний кишечника.

Результаты. У 17,6% пациентов выполнены шунтирующие операции с анастомозом бок в бок, у 38,4% — сформированы кишечные соустья конец в бок и бок в бок с наличием слепых сегментов кишки. После резекции кишечника созданы анатомические и функциональные предпосылки для развития синдрома «слепого мешка». У 44,0% пациентов был сформирован функционально благоприятный анастомоз конец в конец.

Заключение. Профилактика синдрома «слепого мешка» кишечника должна заключаться в максимальном использовании возможностей создания рационального межкишечного соустья конец в конец с соблюдением принципов кишечного шва.

Ключевые слова: синдром «слепого мешка», межкишечный анастомоз.

Актуальность оценки результатов операций на кишечнике обусловлена значительной частотой заболеваний, требующих хирургической коррекции, высоким уровнем до- и послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности [2, 6, 8, 10—12, 14].

Одним из послеоперационных осложнений является так называемый синдром «слепого мешка», который можно считать ятрогенной патологией. Впервые этот синдром описал White (1890) при выполнении повторных операций по поводу кишечного кровотечения и перитонита. Автор обнаружил язвы слепых концов межкишечных анастомозов бок в бок [15]. В последующем были опубликованы наблюдения, где подобные изменения встречались при анастомозах конец в бок и при выключении участка кишки. Синдром «слепого мешка» развивается чаще при формировании длинных и нефиксированных слепых сегментов кишки, которые можно рассматривать как «искусственные дивертикулы». Наиболее благоприятные условия для образования синдрома появляются при наложении анастомоза бок в бок с оставлением всего правого фланга толстой кишки [1, 3, 5, 7, 9].

В работах А. В. Сай обобщен опыт хирургических вмешательств при заболеваниях толстой кишки у 231 пациента, которые были оперированы в 4 клиниках Минска. По данным автора, 19 (8,22%) больным операция выполнена повторно из-за наличия классического синдрома «слепого мешка» после формирования анастомоза по типу бок в бок или конец в бок. Результаты клинических иссле-

дований были убедительно подтверждены экспериментально [9].

В основе патогенеза синдрома «слепого мешка» лежит нарушение пассажа содержимого кишки в заглушенных концах межкишечных соустьев. Такие условия являются благоприятными для развития процессов брожения и гниения с последующим развитием хронического воспалительного процесса, образования эрозий и язв, с возможными их осложнениями в сегментах кишечника, выключенного из пассажа. Первые симптомы заболевания могут проявляться через 2—30 лет после операции. Пациенты жалуются на постоянную боль в животе, тошноту, понос, мышечную слабость. Кишечная интоксикация вызывает нарушения обмена веществ, витаминов и электролитов. Появляется пернициозная анемия, гипопропротеинемия, а в далеко зашедших случаях — энцефалопатия, тетания, остеомалация и др. [7, 9, 14].

Цель настоящего исследования — разработка четких рекомендаций по профилактике синдрома «слепого мешка» во время оперативного вмешательства на кишечнике.

Материал и методы

Проанализированы результаты хирургических вмешательств у 398 пациентов после резекций тонкой и толстой кишок, проведенных по экстренным показаниям при различной патологии в 9-й городской клинической больнице и Городской клинической больнице скорой медицинской помощи Минска с 1999 по 2010 г. Данные о характере патологии и видах вмешательств представлены в табл. 1 и 2.

Результаты и обсуждение

У 175 (44,0%) пациентов (1-я группа) сформированы межкишечные анастомозы конец в конец, у 45 (11,3%) (2-я группа) — конец в бок, у 108 (27,1%) (3-я группа) — бок в бок, у 70 (17,6%) больных (4-я группа) — шунтирующие соустья. У пациентов 1-й группы транзит содержимого по кишечнику был беспрепятственным и условия для формирования патологического синдрома отсутствовали. Во 2-й и 3-й группах, при наличии слепых концов межкишечного анастомоза, вероятность его развития значительно возросла. У па-

Таблица 1

Причины операций на кишечнике

Заболевание	Количество
Толстокишечная опухолевая непроходимость	111
Тонкокишечная опухолевая непроходимость	10
Тонкокишечная неопуховая непроходимость	76
Мезентериальный тромбоз	78
Ущемленная грыжа	40
Травма живота	33
Инвагинация, заворот	11
Болезнь Крона	10
Межпетлевые абсцессы, перитонит	29
Всего...	398

Таблица 2

Характер операций на кишечнике

Операция	Количество
Правосторонняя ГКЭ с ИТА по типу бок в бок	29
Правосторонняя ГКЭ с ИТА по типу конец в бок	33
Правосторонняя ГКЭ с ИТА по типу конец в конец	26
Резекция тонкой кишки с анастомозом бок в бок	79
Резекция тонкой кишки с анастомозом конец в бок	14
Резекция тонкой кишки с анастомозом конец в конец	147
Обходные анастомозы без резекции кишки	62
Илеостомы	8
В с е г о...	398

Примечание. ГКЭ — гемиколэктомия; ИТА — илеотрансверзоанастомоз.

циентов 4-й группы были созданы анатомические условия для развития синдрома «слепого мешка», что приводило к появлению клинических проявлений в ранний послеоперационный период. При последующем анализе из 2-й и 3-й групп были исключены лица, оперированные по поводу опухолевых процессов, 91 пациент остался в группе с высокой вероятностью развития синдрома «слепого мешка», что потребовало проведения постоянного консервативного лечения.

Таким образом, профилактика синдрома «слепого мешка» у обследованных 2-й и 3-й групп была недостаточна, 4-й группы — неудовлетворительная. Некоторым пациентам из указанных трех групп в дальнейшем потребуются повторные операции в сложных анатомических условиях, созданных предшествующими вмешательствами.

При повторных операциях на толстой кишке наблюдались гнойно-воспалительные осложнения (до 53,9% случаев), а также несостоятельность швов анастомоза (до 7,7%) [6, 9, 12]. Это свидетельствовало о важности профилактики синдрома «слепого мешка».

При создании межкишечных анастомозов необходимо принимать во внимание ряд важных положений: 1) кровоснабжение кишечной трубки осуществляется из брыжеечного края, циркулярно; 2) хуже всего кровоснабжается противобрыжеечный край (который используется при наложении анастомозов бок в бок); 3) прочность циркулярных мышечных волокон выше, чем продольных (в большей мере используется в анастомозах конец в конец); 4) самым прочным является подслизистый слой кишечной стенки; 5) ишемия и деформация стенки кишки тем меньше, чем меньше рядов швов; 6) монофиламентные атравматичные нити имеют наименьшие фитильные свойства, меньше травмируют сшиваемые ткани при протягивании нити (нет эффекта «пилы»); 7) предпочтительнее использовать современные шовные материалы, которые вызывают наименьшую реакцию тканей; 8) натяжение шва должно обеспечивать только адаптацию и удержание тканей, но не их компрессию; 9) обязательное включение в шов серозной оболочки (с ее адаптацией), мышечного и подслизистого слоя с минимальным отступом от края (достаточным для герметизации); 10) соединение разных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

желательно проводить с восстановлением клапанной функции (инвагинационные, поперечные анастомозы). Указанные принципы соблюдаются в достаточной степени при формировании однорядного шва анастомоза с использованием современных атравматических монофиламентных нитей [1, 2, 4, 5, 9—11].

Таким образом, оптимальным, с точки зрения анатомии и физиологии, считается анастомоз конец в конец с восстановлением непрерывности ЖКТ без формирования мест потенциальной задержки кишечного содержимого.

При подготовке к созданию анастомоза конец в конец следует обратить внимание на сосудистую архитектуру и выбрать участки кишки с хорошим кровоснабжением. Небольшую разницу в размерах двух сшиваемых просветов адаптируют швами, когда сегмент с более широким просветом сшивается стежками на большем расстоянии друг от друга, чем на кишке с меньшим просветом. Более значительная разница в диаметре сшиваемых сегментов устраняется продольным разрезом противобрыжеечной стороны узкого отрезка кишки с закруглением углов разреза в форме эллипса, что позволяет увеличить ее просвет.

Для хорошего сопоставления серозных поверхностей концов кишки их следует скелетизировать — мобилизовать по брыжеечному краю до 1 см. На таком протяжении сохраняется адекватное питание за счет внутрисстеночных сосудистых коллатералей. Поскольку несостоятельность швов анастомоза чаще всего бывает по мезентериальному краю, швам на этом участке уделяется особое внимание. Для предотвращения возможных деформаций анастомоза и облегчения последующих манипуляций можно использовать отдельные швы-держалки на противоположных участках сшиваемых окружностей кишки. В брыжеечной части анастомоза лишены серозной оболочки участки устраняют серозно-мышечными или сквозными узловыми матрацными швами. В последующем концы кишки сшиваются узловыми либо непрерывными швами. Захват атравматичной иглой в шов около 2 мм края кишки позволяет оставить достаточно места для второго ряда швов, а образующийся валик анастомоза не уменьшает диаметр просвета кишки. Необходимо также учитывать, что дистальный конец подвздошной кишки на расстоянии 10—12 см от илеоцекального угла питается из подвздошно-ободочной артерии. Поэтому при резекции подвздошной кишки предпочтительнее энтеро-энтероанастомоз, чем илеотрансверзостомия, когда остается нефункционирующий слепой конец правого фланга толстой кишки. Развитие синдрома «слепого мешка» с соответствующими клиническими проявлениями в таких ситуациях обязательно.

Межкишечный анастомоз по способу бок в бок накладывается в безвыходных ситуациях всегда в изоперистальтическом направлении. Вначале ушивают концы кишки, уделяя больше внимания ее брыжеечным участкам, куда будет устремляться под давлением содержимое кишки. Обе полученные культы подшивают друг к другу по длине не более 10 см со вскрытием их просвета так, чтобы анастомоз располагался посередине противобрыжеечного края кишки для предотвращения нарушения крово-

снабжения ее стенки. Следует стремиться к тому, чтобы культя приводящей петли кишечника была минимальной по длине для профилактики синдрома «слепого мешка». К недостаткам анастомоза бок в бок также относятся большее количество швов — большой потенциальный риск их несостоятельности; «торможение» перистальтической волны кишки; мобилизация большей длины петли кишки с укорочением функциональной ее части, что особенно важно при обширных и субтотальных резекциях кишки.

Межкишечный анастомоз конец в бок представляет собой комбинацию двух обсуждаемых выше методов.

Выводы

1. Любое шунтирование кишечника приводит к развитию синдрома «слепого мешка», который, как правило, требует последующей хирургической коррекции.

2. Профилактика синдрома «слепого мешка» кишечника заключается главным образом в формировании анастомозов по типу конец в конец.

3. Необходимо строгое соблюдение правил наложения межкишечного анастомоза: сшиваемые концы кишечника должны быть «жизнеспособными», операция выполнена малотравматично, натяжение швов — минимальное.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробей А. В. *Инвагинационные методы анастомозирования в хирургии толстой кишки*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 1990.
2. Воробьев Г. И., Ривкин В. Л. *Хирургия ободочной и прямой кишки* // Хирургия.— 1994.— № 17.— С. 3—7.
3. Макаров В. И., Сотниченко Б. А., Рольщиков И. М., Паржесов С. Т. *Травма, шок, травматическая болезнь*.— СПб., 1993.— С. 122—123.
4. Дробни Ш. *Хирургия кишечника*.— Будапешт, 1983.
5. Литтман И. *Оперативная хирургия*.— Будапешт, 1982.
6. Инфатов И. М., Николаев Н. М., Варданян В. К. // *Хирургия*.— 1991.— № 4.— С. 61—65.
7. Луд Н. Г. *Последствия обширной резекции кишечника и лечение развивающихся нарушений (клин.-эксперим. иссл.)*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1991.

Е. Н. ЗЕЛЕНКО, Е. В. ШИЛКИНА, Е. В. МЕЛЬНИК,
О. Л. МАЛОЛЕТКИНА, Т. А. СЕРЖАН, П. Л. МОСЬКО,
С. Л. ВОСКРЕСЕНСКИЙ

ДИАГНОСТИКА ДИСТРЕССА ПЛОДА В РОДАХ ПО УРОВНЮ ЛАКТАТА В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минский областной родильный дом

Цель исследования. Установить диагностическую значимость уровня лактата в околоплодных водах для оценки состояния плода и прогнозирования состояния новорожденного.

Материал и методы. Пробы околоплодных вод собирали после каждого исследования влагалища на протяжении всего процесса родов. Определение уровня лактата в около-

8. Макианов И. Я., Мороз С. В., Дубовицк О. И., Польшинский А. А. // *Здравоохранение Беларуси*.— 1992.— № 5.— С. 52—53.

9. Сай А. В. *Обоснование выбора рационального метода хирургического лечения заболеваний правого фланга ободочной кишки (клин.-эксперим. иссл.)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 1999.

10. Татиков В. З. *Хирургическая тактика при обтурационном нарушении проходимости ободочной кишки*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1993.

11. Шулейко А. Ч. *Выбор оптимальной тактики и объема резекции тонкой кишки в комплексном лечении тонкокишечной непроходимости*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2008.

12. Эктов В. Н., Наливкин А. И., Романов А. М. *Проблемы судебной медицины и клинической практики*.— Воронеж, 1994.— С. 131—133.

13. Ballantyne G., Brandner M., Beart R., Ilstrup D. // *Ann. Surg.*— 1985.— Vol. 202, № 2.— P. 209—214.

14. Donaldson R. M. // *J. Clin. Invest.*— 1965.— Vol. 44.— P. 1815.

15. Weylandt J. *Spatfolgen von seit-zu-seit Darmanastomosen unter spezieller Berücksichtigung des Blind Loop-Syndroms*.— Hamburg, 1971.

Поступила 15.06.11.

PREVENTION OF “BLIND BAG” SYNDROME WHILE OPERATING ON INTESTINE

V. I. Druzhinin, V. G. Kozlov, V. P. Maslov

Objective. An analysis of the outcomes of operations on the intestine was the objective of the study intended for elaborating the rational tactics of preventing the “blind bag” syndrome development while operating.

Materials and methods. Three hundred and ninety eight case records of patients operated on for various diseases of the intestine were analyzed.

Results. Bypassing surgeries with formation of side-to-side anastomosis were carried out in 17.6% of patients, with formation of intestinal anastomosis end-to-side or side-to-side “blind” segments of the intestine present were carried out in 38.4% of subjects. After the intestine had been excised anatomic and functional preconditions for the “blind bag” syndrome development were provided. Functionally favorable end-to-end anastomosis was formed in 44.0% of patients.

Conclusion. The “blind bag” syndrome prevention should be provided by employing every possibility of creating the rational inter-intestinal end-to-end anastomosis observing the principles of the intestinal suture formation.

Key words: “blind bag” syndrome, inter-intestinal anastomosis.

Адрес для корреспонденции:

Дружинин Виктор Иванович.

Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сп. тел. (8-017) 270-76-90.

плодных водах проводили в течение 5—10 мин с помощью автоматического анализатора «ABL800Flex» (Дания). Также определяли pH и уровень лактата в крови артерии и вены пуповины, взятой в гепаринизированные капилляры сразу после рождения до первого вдоха ребенка. В зависимости от перинатального исхода все обследованные разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 54 родильницы и их дети с благоприятным перинатальным исходом, 2-ю — 5 матерей и их дети, родившиеся с асфиксией.

Результаты. Кислотно-основные и биохимические показатели околоплодных вод взаимозависимы и взаимосвязаны с таковыми в крови плода, что позволяет использовать обе биологические среды для оценки состояния плода.

Заключение. Для практического использования предложен новый метод определения дистресса плода в родах по уровню лактата в околоплодных водах — технически легко выполнимый, не имеет противопоказаний, возможно многократное повторение, что позволяет осуществлять динамический контроль состояния плода.

Ключевые слова: лактат, околоплодные воды, пуповинная кровь, гипоксия плода, асфиксия новорожденных.

Одним из способов определения дистресса плода в родах является определение рН и уровня лактата в периферической крови из подлежащей части плода. Недостатками данного способа являются инвазивность, травматичность, ограниченные возможности динамического использования, технические сложности при выполнении. В частности, попадание пузырьков воздуха, образование сгустков в пробе, недостаточный объем взятого материала приводят к тому, что около 20% попыток определения кислотно-основного состояния (КОС) в периферической крови плода оказываются неудачными. Кроме этого, для взятия крови у плода есть многочисленные противопоказания: инфекционное поражение полового тракта, коагулопатии, ВИЧ, гепатиты В, С и др., любая генерализованная инфекция. Чувствительность метода определения рН в периферической крови плода составляет 46—88%, специфичность — 60—92,6%; чувствительность метода определения лактата в периферической крови плода — 47—66%, специфичность метода — 67—76% [4].

Учитывая, что в формировании околоплодных вод большую роль играет плод, предположили, что накопление лактата в тканях и в крови плода может привести к увеличению его уровня в околоплодных водах и являться диагностическим маркером развития дистресса плода. Забор околоплодных вод технически легко выполним, возможно его многократное повторение, поэтому может служить основой для контроля состояния плода в динамике.

Цель настоящего исследования — установить диагностическую значимость уровня лактата в околоплодных водах для оценки состояния плода и прогнозирования состояния новорожденного.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели определили и сравнили уровни лактата в крови артерии и вены пуповины и околоплодных водах, взятых незадолго до рождения ребенка, в родах с нормальным и неблагоприятным перинатальным исходом, а также проанализировали взаимозависимость их изменений.

Исследование проводили в Минском областном родильном доме с мая 2009 г. по сентябрь 2011 г. Критериями включения являлись: отсутствие системных заболеваний у матерей, которые могли бы однозначно влиять на состояние новорожденных; доношенная беременность, не осложненная гестозом, диабетом, задержкой роста плода, многоплодием. Пробы околоплодных вод брали после проведения каждого исследования влагалища на протяжении всего процесса родов. Определение уровня лактата в околоплодных водах проводили в течение 5—10 мин с помощью автоматического анализатора «ABL800Flex» (Дания). Для установления возможности отсроченного определения оставшуюся часть околоплодных вод замораживали. Также определяли рН и уровень лактата в крови артерии и вены пуповины, набранной в гепаринизированные капилляры сразу после рождения до первого вдоха ребенка.

В зависимости от перинатального исхода всех обследованных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 54 родильницы и их дети с оценкой по шкале Апгар 8 баллов и более на 1-й и 5-й минутах жизни, у которых ранний неонатальный период протекал без особенностей или с проявлениями желтухи, не классифицируемой как патологической.

Во 2-ю группу вошли 5 матерей и их дети, родившиеся с асфиксией, рН крови артерии пуповины был менее 7,15. Все дети с диагнозами энцефалопатии новорожденного, синдрома угнетения ЦНС в ранний неонатальный период нуждались в наблюдении и лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Анализ количественных признаков в группе начинали с оценки критерия Шапиро—Уилка для определения вида распределения. Среднее значение исследуемых величин представляли в виде среднего арифметического или медианы и их 95% доверительного (95% ДИ), интерквартильного интервала (ИИ) или размаха в зависимости от вида распределения. При сравнении двух независимых групп использовали классический критерий Стьюдента, модифицированный критерий Стьюдента для различных дисперсий, U-критерий Манна—Уитни, двухвыборочный критерий Колмогорова—Смирнова. Исследование взаимосвязи изучаемых количественных параметров проводили с помощью непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена и линейного регрессионного анализа. Для оценки эффективности диагностического теста использовали показатели чувствительности, специфичности. Чувствительность определяли как число случаев с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием; специфичность — как число случаев с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни. Обобщенный показатель — точность — соответствовал проценту правильных результатов в общем количестве положительных и отрицательных результатов. Обобщенную диагностическую информативность оценивали также по площади под характеристической кривой.

Результаты и обсуждение

Дети 1-й группы были выписаны домой на 4—9-е сутки. У 2 детей выявлено внутриутробное инфицирование (ринит, конъюнктивит), что в одном случае отсрочило выписку до 9 сут. Средняя масса тела новорожденных в этой группе составила 3512 г (95% Р [3408—3616]), средний рост — 53 см (95% Р [53—54]), средняя окружность головы — 34 см (95% Р [33—34]), средняя окружность грудной клетки — 34 см (95% Р [33—34]). Мальчики составили 50% от общего числа новорожденных, девочки — 50%. Средняя длительность родов — 7 ч (95% Р [6 ч 20 мин — 7 ч 42 мин]), средний возраст родильниц — 26 лет (95% Р [25—27]). Первородящими были 67% женщин этой группы. Кесарево сечение провели 6 женщинам по следующим показаниям: неэффективность индукции родов, первичная или вторичная слабость родовой деятельности.

Средняя масса тела новорожденных во 2-й группе составила 3050 г (ИИ [2850—3160]), средняя дли-

тельность родов (медиана с учетом распределения) — 6 ч 40 мин (ИИ [6 ч 30 мин — 11 ч 10 мин]), средний возраст рожениц — 24 года (ИИ [24—25]). У всех женщин этой группы роды были первыми.

Уровень лактата в крови артерии пуповины в 1-й группе составил 5,2 ммоль/л (95% ДИ [4,6—5,8]), во 2-й группе был статистически значимо выше — 11,6 ммоль/л (ИИ [10,6—14,9], $P < 0,001$). Содержание лактата в крови вены пуповины во 2-й группе было таким же, как в артерии — 11,5 ммоль/л (ИИ [11—14]), и также было статистически значимо выше, чем в 1-й группе — 4,5 ммоль/л (95% ДИ [3,9—5,1], $P < 0,001$).

Уровень лактата в околоплодных водах у детей 1-й группы составил 7,0 ммоль/л (ИИ [6,3—8,4]), во 2-й группе был статистически значимо выше — 11,4 ммоль/л (ИИ [9,0—12,2], $P < 0,01$) (рис. 1).

Информативность уровня лактата в околоплодных водах для оценки состояния плода и прогнозирования состояния новорожденного по площади под характеристической кривой составила 93% (95% ДИ

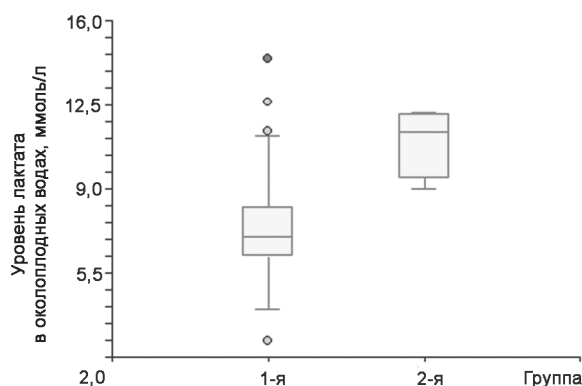


Рис. 1. Уровень лактата в околоплодных водах у обследованных пациентов

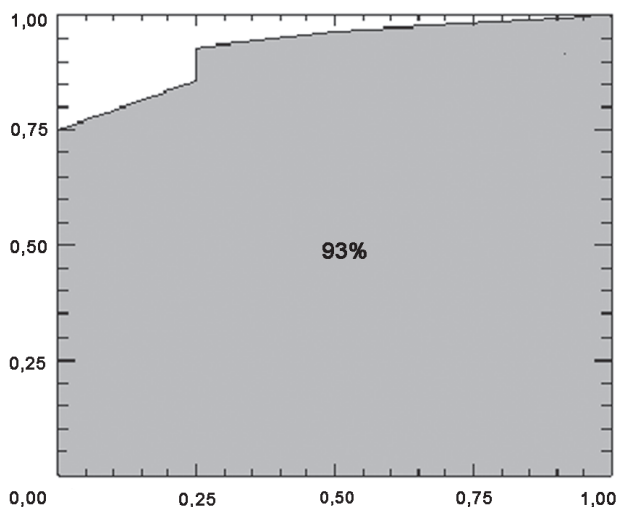


Рис. 2. Характеристическая кривая информативности уровня лактата в околоплодных водах для прогнозирования перинатального исхода

[86—100]) (рис. 2). Специфичность уровня лактата околоплодных вод 10,8 ммоль/л составила 93% (95% ДИ [83—98]), чувствительность — 75% (95% ДИ [20—98]), отношение шансов — 3,3 (95% ДИ [1,2—5,4]).

Анализ взаимосвязи между уровнем лактата в крови артерии пуповины и в околоплодных водах с помощью непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена позволил выявить наличие статистически значимой умеренной положительной взаимосвязи $r = 0,5$, ($P < 0,01$). Статистически значимая умеренная отрицательная взаимосвязь $r = -0,3$ ($P < 0,05$) была выявлена и между рН крови артерии пуповины и уровнем лактата в околоплодных водах. Отмечена следующая взаимосвязь уровня лактата и рН крови вены пуповины: $r = 0,6$, ($P < 0,001$) и $r = -0,3$, ($P = 0,07$) соответственно.

С учетом результатов корреляционного анализа создали линейную одномерную регрессионную модель прогнозирования значения уровня лактата в крови вены пуповины по концентрации лактата в околоплодных водах. Коэффициент детерминации R^2 созданной модели составил 0,432 ($P < 0,001$), константа -1,24 ($P = 0,26$), коэффициент для значения концентрации лактата в околоплодных водах — 0,792 ($P < 0,001$), стандартизованный коэффициент — 0,65 ($P < 0,001$). Таким образом, созданная модель имела вид:

$$L = -1,24 + 0,792 \cdot X,$$

где L — концентрация лактата в крови пуповины, X — концентрация лактата в околоплодных водах.

Для установления возможности отсроченного определения также провели сравнение уровня лактата в 33 пробах, который определяли в течение 5—10 мин после забора околоплодных вод, и уровня лактата в 27 пробах околоплодных вод, замороженных при температуре -18°C и хранящихся в этих условиях в течение 30 сут. Уровень лактата при определении в течение 5—10 мин составил 7,2 ммоль/л (95% ДИ [6,7—7,8]) и статистически значимо не отличался при отсроченном определении уровня лактата — 7,5 (95% ДИ [6,6—8,4]).

Наиболее распространенным методом выявления дистресса плода в родах является кардиотокография [1, 2]. Она обладает высокой чувствительностью и высокой прогностической значимостью отсутствия патологических изменений на кардиотокограммах (КТГ). При неизменном сердечном ритме плода у 99,7% новорожденных оценка по шкале Апгар составляет более 7 баллов. Однако специфичность и прогностическая ценность патологических изменений на КТГ составляют около 50% [3]. То есть при их появлении плод с вероятностью 1:1 может быть как больным, так и здоровым. Вследствие этого изменения на КТГ иногда недооцениваются, а иногда приводят к бесполезным экстренным родоразрешениям. Последние увеличивают число кесаревых сечений без существенного уменьшения перинатальных потерь. В настоящее время для преодоления негативных последствий низкой специфичности кардиотокографии в интранатальный период при появлении патологических изменений на КТГ уточнение состояния плода рекомендуется проводить с помощью дополнительных методов обследования [4].

Одним из таких методов является определение pH и уровня лактата в крови, взятой из подлежащей части плода. При физиологическом течении родов у плода происходит сдвиг параметров КОС в сторону ацидоза. В настоящее время это объясняется прекращением маточно-плацентарного кровообращения во время схваток или при прижати пуповины, что приводит к недостаточному поступлению кислорода плоду. Метаболизм плода переключается на анаэробный путь, накапливаются органические кислоты, развивается метаболический ацидоз [5—7]. Действительно, результаты настоящего исследования также показали, что во 2-й группе, в которой дети имели гипоксические состояния, уровень лактата в крови артерии и вены пуповины был значительно выше, чем у здоровых новорожденных и в среднем составил 12 (11—15) ммоль/л.

Представляется, что повышенное содержание лактата в тканях и крови плода влияет на его уровень в околоплодных водах, поэтому показатель последнего можно использовать в качестве диагностического маркера развития дистресса в родах. Так, корреляционный анализ Спирмена показал, что между уровнем лактата в крови пуповины (артерии и вены) и околоплодных водах существует умеренная статистически достоверная прямая связь. То есть результаты настоящего исследования подтвердили взаимосвязь содержания лактата в околоплодных водах с его уровнем в крови у плода.

Уровень лактата в околоплодных водах повышается в родах с неблагоприятным перинатальным исходом по сравнению с тем же показателем в родах, в результате которых родился здоровый новорожденный, и составлял соответственно 11 ммоль/л (ИИ [9—12]) и 7 ммоль/л (ИИ [6—8]).

Подтверждение выдвинутой гипотезы позволяет разработать метод определения дистресса плода в родах по уровню лактата в околоплодных водах, который технически легко выполним, не имеет противопоказаний, возможно многократное повторение, что позволяет осуществлять динамический контроль состояния плода.

Выводы

1. Уровень лактата в крови пуповины выше в родах, если у ребенка впоследствии диагностировали гипоксические состояния по сравнению с тем же показателем в физиологических родах.

2. У новорожденных с гипоксией уровень лактата в околоплодных водах в родах выше по сравнению с тем же показателем в родах с нормальным перинатальным исходом.

3. Информативность уровня лактата в околоплодных водах для оценки состояния плода и прогнозирования состояния новорожденного по площади под характеристической кривой составила 93%. Специ-

фичность уровня лактата в околоплодных водах 10,8 ммоль/л составила 93% (95% ДИ [83—98]), чувствительность — 75% (95% ДИ [20—98]), отношение шансов — 3,3 (95% ДИ [1,2—5,4]).

4. Для практического использования предложен новый метод определения дистресса плода в родах по уровню лактата в околоплодных водах, позволяющий осуществлять динамический контроль за состоянием плода.

ЛИТЕРАТУРА

- Liston R., Crane J., Hamilton E., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*— 2002.— Vol. 24, № 4.— P. 342—348.
- Liston R., Crane J., Hamilton E., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*— 2002.— Vol. 24, № 3.— P. 250—276.
- Keegan K. A. // *Clin. Obstet. Gynecol.*— 1987.— Vol. 30, № 4.— P. 921—935.
- Nordstrom L. // *Best. Pract. Clin. Obstet. Gynaecol.*— 2004.— Vol. 18, № 3.— P. 467—476.
- Umbilical artery blood acid-base analysis / ACOG technical bulletin // Int. J. Gynecol. Obstet.*— 1996.— Vol. 65, № 3.— P. 305—310.
- Umbilical artery blood acid-base analysis / ACOG Committee on obstetric practice. ACOG committee opinion № 348 // Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 108, № 11.— P. 1319—1322.
- Armstrong L., Stenson B. // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.*— 2006.— Vol. 91, № 4.— P. F342—F345.

Поступила 07.03.12.

FETUS DISTRESS DIAGNOSIS IN LABOR BY AMNIOTIC FLUID LACTATE LEVEL

E. N. Zelenko, E. V. Shilkina, E. V. Melnik, O. L. Maloletkina, T. A. Serzhan, P. L. Mosko, S. L. Voskresensky

Objective. Determination of the amniotic fluid lactate level diagnostic value for the fetus state assessment and the newborn's state prognosis was the objective of the study.

Materials and methods. The amniotic fluid samples were taken after every vagina examination during the whole period of labor. The amniotic fluid lactate level had been measured for 5—10 min with the automatic analyzer ABL800Flex (Denmark). In addition the pH values and lactate levels were measured in the umbilical cord artery and vein blood collected into heparinized capillaries immediately after the baby's birth prior the first breath. Depending on the perinatal outcome the examined were divided into 2 groups: the 1st group was formed of 54 puerperas and their newborns having favorable perinatal outcomes, the 2nd one consisted of five mothers and their infants born in asphyxia.

Results. The acid-base and biochemical amniotic fluid values are interdependent and associated with the those of the fetus's blood — it allows use the both biological media for assessing the fetus state.

Conclusion. A new method of the fetus distress determination in labor by the amniotic fluid lactate level was proposed to be used practically. The method is technically easy, has no contraindications, may be used multiply and allows control the fetus state dynamically.

Key words: lactate, amniotic fluid, umbilical cord, fetus hypoxia, newborn asphyxia.

Адрес для корреспонденции:

Зеленко Елена Николаевна.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220015, г. Минск, Староборисовский тракт, 16;
сл. тел. (8-017) 263-41-32.

М. Е. СТЕПАНОВ, Д. Г. ГРИГОРЬЕВ

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПИЛОЦИТАРНОЙ АСТРОЦИТОМЫ

Минское областное патологоанатомическое бюро

Детально описаны частота, локализация, макро- и микроскопическая картины, иммуногистохимия пилоцитарной астроцитомы. Выделены следующие основные характеристики этой опухоли: данное новообразование ЦНС располагается исключительно в срединных структурах мозга по кранио-спинальной оси; типичным для пилоцитарной астроцитомы являются не только «волосовидные» клетки, розенталевские волокна и гранулярные тельца, но и сочетание их с микрокистозными полями, содержащими протоплазматические опухолевые астроциты. Гломерулоидные узелковые структуры в этой опухоли возникают не в результате сосудистой (эндотелиальной) пролиферации, как в глиобластоме, а, скорее, являются аналогом сосудистой мальформации. При обнаружении микроскопически гигантских многоядерных клеток и клеточных элементов с причудливыми ядрами необходимо подходить к прогнозу осторожно, особенно при субтотальном удалении опухоли, поскольку данные изменения являются потенциально злокачественными. Протоплазматическая астроцитома мозжечка (II степень злокачественности) может оказаться ПА (I степень злокачественности). Чтобы исключить или подтвердить это, необходимо как минимум исследовать повторные срезы опухолевой ткани. Пиломиксоидная астроцитома (вариант пилоцитарной астроцитомы) обладает более агрессивным течением (II степень злокачественности) и состоит в соответствии с названием преимущественно из мелких пилоидных клеток с биполярными отростками, расположенных в миксоидном матриксе.

Ключевые слова: пилоцитарная астроцитома, глиома зрительного нерва, пиломиксоидная астроцитома.

Пилоцитарная астроцитома (ПА) — разновидность астроцитарных опухолей, встречающаяся преимущественно в детском возрасте (ювенильная ПА). Это одна из самых частых опухолей ЦНС у детей, на долю которой, согласно результатам исследований в различных странах (США, Канада, Норвегия, Республика Беларусь и др.), выпадает примерно 20—25% от всех случаев новообразований этой локализации. Пик заболеваемости приходится на возраст 10 лет (0—14 лет — 21%, 15—19 лет — 16%); популяционная частота у детей составляет 0,8 случая на 100 тыс. [1—3]. У взрослых ПА встречается крайне редко: средний возраст больных — 22 года, описаны единичные случаи для возраста 50 и более лет. В целом ПА составляет 5—6% от всех глиом (общая популяционная частота 0,37 на 100 тыс., одинаково часто у мужчин и женщин). Следует помнить, что в литературе прежних лет, особенно немецкой 1950—1970 гг., ПА ошибочно отождествляли с полярной спонгиобластомой, ныне исключенной из «Классификации опухолей ЦНС» (ВОЗ, 2007) [1, 2].

Типичная локализация ПА — мозжечок (67—75% случаев). Реже она развивается в срединных структурах больших полушарий (гипоталамус, таламус, базальные ядра), стволе головного мозга, зрительных

нервах (глиома зрительного нерва) и спинном мозге. При супратенториальной локализации преобладают случаи комбинированного поражения гипоталамуса и зрительных нервов, а также таламуса и базальных ядер. Среди опухолей спинного мозга у детей ПА составляет 11% и 58% — среди педиатрических спинальных астроцитарных новообразований [1—4].

Макроскопически ПА имеет вид узла мягкой консистенции, серого цвета, часто с интра- или перитуморозными кистами. ПА гипоталамуса, таламуса и ствола головного мозга могут достигать больших размеров, распространяясь на желудочки мозга. Границы опухоли достаточно четкие, но может наблюдаться инвазивный рост в прилежащие структуры мозга и субарахноидальное пространство, что само по себе не является признаком злокачественности опухоли [1, 2, 4]. Описана первичная диффузная лептоменингеальная ПА [4].

Для гистологической диагностики ПА вполне достаточно окраски препаратов гематоксилином и эозином, четко выявляющей характерные микроскопические признаки этой опухоли [1—4]:

1) веретенновидные, «волосовидные» (пилоидные) клетки с биполярными отростками, которые образуют компактные параллельные пучки. Они хорошо различимы как в раздавленных (рис. 1), так и в гистологических препаратах (рис. 2);

2) розенталевские волокна («цистоидные» тела Вирхова) — плотные, клюшкообразные или линейные, эозинофильные гиалиновые образования. Они возникают в результате дистрофических и некробиотических изменений отростков астроцитов (рис. 3);

3) гранулярные тельца — мелкие цитоплазматические сферические эозинофильные частицы и более крупные округлые внеклеточные эозинофильные капли. Их возникновение также связывают с альтеративными изменениями опухолевых клеток при длительном течении заболевания (см. рис. 3).

Вместе с тем следует помнить, что розенталевские волокна и гранулярные тельца могут обнаружи-

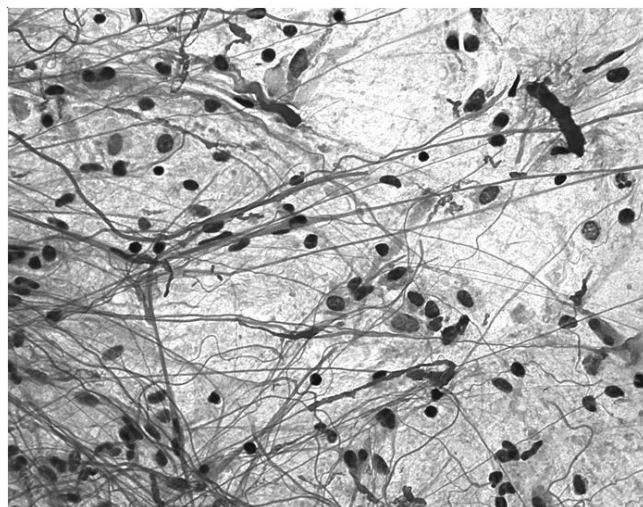


Рис. 1. ПА. «Волосовидные» клетки с биполярными отростками в раздавленном препарате. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

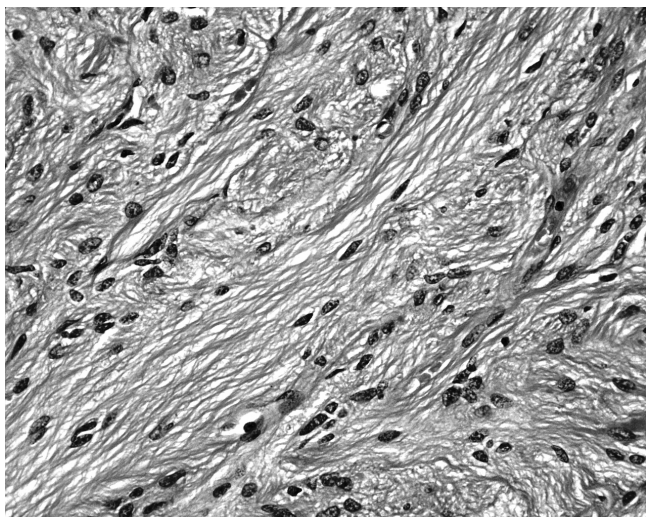


Рис. 2. ПА. «Волосовидные» клетки, образующие компактные параллельные пучки в гистологическом препарате. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

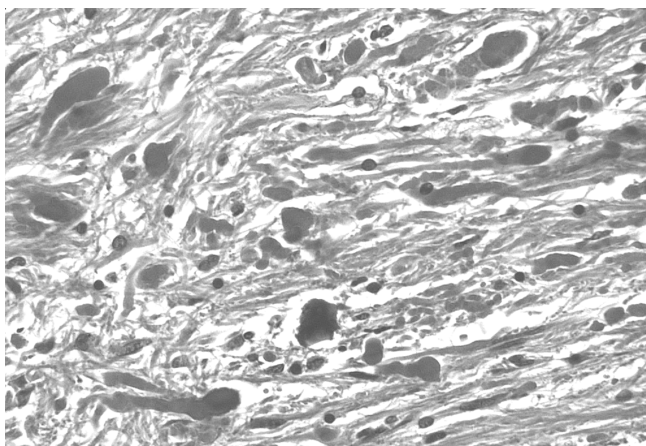


Рис. 3. ПА. Розенталевские волокна и гранулярные тельца. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

ваться в веществе мозга при различных неопухолевых дистрофических процессах, а также в перитуморозной зоне при экспансивном росте новообразований. Отдельные «волосовидные» клетки с биполярными отростками выявляются в других астроцитарных опухолях [4, 5]. Поэтому диагноз ПА устанавливается по совокупности гистологических признаков.

«Волосовидные» клетки, розенталевские волокна и гранулярные тельца образуют участки типичной структуры, которые чередуются с микрокистозными полями, содержащими протоплазматические опухолевые астроциты (рис. 4). Могут встречаться гиперхромные с причудливыми ядрами или гигантские многоядерные клетки (рис. 5), а также формирование гломерулоидных узелковых структур (гломерулоидные капилляры), похожих на почечные клубочки или сосудистые пучки. При отсутствии митозов эти изменения не считаются признаками злокачественности опухоли, как в глиобластоме [3, 5].

Однако, по нашим данным, гигантские клетки и клеточные элементы с причудливыми ядрами в ПА, скорее всего, находятся в состоянии репарации поврежденной ДНК, а не пролиферации, поскольку экс-

прессируют PCNA и негативны при окрашивании с антителами к Ki-67. Повышение репаративной активности в опухолевых клетках может являться свидетельством дестабилизации генома. Этот процесс считается ключевым в развитии опухолевой трансформации, так как повышает вероятность накопления мутаций, ведущих к малигнизации [6, 7].

Гломерулоидные узелковые структуры в ПА возникают не в результате сосудистой (эндотелиальной) пролиферации, как в глиобластоме, а, скорее, являясь аналогом сосудистой мальформации, поскольку эндотелий — однослойный. Часто обнаруживается гиалиноз стенки сосудов (рис. 6). Иногда выявляются очаговый кальциноз и ангиоцентрические структуры — образования, подобные периваскулярным розеткам, в виде прикрепления отростков неопластических астроцитарных клеток к стенке центрально расположенного сосуда, но без формирования периваскулярных безъядерных зон (рис. 7) [1, 5]. Данные структуры повторяют положение нормальных астроцитов и радиальной глии, косвенно свидетельствуя

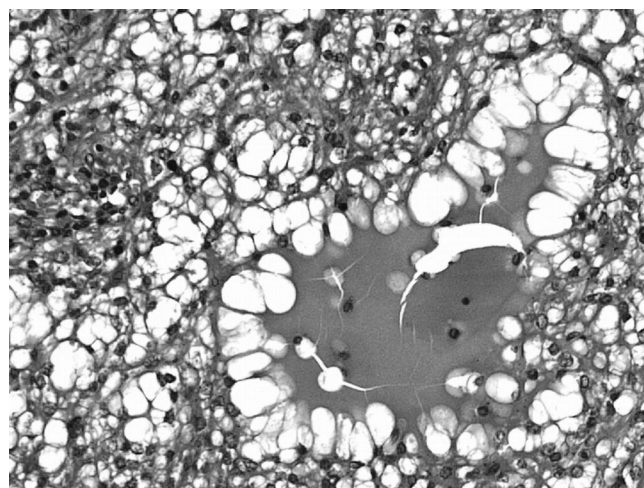


Рис. 4. ПА. Микрокиста, образованная протоплазматическими опухолевыми астроцитами. Ув. 400

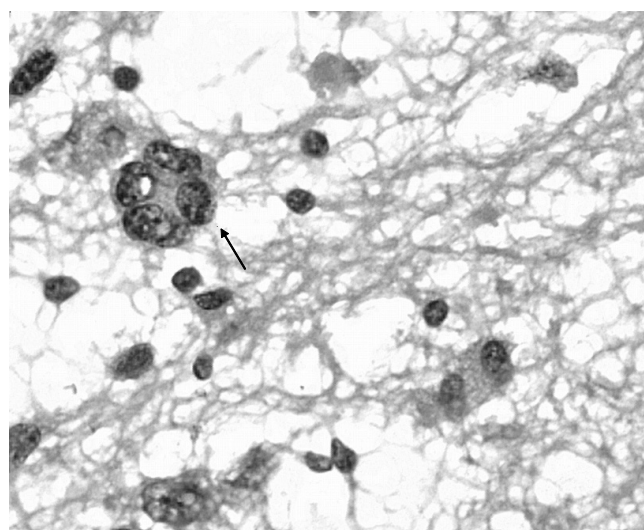


Рис. 5. ПА. Многоядерная клетка (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

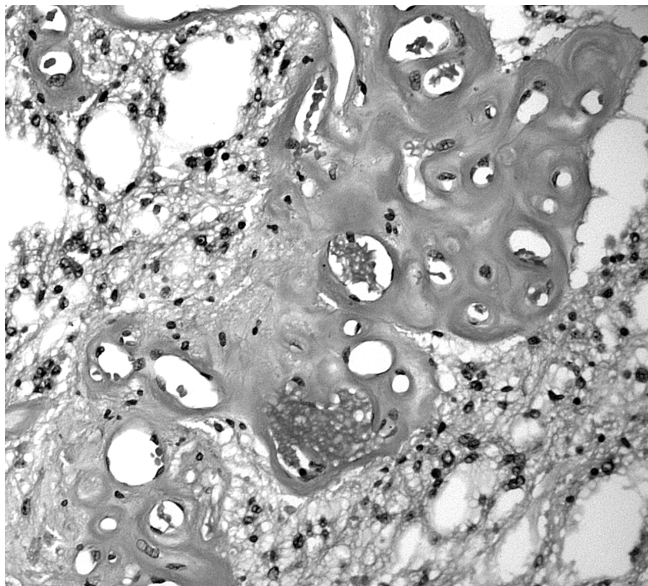


Рис. 6. ПА. Гиалиноз гломерулоидной сосудистой структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

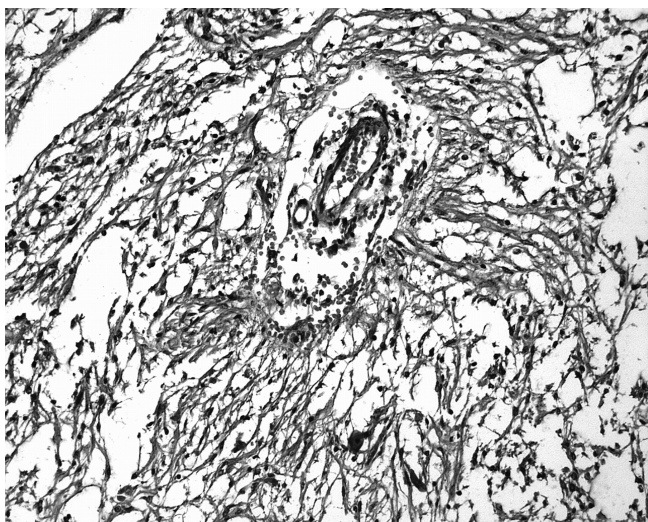


Рис. 7. ПА. Ангиоцентрическая структура. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

о возможном происхождении ПА из этих эмбриональных клеточных элементов, по отросткам которых происходит миграция нейробластов.

При иммуногистохимической реакции (ИГР) цитоплазма и отростки опухолевых клеток ПА окрашиваются с антителами к КГФБ, виментину и белку S-100, а ядра — к белку S-100. Розенталевские волокна окрашиваются с антителами к КГФБ только по периферии. Индекс пролиферативной активности (ИПА) ПА по результатам ИГР с Ki-67 составляет 0—3,9% [1].

Ювенильная ПА растет медленно и очень редко малигнизируется, относится к опухолям I степени злокачественности. Вместе с тем инфильтративный рост с поражением прилежащих тканей может обусловить рецидивирование опухоли при ее субтотальном удалении. Описаны единичные случаи метастазирования по ликворным путям [1]. Но при этом метастазы гистологически имеют доброкачественное строение, низкий

ИПА и растут очень медленно. Данное непредсказуемое атипичное поведение опухоли пока не нашло объяснение [8]. В отличие от ювенильной ПА опухоль аналогичного строения у взрослых склонна к злокачественной трансформации с переходом в анапластическую астроцитому (III степень злокачественности) [2].

Особое внимание следует обратить на протоплазматическую астроцитому мозжечка. При детальном исследовании в ней можно выявить отдельные признаки ПА, например, «волосовидные» клетки и гломерулоидные сосудистые структуры. На наш взгляд, эта опухоль не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой ПА, в которой вследствие фрагментарности и недостаточности присланного операционного материала отсутствуют в полном объеме типичные признаки ПА.

Глиома зрительных нервов и хиазмы микроскопически в большинстве случаев соответствует ПА. Эта опухоль не входит в состав новообразований ЦНС, но является предметом нейрохирургического вмешательства. Она развивается из орбитального сегмента зрительного нерва и приводит к нарушениям зрения. Данная глиома может быть одним из проявлений нейрофиброматоза I типа и в таких случаях — часто двусторонняя. В типичных вариантах эта опухоль растет, оплетая волокна зрительного нерва, и распространяется на прилежащее субарахноидальное пространство. Возможно прорастание опухолевой ткани в соседние кости черепа и паренхиму головного мозга.

Пиломиксоидная астроцитомы (ПМА) — новообразование, включенное в классификацию опухолей ЦНС последнего пересмотра в качестве варианта ПА [1]. Гистологически она содержит выраженный мукоидный матрикс и ангиоцентрично расположенные мноморфные опухолевые клетки с биполярными отростками [1]. В типичных случаях отсутствуют розенталевские волокна, гиалиновые капли и гранулярные тельца [1, 8, 9].

Частота распространения этой опухоли точно не известна, но она незначительна в сравнении с ПА. ПМА встречается исключительно у детей (средний возраст — 10 мес), локализуясь преимущественно в области гипоталамуса и зрительного перекреста, одинаково часто у больных мужского и женского пола [10, 11]. Описаны единичные случаи у детей старшего возраста и взрослых с поражением таламуса, мозжечка, ствола мозга и спинного мозга [12].

Макроскопически ПМА имеет вид желатинозного солидного узла, иногда с инфильтративным ростом в окружающие ткани.

Микроскопически доминирующими признаками являются мелкие мноморфные клетки с биполярными отростками, расположенные среди миксоидного вещества (рис. 8). Местами образуются компактные участки как в ПА с единичными розенталевскими волокнами. Типичны ангиоцентрические структуры (см. выше). Встречаются митозы. В сравнении с ПА течение более агрессивное, II степень злокачественности [1]. Дифференциальную диагностику ПМА необходимо проводить с ПА [13]. В отличие от последней в ПМА очень редко встречаются протоплазматические астроциты и розенталевские волокна, отсутствуют

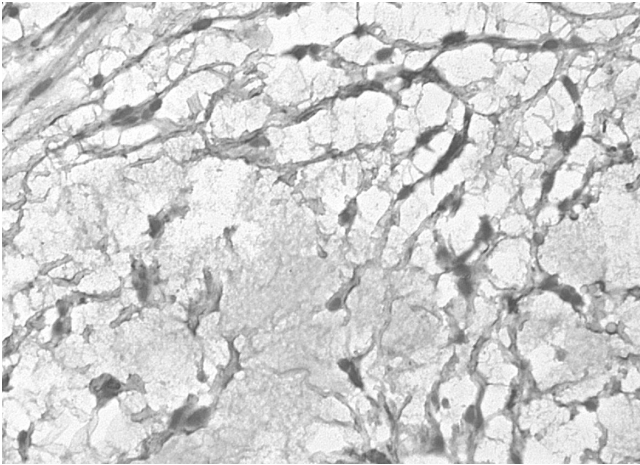


Рис. 8. ПМА. Опухолевые клетки с биполярными отростками, расположенные среди миксоидного вещества. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

гранулярные тельца и кальцификаты, но постоянно выявляются межклеточное миксоидное вещество и ангиоцентрические структуры. По нашим данным, ПМА может быть вариантом дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли. В одном из случаев опухоли, содержащей пиломиксоидный компонент, обнаружены периваскулярные ложные розетки и тубулярные структуры, которые могут указывать на ее эпендимальное происхождение [14].

Таким образом, при постановке диагноза ПА следует помнить следующее:

- эта опухоль ЦНС располагается исключительно в срединных структурах мозга по краниоспинальной оси;

- типичным для ПА являются не только «волосовидные» клетки, розенталевские волокна и гранулярные тельца, но и сочетание их с микрокистозными полями, содержащими протоплазматические опухолевые астроциты;

- гломерулоидные узелковые структуры в ПА возникают не в результате сосудистой (эндотелиальной) пролиферации, как в глиобластоме, а, скорее, являются аналогом сосудистой мальформации;

- при обнаружении микроскопически гигантских многоядерных клеток и клеточных элементов с причудливыми ядрами необходимо подходить к прогнозу осторожно, особенно при субтотальном удалении опухоли, поскольку данные изменения являются потенциально злокачественными;

- протоплазматическая астроцитоза мозжечка (II степень злокачественности) может оказаться ПА (I степень злокачественности). Чтобы исключить или подтвердить это, необходимо как минимум исследовать повторные срезы опухолевой ткани;

- ПМА — вариант ПА, обладает сравнительно более агрессивным течением (II степень злокачественности) и состоит в соответствии с названием преимущественно из мелких пилоидных клеток с биполярными отростками, расположенных в миксоидном матриксе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scheithauer B. W., Hawkins C., Tihan T., et al. // *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* / Ed. D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee.— Lyon, 2007.— P. 14—21.
2. Burger P. C., Scheithauer B. W. *Atlas of Tumor Pathology*.— Washington, 1994.— P. 77—96.
3. Опухоли и опухолеподобные процессы центральной нервной системы (классификация, частота, определение степени злокачественности, патоморфологическая диагностика): Учеб.-методич. пособие / Д. Г. Григорьев, Е. Д. Черствой, А. И. Герасимович.— Минск, 2001.— С. 28—29.
4. Мацко Д. Е., Коршунов А. Г. *Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение)*.— СПб., 1998.— С. 31—34.
5. Burger P. C., Scheithauer B. W., Paulus W., et al. // *Pathology and Genetics of the Tumours of the Nervous System* / Ed. P. Kleihues, W. K. Cavenee.— Lyon, 2000.— P. 45—51.
6. Григорьев Д. Г., Портянко А. С. // *Здравоохранение*.— 2003.— № 4.— С. 48—50.
7. Григорьев Д. Г. *Патоморфология редких нейроэпителиальных опухолей ЦНС*.— Минск, 2005.— С. 14—16.
8. Cottingham S. L., Boesel C. P., Yates A. J // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*— 1996.— Vol. 55.— P. 654.
9. Tihan T., Fisher P. G., Kepner J. L., et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*— 1999.— Vol. 58.— P. 1061—1068.
10. Chikai K., Ohnishi A., Kato T. // *Acta Neuropathol.*— 2004.— Vol. 108.— P. 109—114.
11. Komotar R. J., Burger P. C., Carson B. S., et al. // *Neurosurgery*.— 2004.— Vol. 56.— P. 72—79.
12. Komotar R. J., Carson B. S., Rao C., et al. // *Neurosurgery*.— 2005.— Vol. 58.— P. 91.
13. Fernandez C., Figarella-Branger D., Grand N., et al. // *Neurosurgery*.— 2003.— Vol. 53.— P. 544—553.
14. Д. Г. Григорьев // *Вопр. онкологии*.— 2009.— № 6.— С. 783—785.

Поступила 26.09.11.

PATHOMORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF PILOCYTIC ASTROCYTOMA

M. E. Stepanov, D. G. Grigoriyev

The pilocytic astrocytoma occurrence, localization, macro- and microscopic features are described in detail. The following main characteristics of that tumor are stressed: that neoplasm in the CNS localizes mostly in the brain median structures along the cranio-spinal axis; in addition to the «piloid» cells, Rosenthal's fibers and granular corpuscles there are typically found in the pilocytic astrocytoma those cells combinations with microcystic fields containing protoplasmic tumor astrocytes; the glomerular nodular structures appear in that tumor not only due to the vascular (endothelial) proliferation as it occurs in glioblastoma but they are rather a vascular malformation analogue. When giant multinuclear cells and cell elements having bizarre nuclei microscopically the prognosis should be approached carefully especially in case of the tumor subtotal removal as those changes are potentially malignant; the cerebellum protoplasmic astrocytoma (malignancy grade II) may be a PA (malignancy grade I). For exclusion or confirmation it is necessary at least to re-study the tumor tissue section. The pilomixoid astrocytoma (a variant of the pilocytic astrocytoma) demonstrates a more aggressive course (malignancy grade II) and consists mostly of small piloid cells with bipolar appendices in the mixoid matrix as follows form its name.

Key words: pilocytic astrocytoma, ocular nerve glioma, pilomixoid astrocytoma.

Адрес для корреспонденции:

Степанов Михаил Евгеньевич.
Минское областное патологоанатомическое бюро.
223041, Минская обл., Минский р-н, п/о Лесное-1;
сл. тел. (8-017) 265-22-47.



М. И. РИМЖА, Н. А. МАНАК, И. В. ГАЙШУН

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ПРИКЛАДНОЙ СТАТИСТИКИ В НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Белорусский государственный медицинский университет,
Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь,
Институт математики НАН Беларуси

Изложены общие сведения о методах прикладной статистики, приведена последовательность расчетов наиболее часто используемых статистических показателей.

Ключевые слова: статистика, выборочная совокупность, статистические показатели, медицина.

1. Общие сведения о статистическом наблюдении

Статистика (от лат. status — состояние дел) — общественная наука, изучающая количественную сторону массовых явлений в неразрывной связи с их качественной стороной в конкретных условиях места и времени. Прикладная статистика, как метод обработки цифровых данных, широко применяется и в медицине. При этом преследуются не математические, а медицинские цели, поскольку предмет исследования (больные, штаммы микроорганизмов и т. д.) принадлежит соответствующей отрасли медицины (кардиология, гастроэнтерология, микробиология и т. д.), а целью является установление закономерностей возникновения и клинического проявления патологических состояний, оценка эффективности диагностических, лечебных, реабилитационных, профилактических и других мероприятий.

Статистика изучает закономерности распределения массовых явлений, состоящих из множества отдельных элементов или фактов, называемых единицами наблюдения и характеризующихся рядом признаков. Признак — это свойство, характерная черта или иная особенность объектов (явлений), которые можно измерять и регистрировать. Набор материально существующих объектов, обладающих массовостью, типичностью, качественной однородностью, но различающихся индивидуальными признаками (свойствами), объединенными для группового изучения, называется статистической совокупностью, а их число — объемом совокупности. Количественная характеристика присущих статистическим совокупностям закономерностей в конкретных условиях места и времени выражается в обобщающих показателях. Каждая единица совокупности обладает как индивидуальными (отличающимися) свойствами, так и общими (сходными). Например, конкретный больной пневмонией имеет свои показатели возраста, массы тела

и др. В то же время группа указанных пациентов обладает общим признаком — наличием воспалительного процесса в легочной ткани, то есть она однородна по интересующему исследователя свойству (наличие пневмонии).

Признаки отдельных единиц могут быть количественными и отличаться конкретной величиной (возраст, стаж работы, рост и т. д.) или качественными (атрибутивными), не поддающимися числовому выражению (пол, семейное положение и т. д.). Различия количественных значений однородных признаков у отдельных единиц называется вариацией и является одной из особенностей массовых явлений.

Любое статистическое исследование начинается с определения его цели, программы, объема, методов, конкретных объектов и единиц наблюдения, предположения об ожидаемых результатах. Так формируется планомерная и научно обоснованная программа статистического наблюдения, в ходе выполнения которой получается массив первичной информации (сведений) о тех свойствах, которыми должна быть охарактеризована каждая интересующая единица. От данного этапа работы будет зависеть полнота и информативность результатов проведенных в дальнейшем морфологических, физиологических, биохимических, микробиологических и других исследований, накопленных в ходе лабораторного эксперимента или клинического наблюдения. Фактический материал также может быть заимствован из первичных документов учета (история болезни, карта амбулаторного больного и т. д.).

Собранный массив данных нуждается в систематизации, называемой группировкой, предусматривающей расчленение совокупности на группы, однородные либо по одному признаку (простая группировка), либо по нескольким (комбинационная группировка). В результате происходит упорядочение информации и она становится пригодной для дальнейшего анализа. Наиболее приемлемой формой группировки являются статистические таблицы, ряды и т. д., когда числовые значения признака располагаются в порядке, интересующем исследователя (например, по возрасту пациентов, по этиологии заболевания и т. д.). Систематизация первичных данных, включающая их группировку, обобщение и оформление в таблицах, а также расчет некоторых производных показателей (например, общее количество больных), называется **сводкой**. На заключительном этапе проводится математическая обработка цифровых данных, их анализ и формулировка итогов и выводов.

Качественные и количественные характеристики единиц совокупности обусловлены влиянием двух групп факторов: основных и случайных, которые не зависят друг от друга, не влияют один на другой, не взаимодействуют между собой, не переходят из случайных в основные и наоборот. Основные факторы

связаны с природой явления и присутствуют постоянно, в то время как случайные не связаны с происхождением явления, поэтому они могут быть, а могут и не быть. В то же время, поскольку отдельные единицы совокупности несут на себе влияние множества случайных факторов, то по единичным наблюдениям нельзя судить о закономерностях возникновения и развития того или иного явления. Это возможно только при исследовании массы единиц путем их обобщения и абстрагирования от случайных факторов. Например, если у одного больного абсцесс вызван золотистым стафилококком, то это не означает, что и у остальных пациентов с той же нозологической формой заболевания будет обнаружен данный вид бактерий, поскольку видовой состав гноеродных микроорганизмов представлен несколькими десятками. Каждое явление, взятое в отдельности, всегда представляется случайным, в то время как при их массовости проявляются типичные или статистические закономерности, поскольку вступает в силу **закон больших чисел**. Сущность данного закона состоит в том, что по мере увеличения числа наблюдений влияния случайных факторов на значение признака взаимно погашаются в сводных (общих) характеристиках (средние величины и др.), а на поверхность выступает действие основных (преобладающих, детерминирующих) причин, которые и определяют закономерные свойства изучаемого явления.

По охвату единиц исследуемого объекта различают сплошное и не сплошное наблюдение. В первом случае ставится задача получить сведения о всех единицах совокупности, называемой генеральной (N). Однако такие исследования не только требуют больших материальных и трудовых затрат, но в большинстве своем технически невыполнимы, поскольку генеральная совокупность может представляться как бесконечно большое множество исследований (например, количество лабораторных исследований воздушной среды и т. д.) или исчисляться миллионами единиц (численность населения Беларуси), а то и миллиардами (численность населения Земли). Поэтому на практике прибегают к выборочному наблюдению (n), когда из генеральной совокупности отбирается ограниченная по численности группа, а полученные результаты по интересующему признаку распространяются на соответствующие генеральные совокупности. Для исследований в области медицины отбор единиц проводится с помощью следующих наиболее часто используемых методов.

1. **Рандомизация** или **простой случайный отбор**, при котором необходимое количество единиц извлекается из генеральной совокупности через определенный интервал, избранный случайно (например, отбирается каждая 5-я история болезни). При этом исходят из предположения, что интересующая единица совокупности с равной вероятностью может попасть в выборку.

2. **Простой отбор с помощью регулярной процедуры** осуществляется с четко определенной составляющей (например, госпитализация по дням недели; больные пневмонией, но только в возрасте 25 лет и т. д.).

3. **Стратифицированный (стратометрический, типический, расслоенный, районированный) отбор** заключается в том, что генеральная совокупность подразделяется на отдельные слои (страты или кластеры), представляющие собой однородные объекты (единицы) с точки зрения статистических характеристик (например, пациенты делятся на страты по возрастным группам, профессии, продолжительности курения и т. д.).

4. **Серийный или гнездовой отбор** используется в случае необходимости исследования сразу всего «блока» (серии) единиц. Например, при оценке терапевтической эффективности лекарственного средства в выборку попадут все лица, получавшие с лечебной целью интересующий исследователя препарат.

Число отобранных единиц наблюдения, включенных в выборочную совокупность, называется объемом выборки.

Важным свойством выборок является их зависимость. Если одному явлению из первой выборки соответствует только одно явление из другой, то они являются зависимыми и для них характерен одинаковый объем, сформированный путем парного отбора (например, одно измерение до введения препарата, другое — после введения; обследование мужа и жены и т. д.). В случаях, когда указанные требования не соблюдаются, выборки относятся к независимым.

Результаты исследований выборочной совокупности должны дать такую информацию об интересующих признаках, которая была бы получена и при анализе генеральной совокупности, то есть выборка должна быть репрезентативной (*от франц. representative — представительный*). Репрезентативность (представительность) — это способность выборки представлять свойства изучаемых признаков достаточно полно с точки зрения их *изменчивости* в генеральной совокупности. Разумеется, что результаты выборочных исследований всегда будут несколько отличаться от тех, которые были бы выявлены при изучении генеральной совокупности. В статистике это расхождение называется ошибкой репрезентативности (средняя ошибка выборки) и всегда имеет место при исследовании выборочной совокупности, которая никогда не воспроизводит в точности генеральную. Чем больше значение ошибки репрезентативности, тем в большей степени выборочный показатель отличается от показателя генеральной совокупности. С другой стороны, чем больше выборка, тем меньше будет значение статистической ошибки, поскольку объем выборки будет приближаться к объему генеральной совокупности.

Количественная оценка изучаемых признаков проводится с помощью *математических методов*, позволяющих на основе логики и доказательств получить *статистические показатели* в виде *обобщенной* числовой оценки. При *альтернативном* варьировании признаков (либо есть, либо нет) их наличие выражается *натуральными числами счета* (1, 2, 3 и т. д.), отличающимися одно от другого на единицу и свидетельствующими о массовости или единичности при-

знаков. Наименьшим натуральным число является 1, наибольшее — не определяется, поскольку предполагает бесконечность. К натуральным числам не принадлежат отрицательные и дробные, а также ноль.

В то же время судить о распространенности изучаемых признаков (процессов, явлений) во времени, пространстве, отдельных популяциях, а также говорить о каких-либо закономерностях по натуральным числам (часто их называют *абсолютными*) нельзя, поскольку, как правило, они получены из различных по объему выборок. Допустим, после введения 500 людям вакцины А поствакцинальные реакции отмечены у 15, а после введения 1000 людей вакцины Б — также у 15. Естественно, одинаковые цифры 15 не дают оснований признать реактогенность вакцин равнозначной, поскольку получены из разного числа наблюдений. Для объективной оценки натуральные числа переводятся в относительные.

Относительные показатели (величины) представляют собой результат отношения количества обнаруженных единиц в конкретной выборке к какому-либо основанию (база сравнения) и позволяют определить *частоту (распространенность)* интересующего явления в среде (*интенсивные показатели*) или *структуру* (частость, доля, удельный вес) явления (*экстенсивные показатели*). Базой сравнения при расчете относительных величин выступают 100 (относительная величина будет выражена в процентах, %), 1000 (промилле, ‰), 10 000 (продецимилле, ‹‰), 100 000 (просантимилле, ‹‰‰).

Наиболее часто в медицинской практике используют такие интенсивные показатели, как заболеваемость, болезненность, летальность и смертность, при расчете которых всегда имеют место две самостоятельные, строго разграниченные и качественно разнородные совокупности, одна из которых является средой (численность населения, количество проведенных лабораторных исследований и т. д.), а вторая — явлением (число заболевших, число положительных лабораторных тестов и т. д.). Интенсивные показатели являются количественной мерой вероятности наступления того или иного события в определенных условиях.

Заболеваемость — число заболевших на 100, 1000 и т. д. жителей. В зависимости от поставленной задачи она может исчисляться не на все население, а на отдельные его группы (с учетом возраста, пола, профессиональных групп и др.), за разные временные периоды (год, месяц, неделя и т. д.), на отдельных территориях.

Болезненность (распространенность) — суммарное количество больных с данной нозологической формой, состоявших на учете на начало года, и вновь зарегистрированное число больных в текущем году. Показатель применяется при анализе заболеваний с хронической формой течения (туберкулез, ВИЧ, сахарный диабет и др.).

Летальность — количество умерших от числа заболевших данной нозологической формой, выраженное в процентах.

Смертность — количество умерших от данной нозологической формы в расчете на общую числен-

ность населения или на отдельные группы, выраженное, как правило, в просантимилле (‰‰‰).

В научной и практической работе врача подобным образом исчисляются и другие интенсивные показатели (инфицированность, риск заражения, частота микробной контаминации, показатель абацеллирования и т. д.).

Экстенсивные показатели характеризуют структуру (частость, доля, удельный вес) отдельных единиц в процентах от их общего количества. При этом имеется только одна статистическая совокупность, например, большие конкретной нозологической формой, среди которых определяется доля лиц с легким, средней тяжести, тяжелым и очень тяжелым течением заболевания. Характерной особенностью экстенсивных показателей является их взаимозависимость, когда при изменении одного изменяются и другие, поскольку в сумме они всегда составляют 100%. В медицинских исследованиях экстенсивные показатели имеют как самостоятельное значение (например, лейкоцитарная формула крови), так и выступают в качестве дополнительной информации к интенсивным величинам (этиологическая структура кишечных инфекций при разных уровнях заболеваемости и т. д.).

Интерпретация полученных относительных показателей применительно к изучаемому явлению составляет заключительный этап исследования — научный анализ, по результатам которого подводятся итоги, формулируются выводы, предлагаются конкретные рекомендации.

Таким образом, массовое наблюдение, группировка и свodka полученных результатов, вычисление обобщающих показателей и аналитическая оценка их составляют статистический метод, который универсален в любой научной области (медицина, экономика и т. д.).

2. Вариация. Ряды распределения. Уровни значимости

Различные количественные значения признака в одной и той же совокупности, например, масса тела детей, родившихся на 40-й неделе беременности, называются *вариацией (рассеиванием)*. Саму варьирующую величину, способную принимать разные значения, называют *случайной переменной*, а ее числовое выражение — *вариантой (v)*. Большинство статистических закономерностей проявляется через вариацию, которая обусловлена либо разными значениями признака, либо его наличием или отсутствием (альтернативная вариация).

Чтобы определить характер распределения вариантов, их ранжируют, то есть располагают в порядке возрастания или уменьшения числовых значений. Такой упорядоченный цифровой ряд называется вариационным рядом распределения. В ранжированном ряду варианты имеют характерное расположение, когда большинство из них находится вблизи центральной части с постепенным уменьшением (рассеиванием) к краям ряда.

Распределение вариантов представляет собой объективный процесс, зависящий от природы конкретного

явления, в связи с чем частота появления отдельных признаков связана с теорией вероятностей, изучающей закономерности случайных величин принимать определенное значение из множества возможных. Результат или исход отдельного испытания (статистического наблюдения) называется событием, а числовая мера его наступления — вероятностью. Вероятность выражается математической формулой:

$$P = m:n,$$

где P — вероятность; m — число обнаруженных признаков (единиц, явлений); n — число всех равно возможных случаев обнаружения признаков (единиц, явлений).

Дискретно варьирующие варианты (признак или есть, или его нет), чаще всего имеют биномиальное распределение, которое определяется следующим образом. Если p — вероятность появления события (признака); q — вероятность не появления события (признака), то вероятность появления признака у k единиц совокупности, состоящей из n единиц, равна:

$$p_{n,k} = C_n^k \times p^k \times q^{n-k},$$

где $C_n^k = \frac{n \times (n-1) \times (n-2) \dots (k-k+1)}{1 \times 2 \times 3 \dots (k-1) \times k}$, k — коэффициент

разложения бинома Ньютона равен:

$$(p+q)^n = p^n + C_n^1 \times p^{n-1} \times q + C_n^2 \times p^{n-2} \times q^2 + \dots + C_n^{n-1} \times p \times q^{n-1} + q^n.$$

Например, при $n=2$:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 \text{ и поэтому } C_2^1 = 2; p_{2,1} = 2pq;$$

при $n=3$:

$$(p+q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3 \text{ и поэтому}$$

$$C_3^1 = 3; C_3^2 = 3; p_{3,1} = 3p^2q; p_{3,2} = 3pq^2;$$

при $n=4$:

$$(p+q)^4 = p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4 \text{ и поэтому}$$

$$C_4^1 = 4; C_4^2 = 6; C_4^3 = 4; p_{4,1} = 4p^3q; p_{4,2} = 6p^2q^2; p_{4,3} = 4pq^3.$$

В общем случае коэффициенты C_n^k определяются с помощью арифметического треугольника Паскаля, на вершине и по бокам которого стоит цифра 1, а каждое последующее число равно сумме расположенных над ним чисел, показывающих распределение вероятностей случайной величины (рис. 2.1).

Визуально схема распределения признаков при биномиальном распределении напоминает куполо-

образную форму. По мере увеличения различий между p и q (например, $p=0,7$ и $q=0,3$ или $p=0,9$ и $q=0,1$) появится некоторая асимметрия, однако с ростом числа наблюдений (n), треугольник Паскаля опять начнет принимать форму купола даже при значительном различии между p и q .

При альтернативной вариации, когда частота появления признаков (p) мала, а частота их отсутствия (q) приближается к 1, будет отмечаться распределение Пуассона с характерным смещением верхней части купола треугольника Паскаля или вправо, или влево. В медицине распределение Пуассона имеет место при редко встречающихся физиологических явлениях (рождение двоен, рождение троен и др.) и патологических состояниях (муковисцидоз, саркоидоз и др.). При увеличении частоты обнаружения признака, например при росте заболеваемости саркоидозом, распределение начнет приближаться к биномиальному.

Поскольку при биномиальном распределении значение показателя бинома ограничивается коэффициентом k , то при увеличении последнего и приближении к бесконечности распределение становится непрерывным или нормальным, а кривая распределения (полигон) превращается в симметричную плавную куполообразную кривую, называемую нормальной вариационной кривой (рис. 2.2).

В человеческой популяции распределение большинства физиологических, биохимических, морфологических признаков подчиняется закону нормального распределения, в связи с чем он широко используется при статистическом анализе результатов научных исследований в области медицины. При этом теоретическая основа вариации остается той же, что и при биномиальном распределении, то есть является результатом совместного действия многих разнонаправленных и независимых друг от друга факторов.

Поэтому ряды распределения не являются искусственно созданными, а представляют собой результат объективного расположения признаков во времени и пространстве под воздействием множества разнонаправленных факторов их формирующих. Как

1
1 1
1 2 1
1 3 3 1
1 4 6 4 1
1 5 10 10 5 1
1 6 15 20 15 6 1
1 7 21 35 35 21 7 1
1 8 28 56 70 56 28 8 1
1 9 36 84 126 126 84 36 9 1
1 10 45 120 210 252 210 120 45 10 1
1 11 55 165 330 462 462 330 165 55 11 1
1 12 66 220 495 792 924 792 495 220 66 12 1
1 13 78 286 715 1287 1716 1716 1287 715 286 78 13 1
1 14 91 364 1001 2002 3003 3432 3003 2002 1001 364 91 14 1

Рис. 2.1. Треугольник Паскаля

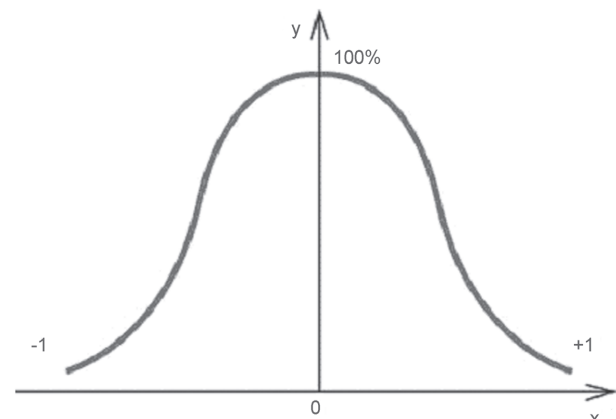


Рис. 2.2. Нормальная вариационная кривая

следствие, отдельным местоположениям вариант будут соответствовать вероятности их появления. Поэтому вариационный ряд одновременно является и рядом распределения вероятностей. Числовые значения вероятностей, признанные достаточными для того, чтобы по результатам выборочных исследований можно было уверенно судить о явлении в генеральной совокупности, называются доверительными. Обычно в качестве доверительных выбирают значения 0,95, 0,99 или 0,999 по отношению к 1, или 95%, 99% и 99,9% по отношению к 100. В большинстве случаев при проведении научных исследований в области медицины считается достаточной доверительная вероятность 0,95 (95%). В случаях, когда необходима очень точная оценка результатов исследований (например, токсикологическая характеристика нового лекарственного средства), применяются более высокие уровни доверительной вероятности: 0,999, или 99,9%. Интервал, в котором по результатам выборочного исследования и с установленной доверительной вероятностью будет находиться значение параметра в генеральной совокупности, называется доверительным интервалом.

Определенным значениям вероятностей соответствуют уровни значимости (P), свидетельствующие о частоте получения случайного отклонения от установленных результатов. Другими словами, уровень значимости показывает, в каком проценте случаев (с какой вероятностью) все же возможно расхождение (ошибка) результатов выборочной и генеральной совокупностей. В медицинских научных исследованиях обычно используют 3 уровня значимости: $P \leq 0,05$; $P \leq 0,01$; $P \leq 0,001$. Уровень значимости $P \leq 0,05$ свидетельствует о том, что результаты и выводы, полученные на выборочной совокупности, будут расходиться с результатами и выводами в генеральной совокупности меньше, чем в 0,05 случаев от единицы (или меньше, чем в 5% случаев). Другими словами, в 95% случаев есть уверенность в том, что различия действительно имеют место, и лишь в 5% — что различий нет.

Уровни значимости используют и для оценки существенности различий показателей, полученных из двух выборочных совокупностей. При этом статистическое сравнение изначально предполагает наличие нулевой гипотезы, согласно которой существенных различий между сравниваемыми величинами нет (разность равна нулю), а имеющиеся на первый взгляд различия носят случайный характер. Обратное утверждение о том, что различия есть, называется альтернативной гипотезой. Принятие или отклонение нулевой гипотезы проверяется с помощью критериев значимости, то есть специально рассчитанных величин, функции распределения которых известны. Статистическая значимость — это вероятность получения результата выборочного исследования при условии, что сохраняется нулевая гипотеза, а обнаруженная связь носит случайный характер и не является свойством совокупности. Количественной оценкой истинности принятия гипотезы является указанный выше P , представляющий собой вероятность ошибочного отклоне-

ния нулевой гипотезы. Допустим, при сравнении двух выборочных средних уровень значимости составил 0,05 ($P \leq 0,05$). Это означает, что вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы меньше 5%, следовательно, в 95% случаев нулевая гипотеза отклоняется, а сравниваемые показатели отличаются своими значениями.

При нормальном распределении числовое значение P определяется с помощью t -критерия Стьюдента. В качестве так называемого двухвыборочного t -критерия он используется для проверки гипотезы о равенстве генеральных средних двух независимых, несвязанных выборок разных по объему. Парный критерий из одной и той же группы объектов служит для проверки гипотез о средних (например, результаты до применения препарата и после применения). Эмпирические (рассчитанные) значения t -критерия сравнивают с так называемыми критическими величинами, приведенными в табл. 2.1 для определенного числа степеней свободы (f), представляющего количество свободно варьирующих признаков в изучаемой совокупности.

Нормальное распределение вариант, которое имеет место, как правило, только при больших объемах выборочной совокупности, является обязательным условием для применения t -критерия Стьюдента.

В случаях, когда характер распределения неизвестен (нет параметров распределения), используют так называемые непараметрические методы. Одним из них является **U-критерий Манна—Уитни** (критерий Манна—Уитни—Вилкоксона; критерий Вилкоксона—Манна—Уитни, критерий суммы рангов Вилкоксона), используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками, позволяет определить, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя рядами: ранжированным рядом значений параметра в 1-й выборке и таким же рядом во 2-й. Чем меньше значения критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках значимы.

Последовательность расчетов

1. Из значений обеих сравниваемых выборок строится ранжированный ряд по степени нарастания значений признаков. Наименьшему значению признака присваивается наименьший ранг (порядковый номер). Общее количество рангов получится равным: $n_1 + n_2$, где n_1 — количество единиц в 1-й выборке, n_2 — во 2-й.

2. Полученный единый ранжированный ряд делится на 2, состоящие соответственно из единиц 1-й и 2-й выборок. Подсчитывается сумма рангов, приходящихся на долю элементов 1-й выборки, и отдельно — на долю элементов 2-й. Из 2 ранговых сумм определяется большая (T_x), соответствующая выборке с n_x единиц.

3. Полученные значения подставляются в формулу для вычисления значения U-критерия Манна—Уитни:

$$U = n_1 \times n_2 + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x.$$

4. По таблице критических значений U-критерия Манна—Уитни (табл. 2.2) при уровне значимости

Таблица 2.1

Критические значения коэффициента Стьюдента для отдельных уровней значимости (P) и числа степеней свободы f

f	P					
	0,05	0,02	0,01	0,005	0,002	0,001
1	12.7060	31.820	63.656	127.656	318.306	636.619
2	4.3020	6.964	9.924	14.089	22.327	31.599
3	3.182	4.540	5.840	7.458	10.214	12.924
4	2.776	3.746	4.604	5.597	7.173	8.610
5	2.570	3.649	4.0321	4.773	5.893	6.863
6	2.4460	3.1420	3.7070	4.316	5.2070	5.958
7	2.3646	2.998	3.4995	4.2293	4.785	5.4079
8	2.3060	2.8965	3.3554	3.832	4.5008	5.0413
9	2.2622	2.8214	3.2498	3.6897	4.2968	4.780
10	2.2281	2.7638	3.1693	3.5814	4.1437	4.5869
11	2.201	2.718	3.105	3.496	4.024	4.437
12	2.1788	2.6810	3.0845	3.4284	3.929	4.178
13	2.1604	2.6503	3.1123	3.3725	3.852	4.220
14	2.1448	2.6245	2.976	3.3257	3.787	4.140
15	2.1314	2.6025	2.9467	3.2860	3.732	4.072
16	2.1190	2.5830	2.9200	3.2520	3.6860	4.0150
17	2.1098	2.5668	2.8982	3.2224	3.6458	3.965
18	2.1009	2.5514	2.8784	3.1966	3.6105	3.9216
19	2.0930	2.5395	2.8609	3.1737	3.5794	3.8834
20	2.08600	2.5280	2.8453	3.1534	3.5518	3.8495
21	2.2.0790	2.5170	2.8310	3.1350	3.5270	3.8190
22	2.0739	2.5083	2.8188	3.1188	3.5050	3.7921
23	2.0687	2.4999	2.8073	3.1040	3.4850	3.7676
24	2.0639	2.4922	2.7969	3.0905	3.4668	3.7454
25	2.0595	2.4851	2.7874	3.0782	3.4502	3.7251
26	2.059	2.478	2.778	3.0660	3.4360	3.7060
27	2.0518	2.4727	2.7707	3.0565	3.4210	3.6896
28	2.0484	2.4671	2.7633	3.0469	3.4082	3.6739
29	2.0452	2.4620	2.7564	3.0360	3.3962	3.8494
30	2.0423	2.4573	2.7500	3.0298	3.3852	3.6460
32	2.0360	2.4480	2.7380	3.0140	3.3650	3.6210
34	2.0322	2.4411	2.7284	3.9520	3.3479	3.6007
36	2.0281	2.4345	2.7195	9.490	3.3326	3.5821
38	2.0244	2.4286	2.7116	3.9808	3.3190	3.5657
40	2.0211	2.4233	2.7045	3.9712	3.3069	3.5510
42	2.018	2.418	2.6980	2.6930	3.2960	3.5370
44	2.0154	2.4141	2.6923	3.9555	3.2861	3.5258
46	2.0129	2.4102	2.6870	3.9488	3.2771	3.5150
48	2.0106	2.4056	2.6822	3.9426	3.2689	3.5051
50	2.0086	2.4033	2.6778	3.9370	3.2614	3.4060
55	2.0040	2.3960	2.6680	2.9240	3.2560	3.4760
60	2.0003	2.3901	2.6603	3.9146	3.2317	3.4602
65	1.997	2.3851	2.6536	3.9060	3.2204	3.4466
70	1.9944	2.3808	2.6479	3.8987	3.2108	3.4350
80	1.9900	2.3730	2.6380	2.8870	3.1950	3.4160
90	1.9867	2.3885	2.6316	2.8779	3.1833	3.4019
100	1.9840	2.3642	2.6259	2.8707	3.1737	3.3905
120	1.9719	2.3578	2.6174	2.8598	3.1595	3.3735
150	1.9759	2.3515	2.6090	2.8482	3.1455	3.3566
200	1.9719	2.3451	2.6006	2.8385	3.1315	3.3398
250	1.9695	2.3414	2.5966	2.8222	3.1232	3.3299
300	1.9679	2.3388	2.5923	2.8279	3.1176	3.3233
400	1.9659	2.3357	2.5882	2.8227	3.1107	3.3150
500	1.9640	2.3330	2.7850	2.8190	3.1060	3.3100

$P \leq 0,05$ определяется значение для данных n_1 и n_2 . Если полученная величина U окажется меньше критической или будет равна ему, то признается наличие существенности различий между уровнем признака в рассматриваемых выборках, то есть нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная. При этом существенность различий тем

выше, чем меньше значение U . Если же полученное значение U больше табличного, то нулевая гипотеза сохраняется.

В каждой из выборок должно быть не менее 3 значений признака (допускается 2, но во втором тогда не менее 5) и не должно быть совпадающих значений.

Критические значения U-критерий Манна—Уитни для $P \leq 0,05$

n ₂	n ₁													
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
3	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8
4	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	11	12	13	13
5	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	17	18	19	20
6	6	8	10	11	13	14	16	17	19	21	22	24	25	27
7	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
8	10	13	15	17	19	22	24	26	29	31	34	36	38	41
9	12	15	17	20	23	26	28	31	34	37	39	42	45	48
10	14	17	20	23	26	29	33	36	39	42	45	48	52	55
11	16	19	23	26	30	33	37	40	44	47	51	55	58	62
12	18	22	26	29	33	37	41	45	49	53	57	61	65	69
13	20	24	28	33	37	41	45	50	54	59	63	67	72	76
14	22	26	31	36	40	45	50	55	59	64	67	74	78	83
15	24	29	34	39	44	49	54	59	64	70	75	80	85	90
16	26	31	37	42	47	53	59	64	70	75	81	86	92	98
17	28	34	39	45	51	57	63	67	75	81	87	93	99	105
18	30	36	42	48	55	61	67	74	80	86	93	99	106	112
19	32	38	45	52	58	65	72	78	85	92	99	106	113	119
20	34	41	48	55	62	69	76	83	90	98	105	112	119	127

Критерий углового преобразования Фишера (φ) предназначен для оценки существенности различий между процентными долями двух выборок, в которых встречается изучаемое явление. Математическая суть критерия состоит в переводе процентных долей в значения центрального угла (φ), который измеряется в радианах. Большой процентной доле будет соответствовать больший угол, а меньшей доле — меньший угол. Формула критерия имеет вид:

$$\varphi = 2 \arcsin(\sqrt{P}),$$

где P — процентная доля, выраженная в долях единицы.

При увеличении расхождения между углами для первой доли (φ_1) и углами для второй (φ_2), а также при увеличении объема выборок, значение критерия возрастает. Чем больше величина φ , тем больше вероятность значимости различий.

При использовании критерия Фишера необходимо учитывать следующие требования.

1. Ни одна из сравниваемых долей не должна быть равной нулю.

2. В одной из выборок количество наблюдений должно быть не менее 2, при этом необходимо соблюдать определенные соотношения в их численности: если в одной выборке всего 2, 3, 4 наблюдения, то во второй должно быть не менее, соответственно, 30, 7, 5. Поскольку верхний предел в критерии φ отсутствует, выборки могут быть сколь угодно большими.

В то же время следует отметить, что использование в области медицинских научных исследований непараметрических критериев, да к тому же на малых выборках, когда не вступает в силу закон больших чисел, выявить *закономерности* явления очень сложно, поскольку на процессы жизнедеятельности человека влияет большое количество факторов.

3. Средние величины

Поскольку количественные значения каждого индивидуального признака, входящего в *качественно*

однородную совокупность, как правило, отличаются, для получения обобщенного показателя рассчитывают *средние величины*, одним количественным значением характеризующие то общее, что присуще всем единицам. Существуют 2 класса средних величин: *степенные* (аналитические, порядковые) и *структурные* (позиционные).

Степенные средние величины. К степенным средним величинам относятся: 1) средняя арифметическая; 2) средняя геометрическая; 3) средняя гармоническая; 4) средняя квадратическая; 5) средняя кубическая.

Под *средней арифметической* понимается такое значение признака, которое имела бы каждая единица (варианта) совокупности, если бы общий итог всех значений признака был распределен равномерно между всеми единицами совокупности.

Средняя арифметическая простая получается при делении суммы не сгруппированных значений однородных величин (вариант) на число единиц наблюдения (вариант), обозначаемая буквой M (от латинского слова *media*).

$$M = \sum v : n,$$

где M — средняя арифметическая; $\sum v$ — сумма значений вариант; n — число единиц наблюдения.

Если сумма (Σ) величин вариационного ряда 8, 16, 9, 3, 14, 30, 25 составит 105, то $M = 105 : 7 = 15$.

В случаях когда значения отдельных вариант сгруппированы в связи с многократной их повторяемостью, рассчитывается *средняя арифметическая взвешенная*:

$$M = \Sigma(v \times n) : \Sigma n,$$

где $\Sigma(v \times n)$ — сумма значений отдельных вариант с учетом частоты их повторяемости; Σn — число единиц наблюдения с учетом частоты их повторяемости.

При расчете средней арифметической взвешенной *частотами* (весами) всегда являются числа, показывающие, сколько раз повторяется каждое значение усредняемого признака, положенного в основу группировки элементов совокупности.

Пример. Определить средний возраст пациентов, находящихся на стационарном лечении, если в возрасте 21 год было 2 человека, 22 года — 6, 23 года — 4, 24 года — 5, 25 лет — 3.

$$M = \frac{(21 \times 2) + (22 \times 6) + (23 \times 4) + (24 \times 5) + (25 \times 3)}{2 + 6 + 4 + 5 + 3} = \frac{509}{22} = 23,1 (\approx 23) \text{ года.}$$

Если исходная информация представлена в виде интервального ряда распределения, то средняя арифметическая взвешенная определяется по формуле:

$$M = \frac{\sum(v_i \cdot \Sigma n)}{\Sigma n},$$

где v_i — центральное (серединое) значение признака в интервале; $\Sigma(v_i \cdot \Sigma n)$ — сумма значений отдельных вариантов с учетом частоты их повторяемости; Σn — число единиц наблюдения с учетом частоты их повторяемости.

В интервальных рядах принято пользоваться усредненным значением интервалов, которые определяются как простые средние арифметические из двух крайних значений интервалов.

Пример. Определить средний возраст пациентов, если в возрастной группе 1—3 года госпитализировано 3 пациента, 4—6 лет — 4, 7—9 лет — 7, 10—12 лет — 10, 13—15 лет — 6 больных (табл. 3.1).

Средний возраст пациентов составит:

$$M = \frac{(2 \times 3) + (5 \times 4) + (8 \times 7) + (11 \times 10) + (14 \times 6)}{3 + 4 + 7 + 10 + 6} = 9,2 (\approx 9) \text{ лет.}$$

Полученная средняя арифметическая сама по себе ничего не говорит о том вариационном ряде, из которого она вычислена, так как значения вариант различны и одни из них концентрируются возле некоторого центра распределения очень тесно, другие значительно рассеяны, хотя средние величины могут быть одинаковыми. Например, в вариационном ряду 8, 16, 9, 3, 14, 30, 25 средняя арифметическая (M) равна 15,0, в другом (2, 8, 3, 5, 7, 22, 58) — тоже 15,0. Несмотря на одинаковые значения средних арифметических, они получены из рядов с различным размахом, когда разность между максимальными и минимальными значениями вариант неодинакова. В 1-м случае размах равен 27 (30—3), во 2-м — 56 (58—2). Кроме того, различные по значению варианты в разной степени удалены от средней арифметической. Это отклонение оценивается по степени рассеяния с использованием: а) размаха вариации; б) среднего линейного отклонения; в) дисперсии; г) среднего квадратического отклонения.

Размах вариации (R_v) — это разность между максимальным и минимальным значением вариант,

показывающая пределы, в которых изменяется величина признака изучаемой совокупности:

$$R_v = v_{\max} - v_{\min}.$$

Чем меньше отличаются между собой значения максимальной и минимальной вариант, тем меньше вариация и меньше отклонение значений вариант от средней арифметической. Однороднее будет и выборочная совокупность, более типичной и устойчивой окажется средняя арифметическая, являющаяся центром группирования вариант. В то же время размах вариации является очень приблизительной мерой ее оценки, поскольку из всего ряда чисел учитываются значения только 2 крайних вариант — наибольшей и наименьшей.

Линейное отклонение (d) представляет собой разность между значениями отдельных вариант и средней арифметической. Поскольку одна часть вариант оказывается больше средней, а другая — меньше, то сумма отрицательных и положительных значений равна нулю. Чтобы избежать равенства нулю, значения d возводятся в квадрат (d^2), в результате чего все числа имеют положительные значения.

Средний квадрат отклонений индивидуальных значений вариант от средней арифметической называется **дисперсией** (σ^2) и характеризует вариацию не отдельно взятых, а всех вариант ряда. Чем больше отличаются значения вариант, тем больше они отклоняются от средней и тем большей будет дисперсия.

Поскольку при суммировании квадратов отклонений (Σd^2) дисперсия представляет единицы измерения в квадратах (например, рост — в см², масса тела — в кг² и т. д.), на основе дисперсии рассчитывается **среднее квадратическое отклонение** (σ), называемое также **среднеквадратическое, среднеквадратичное, квадратичное, нормированное, стандартное**. Оно представляет собой положительное значение квадратного корня из дисперсии:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2},$$

или из суммы квадратов отклонений вариант от средней арифметической (Σd^2), деленной на объем выборочной совокупности (n):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n}},$$

При малом числе наблюдений (меньше 30) формула имеет следующий вид:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}}.$$

В среднем квадратическом отклонении (σ) изучаемое явление измеряется в тех же единицах, что и варьирующий признак (в см, кг и т. д.).

Таблица 3.1

Исходные данные (условные) для определения средней арифметической взвешенной

Возраст, лет	1—3	4—6	7—9	10—12	13—15
Количество пациентов, n	3	4	7	10	6
v_i — центральное (серединое) значение признака в интервале	(1+3):2=2	(4+6):2=5	(7+9):2=8	(10+12):2=11	(13+15):2=14

Приняв за 100% площадь рассеивания вариант, ограниченную кривой нормального распределения, были рассчитаны площади, заключенные между кривой и любыми 2 ординатами (рис. 3.1).

Как видно из рис. 3.1, на площади, составляющей 68,3% между 2 ординатами, проведенными на расстоянии 1σ с каждой стороны от средней арифметической (на рисунке обозначенной буквой μ), сконцентрировано соответственно 68,3% всех вариант. Площадь, заключенная между ординатами, проведенными на расстоянии 2σ от μ , составляет уже 95,4%, которую занимают 95,4% всех вариант. Наконец, 99,7% всех вариант рассеяны в пределах $\mu \pm 3\sigma$. Таким образом, то, что находится в пределах 3σ , относится к данному ряду распределения, то что за пределами 3σ , к этому ряду практически уже не относится. Отсюда вытекает правило трех сигм (3σ), согласно которому все значения нормально распределенной случайной величины лежат в интервале от $\mu + 3\sigma$ до $\mu - 3\sigma$.

Нетрудно заметить, что чем меньше σ , тем однороднее совокупность, а стало быть, типичнее средняя, устойчивее явление и процесс.

Среднее квадратическое отклонение используют для: а) расчета стандартной ошибки среднего арифметического (S_M); б) оценки достоверности различий двух средних величин; в) измерения колебаний значений вариационного ряда; г) индивидуальной оценки отдельных членов группы внутри совокупности (сигмальная оценка); д) сравнительной оценки соответствия средних арифметических тем вариационным рядам, для которых они вычислены.

Определение значимости различий между средними арифметическими используется для оценки эффективности диагностических, лечебных и профилактических мероприятий. Нулевая гипотеза в данном случае предполагает, что сравниваемые выборочные совокупности происходят из одной и той же генеральной и что различия между значениями их средних арифметических нет.

Пример. Изменилась ли микробная обсемененность воздуха в перевязочной до начала и после работы, если известны данные, приведенные в графах 1, 2, 5 табл. 3.2.

Последовательность расчетов

1. Определяют средние арифметические M_1 и M_2 , для чего значения вариант в графах 2 и 5 суммиру-

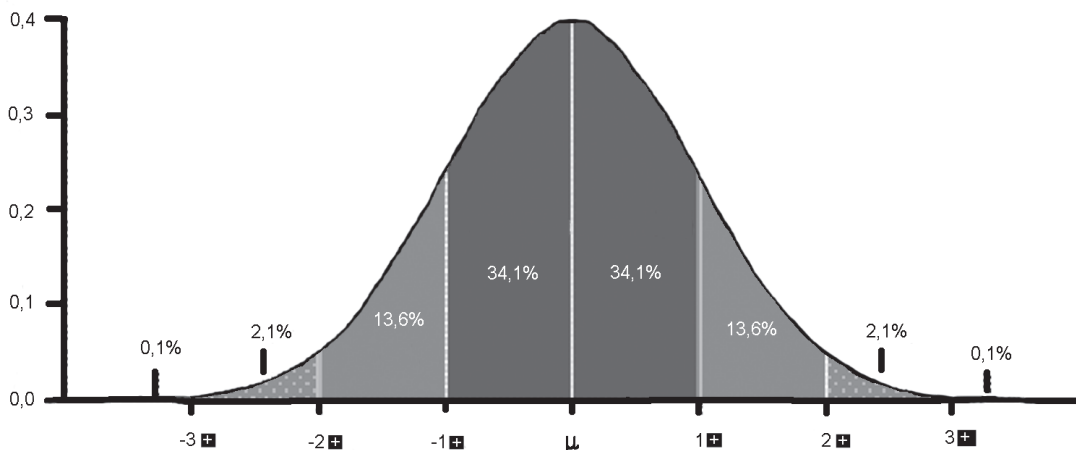


Рис. 3.1. Распределение площадей нормальной вариационной кривой

Т а б л и ц а 3.2

Исходные данные (условные) для расчета средней арифметической

№ исследования	До начала работы			После работы		
	Число микроорганизмов в 1 м ³ воздуха (v_1)	Отклонение (d) вариант от средней арифметической ($M_1 - v_1$)	d_1^2	Число микроорганизмов в 1 м ³ воздуха (v_2)	Отклонение (d) вариант от средней арифметической ($M_2 - v_2$)	d_2^2
1	2	3	4	5	6	7
1	120	380	144 400	410	380	144 400
2	400	100	10 000	560	230	52 900
3	490	10	100	1000	-210	44 100
4	270	230	52 900	510	280	78 400
5	710	-210	44 100	1200	-410	168 100
6	340	160	25 600	380	410	168 100
7	830	-330	108 900	1300	-510	260 100
8	640	-140	19 600	590	200	40 000
9	620	-120	14 400	1100	-310	96 100
10	580	-80	6 400	850	-60	3600
n=10	$M_1=500$		$\Sigma d_1^2=426 400$	$M_2=790$		$\Sigma d_2^2=1 055 800$

ются и делятся на число исследований ($n=10$). Значения M_1 и M_2 составляют 500 и 790 соответственно.

2. Вычисляют линейные отклонения ($d=M-v_i$) каждой варианты от средней арифметической (графы 3 и 6).

3. Значения каждого линейного отклонения (d) возводят в квадрат (графы 4 и 7) и полученные результаты суммируются:

$$(\sum d_{1(\text{до работы})}^2) = 426\,400;$$

$$(\sum d_{2(\text{после работы})}^2) = 1\,055\,800.$$

4. Определяют средние квадратические отклонения по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\sum d^2 : n} \text{ при } n \geq 30 \text{ и}$$

$$\sigma = \sqrt{\sum d^2 : (n-1)} \text{ при } n \leq 30.$$

В результате:

$$\sigma_{1(\text{до работы})} = \pm \sqrt{426\,400 : (10-1)} = \pm 217,2;$$

$$\sigma_{1(\text{после работы})} = \pm \sqrt{1\,055\,800 : (10-1)} = \pm 342,5.$$

5. Вычисляют стандартную ошибку для средних арифметических (S_M) по формуле:

$$S_M = \sigma : \sqrt{n}.$$

В результате:

$$S_{M1} = 217,2 : \sqrt{10} = 217,2 : 3,16 = \pm 68,7 (\approx 69).$$

$$S_{M2} = 342,5 : \sqrt{10} = 342,5 : 3,16 = \pm 108,4 (\approx 108).$$

6. Находят разность (d) между значениями M_1 и M_2 :
 $d = M_1 - M_2 = 500 - 790 = 290$.

7. Определяют ошибку разности между выборочными средними:

$$S_{dM} = \pm \sqrt{S_{M1}^2 + S_{M2}^2} = \pm \sqrt{69^2 + 108^2} = \pm 128.$$

8. Вычисляют величину t -критерия:

$$t = d : S_d = 290 : 128 = 2,26.$$

9. Эмпирическую (расчетная) величину t -критерия сравнивают с критическим значением (см. табл. 2.1) при соответствующем числе степеней свободы (f). Число степеней свободы для средней арифметической — это величина объема выборки, уменьшенная на 1 ($n-1$). В приведенном примере полученное значение t (2,26) при уровне значимости $P \leq 0,05$ и числе степеней свободы $f = (n_{1(\text{до работы})} - 1) + (n_{2(\text{после работы})} - 1) = (10-1) + (10-1) = 18$ превышает критический уровень t (2,10). Следовательно, нулевая гипотеза об отсутствии различий в значениях средних арифметических отклоняется и признается статистически значимым увеличением количества бактерий на 290 в 1 м³ воздуха в перевязочной после работы.

При сравнении 2 групп с малыми ($n \leq 30$) и неодинаковыми по объему выборочными совокупностями ошибка разности (S_d) определяется по формуле:

$$S_d = \sqrt{\frac{(\sum d_1^2 + \sum d_2^2) \times (n_1 + n_2)}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1) \times (n_1 \times n_2)}}.$$

Средняя геометрическая ($M_{\text{геом.}}$) применяется в тех случаях, когда изменения значений вариант происходят в геометрической прогрессии, то есть каждое последующее значение умножается на некоторое постоянное число, называемое знаменателем прогрессии. В области медицины изменение явлений в геометрической прогрессии имеет место в микробиологии, иммунологии, гематологии (размножение микроорганизмов, нарастание титра антител и т. д.).

Средняя геометрическая ($M_{\text{геом.}}$) получается в результате перемножения значений вариант (v) и извлечения из полученного произведения корня, показатель которого равен числу перемноженных вариант (n).

$$M_{\text{геом.}} = \sqrt[n]{v_1 \times v_2 \times v_3 \times \dots \times v_n}.$$

Например, из 2 значений (8 и 2) $M_{\text{геом.}} = \sqrt{8 \times 2} = 4$ (извлекается квадратный корень, поскольку взяты 2 варианты); из 3 значений (2, 4, 8)

$M_{\text{геом.}} = \sqrt[3]{2 \times 4 \times 8} = 4$ (извлекается корень кубический, поскольку взяты 3 варианты) и т. д. Если средний титр антител в крови при первом исследовании составлял 1:128, а при повторном увеличился до 1:256, то

$$M_{\text{геом.}} = \sqrt{128 \times 256} = 181.$$

При большом количестве вариант, а также при больших значениях произведений, исчисляемых 5 и более знаками, вычисление средней геометрической удобнее проводить с помощью логарифмов.

П р и м е р. Определить средний титр антител у пациента, если при каждом последующем взятии крови получены следующие данные (графа 2 табл. 3.3).

Последовательность расчетов

1. Логарифмируют показатели титров антител (128, 256 и т. д.). Полученные данные заносят в графу 3.

2. Суммируют показатели графы 3 и полученную сумму ($\sum \lg = 18,3628$) делят на число исследований ($n=7$). Среднее значение составит $M_{\lg} = 2,6232$.

3. Значение M_{\lg} с помощью десятичных антилогарифмов (функция 10^x) переводят в $M_{\text{геом.}}$. В данном примере $M_{\lg} = 2,6232 = M_{\text{геом.}} = 419,9 (\approx 420)$. Следовательно, средний титр антител составляет 1:420.

Поскольку средняя геометрическая определяется как корень n -й степени из произведений вариант, то ее не рассчитывают в случаях, когда хотя

Таблица 3.3

Исходные данные (условные) для расчета средней геометрической

№ сыворотки	Титры антител	lg титров антител
1	2	3
1	1:128	2,1072
2	1:256	2,4082
3	1:256	2,4082
4	1:512	2,7093
5	1:512	2,7093
6	1:1024	3,0103
7	1:1024	3,0103
		$\sum \lg = 18,3628$
		$M_{\lg} = 2,6232$

бы одна варианта имеет отрицательное значение или равна нулю. Кроме того, изменение показателей в геометрической прогрессии не подчиняется закону нормального распределения, поэтому статистическую ошибку для средней геометрической не рассчитывают.

Структурные средние. Для относительной характеристики величины варьирующего признака и внутреннего строения (структуры) рядов распределения используют структурные средние, к которым относятся медиана и мода.

Медианой (Me) является варианта, значение которой находится в середине ряда и делит его на две равные по численности части. В результате одна половина ряда распределения имеет значения вариант больше медианы, другая — меньше. Численное значение медианы определяют по так называемым *накопленным частотам*, то есть по числу единиц совокупности с определенным значением признака. Для этого вначале выбирают медианный интервал, в котором сумма накопленных частот превышает половину наблюдений от их общего числа, после чего полученные значения подставляют в формулу расчета медианы.

Пример. Определить медиану в дискретном вариационном ряду по данным, приведенным в графах 1 и 2 табл. 3.4.

Последовательность расчетов

1. Находят медианный интервал (класс), для чего сумму частот (объем выборки) делят на 2 ($146:2=73$).

2. Для определения местоположения медианы суммируют (кумуляруют) частоты (значения) p_i до значения, превышающего медианное ($Me=73$). Сумма накопленных частот (p_s) составляет 111. Так как значение медианы (73) находится между $p_s=58$ и $p_s=111$, то величина нижней границы медианного интервала, будет между 4-ми и 5-ми сутками и составит 4,5.

$$x_{Me}=(4+5):2=4,5.$$

3. Частота медианного класса (p_{Me}) равна числу пациентов, в медианном классе ($p_{Me}=53$).

4. Величина классового интервала (i) составляет 1, так как продолжительность стационарного лечения изучали с интервалом в одни сутки.

Таблица 3.4

Исходные данные (условные) для расчета медианы в дискретном ряду

Продолжительность стационарного лечения, сут (x)	Число больных (p _i)	Накопленные частоты (p _s)
1	2	2
1	8	8
2	6	14 (8+6)
3	24	38 (14+24)
4	20	58 (38+20)
5	53	111 (58+53)
6	12	
7	10	
8	5	
9	8	
	n=146	

5. Полученные значения подставляют в формулу для расчета значения медианы:

$$Me = x_{Me} + i \times \frac{(n:2) - p_s}{p_{Me}},$$

где Me — медиана; x_{Me} — нижняя граница медианного интервала; p_s — сумма накопленных (кумулятивных) частот, стоящая перед медианным интервалом (классом); p_{Me} — частота медианного интервала (класса); i — классовый промежуток (интервал); n — объем выборки.

$$Me = 4,5 + 1 \times \frac{(73 - 58)}{53} = 4,5 + (1 \times 0,28) = 4,78 (\approx 5,0).$$

Таким образом, медианному классу соответствует средняя продолжительность стационарного лечения больных 5 сут.

Незначительно отличается последовательность расчетов значения Me и в интервальном ряду.

Пример. Определить наиболее часто госпитализируемую возрастную группу населения согласно данным, приведенным в графах 1 и 2 табл. 3.5.

Последовательность расчетов

1. Медианный интервал составит: $275:2=137,5$ (138).

2. Накопленные частоты (p_s), между которыми находится медианный интервал, равны: p_s нижняя=89 и p_s верхняя=147.

3. Нижняя граница интервала, в котором находится Me , составляет 4 года (возрастная группа 4—6 лет), верхняя — 9 лет (возрастная группа 7—9 лет). Отсюда:

$$x_{Me}=(4+9):2=6,5 \text{ лет.}$$

5. Частота (значение) медианного класса (p_{Me}) равна 58, то есть числу больных, находящихся в медианном интервале.

6. Величина классового интервала (i) составляет 3 года.

7. Полученные значения подставляют в формулу для расчета значения медианы:

$$Me = 6,5 + 3 \times \frac{(138 - 89)}{58} = 6,5 + (3 \times 0,84) = 6,5 + 2,52 = 9,2 (\approx 9).$$

Таблица 3.5

Исходные данные (условные) для расчета медианы в интервальном ряду

Возраст больных, лет (x)	Число госпитализированных больных (p _i)	Накопленные частоты (p _s)
1	2	2
1—3	7	7
4—6	82	89 (7+82)
7—9	58	147 (89+58)
10—12	32	
13—15	25	
16—18	24	
19—21	19	
22—24	17	
25—27	6	
28—29	5	
	n=275	

Следовательно, медианному классу соответствующий возраст госпитализированных пациентов 9 лет.

В отличие от средней арифметической, на значение которой оказывают влияние все варианты, медиана не зависит от крайних значений признаков, расположенных по обе стороны от нее и является лучшей характеристикой среднего значения, но только в тех случаях, когда имеются *чрезмерно большие* или *малые* значения *крайних вариантов*, несимметричное распределение их в ряду, а также при небольшом числе наблюдений, существенно влияющих на уровень средней арифметической. В остальных случаях медиана, являющаяся только центром *распределения численности* единиц совокупности, не может заменить среднюю арифметическую, представляющую собой центр распределения *отклонений значений признака*. Таким образом, средняя арифметическая является более устойчивым показателем, поскольку определяется значениями всех вариантов совокупности.

Важнейшей характеристикой центра распределения является **мода (Mo)**, представляющая собой значение варианты, наиболее часто встречающейся в ряду распределения. При изменении распределения в концах вариационного ряда мода не меняется, то есть она обладает определенной устойчивостью к вариации признака и ее удобно применять при изучении рядов с неопределенными границами.

Для *дискретного* ряда модой будет наибольшее значение изучаемого признака, для *интервального* вначале необходимо определить модульный интервал, которому соответствует максимальная частота. Для ряда с *неравными интервалами* модальный интервал определяется по наибольшей плотности распределения.

Численное значение моды определяется по формуле:

$$Mo = x_{Mo} + i \frac{p_{Mo} - p_{Mo-1}}{(p_{Mo} - p_{Mo-1}) + (p_{Mo} - p_{Mo+1})},$$

где x_{Mo} — нижняя граница модального класса (интервала); p_{Mo} — частота (значение) в модальном классе; p_{Mo-1} — частота (значение) в классе (интервале), стоящем перед модальным; p_{Mo+1} — частота (значение) в классе (интервале), следующим за модальным; i — величина классового интервала.

Определение значения моды рассмотрим для данных, приведенных в табл. 3.5. Число госпитализированных больных, стоящее в возрастном интервале модального класса, составляет 82 ($p_{Mo}=82$); число больных в возрастном интервале, стоящем перед модальным классом, — 7 ($p_{Mo-1}=7$); число больных в возрастном интервале, следующим за модальным классом, составляет 58 ($p_{Mo+1}=58$); нижняя возрастная граница — 4 года ($x_{Mo}=4$); величина классового интервала — 3 года ($i=3$). Полученные значения подставляют в формулу:

$$\begin{aligned} Mo &= 4 + 3 \frac{82 - 7}{(82 - 7) + (82 - 58)} = \\ &= 4 + (3 \times 0,757) = 6,27 (\approx 6). \end{aligned}$$

Следовательно, среди госпитализированных пациентов больше всего оказалось детей в возрасте 6 лет.

Мода характеризует размер признака, свойственный *не всей совокупности* и зависит только от значения наибольшей частоты, поэтому также как и медиана, она не может заменить среднюю арифметическую.

Между средней арифметической (M), медианой (Me) и модой (Mo) существуют определенные соотношения, позволяющие определить каждую из этих величин, если известны числовые значения двух других. Соотношения выражаются следующими формулами:

$$M = (3Me - Mo) : 2;$$

$$Me = (Mo - 2M) : 3;$$

$$Mo = 3Me - 2M.$$

В медицинских исследованиях медиану и моду используют для оценки средней продолжительности заболевания, среднего срока лечения, среднего возраста пациентов, среднего срока продолжительности лечения. Например, при продолжительности лечения в условиях стационара большинства заболевших 10—15 сут несколько больных (3—4), находившихся на госпитализации 60—70 сут, существенно повлияют на значение средней арифметической. То же касается и возрастного состава, когда среди пациентов 20—30-летнего возраста окажется несколько человек в возрасте 85—90 лет. Поэтому в таких случаях для оценки среднего значения правильно будет использовать медиану и моду, которые, как отмечалось выше, не зависят от крайних значений вариационного ряда.

Средняя арифметическая и среднее квадратическое отклонение при альтернативной вариации признаков. Альтернативная вариация имеет место, когда часть признаков присутствует, а другая часть отсутствует. В общем виде данные при альтернативной изменчивости могут быть представлены в виде 2 классов: 1) охватывающие варианты с наличием интересующего признака (p); 2) охватывающие варианты с отсутствием интересующего признака (q). Относительная доля в совокупности, имеющая данный признак, соответствует средней арифметической (M). Среднее квадратическое отклонение будет выражено величиной:

$$\sigma_p = \sqrt{p \times q}.$$

Как и для других распределений, параметрами для биномиального распределения являются средняя арифметическая (M) и среднее квадратическое отклонение (σ). Теоретически их значения определяются значениями вероятностей p и q, а также значением k, то есть числом независимых событий, распределение которых изучается.

Значения p и q можно выразить по отношению к 1, а также в процентах, промилле, продецимилле, просантимилле.

Частота признака, выраженная в долях единицы или в процентах, имеет свою **статистическую ошибку (S_p)**, поскольку определяется в выборочной совокупности. Значения полученных выборочных долей отличаются от долей генеральных совокупностей по тем же законам, что и величины средних ариф-

метических. Статистическая ошибка для выборочной доли рассчитывается по формуле:

$$S_p = \sqrt{(p \times q) : n},$$

при объеме выборки менее 30 наблюдений — по несколько видоизмененной формуле:

$$S_p = \sqrt{(p \times q) : n - 1}.$$

При этом значение статистической ошибки будет одинаковым как для доли положительных результатов, так и для доли отрицательных.

Так как величины p и q изменяются в обратном отношении друг к другу (при увеличении p уменьшается q), то средняя ошибка не может быть больше произведения половинных значений p и q , то есть $0,5 \times 0,5 = 0,25$; $50 \times 50 = 2500$; $500 \times 500 = 250\,000$. Таким образом, только при равной доле положительных и отрицательных значений получается максимально возможная величина статистической ошибки. Произведения других значений будут меньше: $0,6 \times 0,4 = 0,24$; $30 \times 70 = 2100$; $200 \times 800 = 160\,000$. Следовательно,

$$S_p = \sqrt{(p \times q) : n} = \sqrt{(0,5 \times 0,5) : n} = \sqrt{0,25 : n}.$$

Таким образом, в случаях, когда есть сомнения в точности полученного значения p , можно взять в качестве статистической ошибки (S_p) максимально возможную величину (0,25) применительно к конкретному объему (n) выборочной совокупности.

Доверительные границы для доли, в пределах которых находится значение доли для генеральной совокупности ($P_{ген.}$), определяются по формуле:

$$p - ts_p \leq P_{ген.} \leq p + ts_p.$$

Приняв определенное значение t , соответствующее доверительной вероятности 0,95 или 0,99, можно определить доверительные границы для доли генеральной совокупности.

Пример. Определить среднюю арифметическую и среднее квадратическое отклонение по результатам изучения множественной устойчивости бактерий к 5 антибиотикам (табл. 3.6 графы 1 и 2).

$$M = \sum_{a \times n} : n = 350 : 110 = 3,18.$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum a^2 \times n - (\sum a \times n)^2 : n}{n - 1}} = \sqrt{\frac{1300 - 1114}{109}} = 1,3.$$

Определение существенности различий между размерами долей. Эта математическая операция проводится чаще всего, поскольку позволяет ответить на вопрос о значимости различий между показателями частоты явлений, обнаруженных в среде.

Пример. Из 52 пациентов женского пола при измерении артериального давления гипертензия обнаружена у 16, из 28 мужчин — тоже у 16. Имеются

Таблица 3.6

Данные для определения средних значений

Количество антибиотиков, а	Количество устойчивых штаммов, n	a×n	a ² ×n
1	2	3	4
1	15	15	1×15=15
2	20	40	4×20=80
3	25	75	9×25=225
4	30	120	16×30=480
5	20	100	25×20=500
Всего...	n=110	Σa×n=350	Σa ² ×n=1300

ли различия в частоте выявления повышенного артериального давления у лиц разного пола?

Последовательность расчетов

1. Определяют показатели частоты. Из 52 женщин повышенное давление отмечено у 16, а из 100 оно было бы выявлено у x . Отсюда $p_{жен.} = 30,8\%$. Аналогичным образом рассчитывают показатель для мужчин ($p_{муж.} = 57,1\%$).

2. Рассчитывают статистические ошибки для выборочных совокупностей:

$$S_{ржен.} = \pm \sqrt{(p \times q) : n} = \pm \sqrt{(30,8 \times 69,2) : 52} = \pm 6,4,$$

$$S_{рмуж.} = \pm \sqrt{(p \times q) : (n - 1)} = \pm \sqrt{(57,1 \times 42,9) : (28 - 1)} = \pm 9,5.$$

3. Определяют разность (d) между показателями частоты:

$$d = p_{жен.} - p_{муж.} = 57,1 - 30,8 = 26,3.$$

4. Вычисляют статистическую ошибку для разности показателей:

$$S_d = \pm \sqrt{S_{ржен.}^2 + S_{рмуж.}^2} = \pm \sqrt{6,4^2 + 9,5^2} = 11,5.$$

5. Определяют величину t -критерия.

$$t = d : S_d = 26,3 : 11,5 = 2,29.$$

6. Полученную величину t -критерия сравнивают с критическим значением в таблице t -критерия Стьюдента (см. табл. 2.1) при уровне значимости $P \leq 0,05$ и числе степеней свободы $f = (n_{жен.} - 1) + (n_{муж.} - 1) = (52 - 1) + (28 - 1) = 78$. Поскольку полученная величина $t = 2,29$ превышает критическое значение 1,99 для $f = 78$ (в таблице ближайшее значение для $f = 80$), то нулевая гипотеза об отсутствии различий между сравниваемыми величинами отклоняется при уровне значимости $P \leq 0,05$. Следовательно, частота обнаружения гипертензии у мужчин на 26,3% значимо выше, чем у женщин.

Средние величины необходимо вычислять для совокупностей, состоящих из достаточно большого числа единиц, когда вступает в силу закон больших чисел, позволяющий выявить закономерности, вызванные детерминирующим фактором, что и является целью научного исследования.

Продолжение в следующем номере.



РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Сегодня в редакции журнала «Здравоохранение» за круглым столом собрались педиатры, ревматологи, ортопеды-травматологи и терапевты. Профессор Н. Ф. Сорока призвал всех участников определить актуальность проблемы ревматоидного артрита в республике, остановиться на методах лечения заболевания в Беларуси, Европе и в мире в целом и поднять вопросы, которые будут интересны не только практикующим врачам, но и организаторам здравоохранения.

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

— Кому-то может показаться, что проблема заболеваний суставов не имеет существенного значения, ведь от этих болезней не умирают. Нужно смотреть шире. Вот несколько ключевых позиций: патология, которая прогрессивно нарастает по мере увеличения продолжительности жизни пациента (остеоартрит, остеопороз), рост заболеваемости болезнями костно-мышечной системы в молодом возрасте (по данным российских исследователей), что возвращает нас к вопросу о демографической безопасности страны. Учитывая, что в Беларуси сегодня работают всего 108 ревматологов, основная нагрузка падает на педиатров и терапевтов (благо они преодолели пропасть непонимания и действуют сообща), что предполагает процесс обучения этих специалистов диагностике патологии опорно-двигательного аппарата на раннем этапе.

Согласно последним данным (исследование проводили на кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО), базисную терапию ревматоидного артрита в столице назначают только спустя 6—8 лет после появления первых признаков болезни. То есть добиться ремиссии без нарушения функции суставов не удастся, пациентам приходится обращаться за помощью уже к ортопедом-травматологам.

Таким образом, обучение специалистов, ранняя диагностика и эффективное лечение — три кита, на которых будет долго держаться актуальность ревматической патологии, пока мы не изменим стратегию и тактику отношения к этой проблеме.

И. Д. Чижевская, главный внештатный детский кардиоревматолог Минздрава Республики Беларусь, доцент кафедры педиатрии БелМАПО:

— Полностью согласна с коллегой. Действительно, болезни суставов не являются причиной смерти, особенно в детском возрасте. Актуальность проблемы рев-

матоидного артрита связана с распространенностью патологии. По данным отчетов областных специалистов, сегодня в Беларуси зарегистрировано 526 детей с ювенильным ревматоидным артритом, что составляет порядка 2% в общей структуре кардиоревматологической заболеваемости (в республике не существует отдельной детской ревматологической службы, поэтому ведется общая статистика).

Что касается лечения, то нужно отметить, что базисную терапию ювенильного ревматоидного артрита детские кардиоревматологи начинают проводить на ранних этапах, но, к сожалению, нам пока не доступны новые методы лечения, практикуемые в Европе и России.

Н. Ф. Сорока, зав. 2-й кафедрой внутренних болезней БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Сколько детей на фоне традиционной базисной терапии выходят на инвалидность?

И. Д. Чижевская:

— Достаточно низкий процент, так как ювенильный ревматоидный артрит отличается от ревматоидного артрита у взрослых, и раннее назначение адекватного лечения дает положительные результаты. Как правило, на инвалидность выходят дети с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, который занимает в общей структуре заболеваемости около 10—15%.

Э. В. Руденко, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— На инвалидность выходят пациенты в молодом возрасте с высокой активностью ревматоидного артрита. На мой взгляд, говорить следует не столько о количестве, сколько о качестве жизни этих людей. Это действительно тяжелая жизнь, когда человек ежедневно, ежедневно страдает от боли, депрессии, осложнений после длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов...

Н. Ф. Сорока:

— По статистике через 5 лет от начала ревматоидного артрита на инвалидность выходят 30% от всех заболевших, через 10 лет — каждый второй, через 20 лет — все 100%.

Н. А. Мартусевич, главный внештатный ревматолог Минздрава Республики Беларусь, доцент 3-й кафедры внутренних болезней БГМУ:

— Нужно отметить положительную динамику по срокам верификации диагноза и обращения пациентов. По сравнению с ситуацией, сложившейся лет 7 назад, когда стали озвучивать проблему ревматоидного артрита (инициировал академик РАМН Е. Л. Насонов), по профилю пациентов, направленных в стационар, можно четко определить, что диагностика занимает уже несколько месяцев. Своевременная диагностика может быть затруднена из-за ненастроенности больного, как следствие, его позднего обращения к специалисту. В последнее время люди, страдающие ревматоидным артритом, приходят к врачу уже после обследования, определения маркеров раннего ревматоидного артрита. В такой ситуации есть возможность реально повлиять на течение болезни. Кстати, агрессивная форма ревматоидного артрита наблюдается в небольшом проценте случаев (до 5%). Вообще ранняя диагностика и лечение дают реальный эффект, значительно снижают выход на инвалидность.



И. Д. Чижевская, Н. А. Мартусевич,
Э. А. Михневич, К. В. Грабовский



Н. Ф. Сорока, Ю. К. Абаев, А. Л. Рекурн

Э. А. Михневич, доктор медицины Женевского университета (Швейцария), 1-я кафедра внутренних болезней БГМУ:

— На самом деле в Беларуси еще много проблем, связанных с ревматоидным артритом. Пациенты поступают в клинику в ужасном состоянии (с девиацией, множественными эрозиями, III—IV стадией ревматоидного артрита), когда коллегиально решаем, будет ли эффективна базисная терапия (метотрексат, сульфасалазин, плаквенил) или настраивать больного на использование биологических агентов, эффективных, но дорогостоящих средств.

В Швейцарии, где я работала до 2000 г. и защитила диссертацию, система страховой медицины полностью защищает пациентов с ревматоидным артритом, все они получают генно-инженерные лекарственные препараты (тогда только начинали использовать инфликсимаб). К тому же ревматологи работают в тесной связке с травматологами, моментально решают не только вопросы замены деформированных суставов, но и устраняют «сухожильные» проблемы.

Молодым женщинам с легким течением ревматоидного артрита при наличии моносиновита коленного сустава практикуют внутрисуставное введение осмиевой кислоты — рутинная практика, которая приносит отличные результаты.

Е. В. Кундер, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО:

— Наши врачи остаются практически безоружными и в отношении лечения воспалительных спондилоартропатий, которые характерны для молодых людей трудоспособного возраста. Основная проблема — быстрая, стремительная инвалидизация (через 5 лет от появления первых симптомов анкилозирующего спондилита 20% пациентов выходят на инвалидность). Из-за ограниченной подвижности, болевого синдрома и непереносимости физической нагрузки пациенты теряют работу. При данной патологии традиционная базисная терапия не имеет доказательной базы, в арсенале врача остаются нестероидные противовоспалительные препараты, которыми зачастую пациенты злоупотребляют из-за выраженного болевого синдрома, что приводит к желудочно-кишечным осложнениям.

А. Е. Буглова, доцент кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО:

— Нельзя сказать, что сегодня полностью реализованы все имеющиеся возможности лечения ревматоидного артрита. Реально доступны три препарата базис-

ной терапии (метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин) и глюкокортикостероиды. Тут же возникает вопрос о переносимости и эффективности отечественного метотрексата — при наращивании дозы до относительно эффективной мы получаем побочные эффекты.

Если пациент может самостоятельно купить биологические агенты, то лечение значительно эффективнее. У нас есть положительный опыт применения ритуксимаба при тяжелом течении ревматоидного артрита (пациентка с первично высокой активностью, необходимостью приема 12 мг медролола и метотрексата, являющаяся инвалидом 2-й группы, после 4 инфузий постепенно отменила гормоны, сохраняет прием метотрексата; девушка вышла на стойкую ремиссию, теперь даже заводит речь о беременности) и актемры (инъекции тоцилизумаба позволили снизить активность ювенильного ревматоидного артрита в 2 раза, уменьшить синовиты коленных суставов). Но у преобладающего большинства пациентов нет средств на приобретение таких дорогостоящих, хотя и эффективных препаратов. Без реальной поддержки государства данный вид лечения остается недоступным.

Н. Ф. Сорока:

— Поскольку у нас не распространена страховая медицина, все взоры обращаем на государство. Способно ли оно сегодня поддержать пациента с ревматическими заболеваниями?

Н. А. Мартусевич:

— Поясню позицию Минздрава по всем вопросам, поднятым предыдущими выступающими. Первое. По поводу качества отечественного метотрексата. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении уже готовил проект о проведении экспертизы биоэквивалентности препарата, но вопрос остается открытым, так как нет необходимого количества извещений о развитии побочных эффектов на фоне приема лекарственного средства.

Второе. Можно сколь угодно долго приводить пример Европы, России и других стран, но это не изменит ситуацию. С моей точки зрения, уже большой прогресс достигнут в том, что наше государство субсидирует лечение пациентов с ревматоидным артритом, обеспечивая возможность применения основных лекарственных средств бесплатно, чего нет в ряде стран постсоветского пространства.

Третье. Согласно приказу Минздрава и новым протоколам лечения ревматоидного артрита в настоящее время есть возможность получать генно-инженерные биологические препараты (правда, реально в таком лечении нуждается небольшой процент пациентов). Учитывая неэффективность и непереносимость предшествующих препаратов базисной терапии, по решению консилиума при участии главного специалиста области или Минздрава может быть предоставлена государственная дотация на ее проведение.

Коль уж затронули опыт зарубежных коллег, на самом деле позиция Европы в отношении назначения биологических генно-инженерных препаратов не столь проста и однозначна. Ведущий финский ревматолог профессор Т. Сокка, в частности, выступает против иерархичности и этапности биологической терапии, которую нам рекомендует Европейское сообщество. Финские ученые провели исследование, где сравнили результаты лечения биологически генно-инженерными препаратами и комбинированной базисной терапии. Оказа-

лось, что процент пациентов, не откликнувшихся на последнюю, не так уж высок и различия в двух схемах лечения невелики.

Н. Ф. Сорока:

— На данную проблему я смотрел бы несколько иначе. Цель лечения — достичь ремиссии, которую, если верить статистике, при использовании традиционных базисных препаратов достигают максимум 10—20% пролеченных. В таком случае остальным мы должны предложить другие методы, причем объяснить, какой препарат будет эффективнее в конкретной ситуации (инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб или тоцилизумаб), раз уж человек сам покупает дорогостоящее лекарство. Если бы государство нашло возможность хотя бы частично оплатить расходы на препараты, как это делается в соседних государствах, человек с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и другими ревматическими заболеваниями смог бы достичь стойкой ремиссии, избежав выхода на инвалидность, вернуться к активной жизни, работать и приносить доход государству.

А. Л. Рекун, главный внештатный ревматолог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, зав. ревматологическим отделением 9-й ГКБ Минска:

— На фоне существенного роста заболеваний костно-мышечной системы (за год в Минске заболеваемость возросла на 16%) особенно актуален положительный опыт применения биологических агентов. Даже при высокой активности ревматоидного артрита, сопровождающегося анемией, вызванной хроническим воспалением, введение иммунобиологических лекарственных средств показывало прекрасную эффективность. Но отмена биологических агентов приводит к повышению активности заболевания.

Н. А. Мартусевич:

— В странах Европы доля пациентов, получающих биологическую терапию, не превышает 5—10%. Самое время сказать о важности метотрексата, подкожное введение которого дает значимую эффективность без выраженных побочных эффектов (препарат уже представлен на фармацевтическом рынке Беларуси). Участники Лиги евроазиатских ревматологов обсуждали методы лечения, одна из позиций — назначать подкожный метотрексат при агрессивном, неблагоприятном течении ревматоидного артрита, минуя этап назначения перорально.

Есть у нас и собственные наблюдения по применению генно-инженерных биологических препаратов. Пользуясь случаем, выражаю признательность коллегам из Минской и Витебской областных клинических больниц. Тоцилизумаб принимали 38 пациентов, часть из которых изъявила желание получить эффективное лечение,

не соблюдая очередность процедуры, часть — исчерпали все возможности традиционной базисной терапии. В итоге в 100% случаев больные вышли на клиническую ремиссию. Несколько пациенток даже поставили перед врачами вопрос о беременности.

Сегодня планируется провести вторую школу ревматологов, основной упор сделаем на особенностях беременности при ревматических заболеваниях, где совместно с врачами смежных специальностей (акушеры-гинекологи, кардиологи и др.) попытаемся найти пути решения проблемы, что в конечном итоге положительно скажется и на демографической ситуации в стране.

Н. Ф. Сорока:

— Вот, главный ревматолог Минздрава сама ответила на вопрос об эффективности биологических препаратов при ревматоидном артрите. Все 38 пациентов вышли на клиническую ремиссию! Это замечательно. Это и есть лечение до достижения цели. Как известно, главная цель в терапии любого пациента с ревматоидным артритом — ремиссия заболевания.

Хочу поинтересоваться, какие методы используют наши коллеги травматологи.

Б. В. Малюк, научный сотрудник лаборатории патологии суставов и спортивной травмы РНПЦ травматологии и ортопедии:

— Мы не занимаемся лечением ревматоидного артрита, мы имеем дело уже с его последствиями. В РНПЦ травматологии и ортопедии применяют современные методы хирургического лечения, в том числе и малоинвазивные, практикующиеся в Европе и мире в целом. Правда, нужно оговориться, что в центр попадают пациенты с высоким процентом инвалидизации, их состояние требует инвазивного вмешательства, что обуславливает высокий риск развития осложнений. Нестабильность связок и сухожилий утяжеляет этапы протезирования, стабилизации и реабилитации пациента. Всех возможных проблем можно избежать, проводя ортопедическую коррекцию на раннем этапе заболевания.

П. Н. Зуева, врач-терапевт РНПЦ травматологии и ортопедии:

— Как терапевт, работающий в центре, где осуществляют оперативную помощь больным с ревматоидным артритом, отмечу, что очень важна преемственность со стороны ревматологов, наблюдавших пациентов в поликлинике по месту жительства. Практически все госпитализированные на дооперационном этапе принимали препараты базисной терапии, глюкокортикостероиды, на фоне применения которых зачастую развиваются гастропатии, о которых лечащий врач не указывает в истории болезни. Низкомолекулярные гепарины, которые вводят после хирургического вмешательства, могут только усугубить положение и привести к тяжелым желудочно-кишечным осложнениям.

Второй момент. Хотелось бы видеть рекомендации наблюдающего ревматолога по ведению пациента в периоперационный период. Таким образом, человек получит качественную медицинскую помощь и встанет быстрее на ноги.

Т. Д. Тябут:

— Все мы сегодня акцентировали внимание на том, что ревматология — командная наука. Ревматолог, ортопед-травматолог, клинический фармаколог и реабилитолог должны работать сообща, значит, необходимы организационные решения этого вопроса.



Б. В. Малюк, П. Н. Зуева, А. Е. Буглова

Еще один момент. Нужно создать регистр ревматической патологии. Пока нет достоверной статистики по заболеваемости и выходу на инвалидность в целом по республике, невозможно принимать решения, поскольку неизвестна реальная ситуация в стране.

Отдельный вопрос — образование населения и врачей. Существуют школы пациентов с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, почему бы не создать аналогичную школу для людей с патологией опорно-двигательного аппарата. К вопросу об уровне подготовки врачей: терапевты на курсах повышения квалификации по ревматологии впервые слышат о существовании биологических агентов — нового направления терапии многих заболеваний, о том, что терапия ревматоидного артрита — постоянный процесс, целью которого является достижение клинико-иммунологической ремиссии. В условиях дефицита врачей-ревматологов (вполне закономерная ситуация, так как самая низкая зарплата у узких специалистов) ревматологический цикл в БелМАПО должен пройти каждый терапевт. Но мы в очередной раз слышим, что нет заявок на первичную специализацию, не отпускают с работы и так далее...

Н. Ф. Сорока:

— Таким образом, в ходе дискуссии все подтвердили социальную значимость проблемы заболеваний суставов и ревматоидного артрита в частности. Если эта патология и не влияет существенно на демографическую ситуацию (хотя средняя продолжительность жизни пациента с ревматоидным артритом на 5—6 лет меньше тако-

вой в популяции), она значительно снижает качество жизни больного и дает высокий процент выхода на инвалидность людей трудоспособного возраста.

Остается открытым вопрос по качеству и эффективности отечественного метотрексата (надеюсь, этот круглый стол простимулирует практикующих врачей активно высказать свою позицию). К сожалению, в Беларуси нет возможности использовать передовые методики лечения ревматоидного артрита в полной мере. Мы отстаем от Европы, которая активно применяет биологические генно-инженерные препараты (в нашей стране — единичные пациенты). Особенно актуально это в педиатрии, когда с помощью современных лекарственных средств мы сможем спасти ребенка от инвалидности. Искренне надеюсь, что государство поддержит пациентов с данной патологией и найдет возможность хотя бы частично компенсировать расходы на дорогостоящее лечение, которое позволит трудоспособному населению вернуться в строй.

В любой медицинской специальности врачи стремятся внедрять инновационные технологии. В области ревматологии это использование по показаниям современных генно-инженерных биологических препаратов, спасающих человеческие жизни и предупреждающих развитие инвалидности. Но без поддержки государства мы и дальше будем отставать в этом направлении не только от стран Запада, но и от наших ближайших соседей. Хотя хочется верить в лучшее.

Подготовила Т. Ясевич

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

(список литературы, поступившей в ГУ РНМБ за I полугодие 2012 г.)

Метод электродиагностики ревматоидного артрита: Инструкция по применению № 024-0309: утв. 06.05.2010 / Е. А. Уланова, Л. А. Гавриленко // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: Сб. инструкций-метод. док.— Минск, 2010.— Вып. 11, Т. 2.— С. 25—28.

Муравьев Ю. В. Вопросы стандартизации применения метотрексата в ежедневной практике ревматолога / Ю. В. Муравьев // Терапевт. арх.— 2011.— Т. 83, № 5.— С. 33—37.

Насонов Е. Л. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР) // Науч.-практ. ревматология.— 2011.— № 1.— С. 16—20.

Насонов Е. Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пэггол // Науч.-практ. ревматология.— 2011.— № 1.— С. 40—49.

Орлова Е. В. Эффективность индивидуальной программы реабилитации больных ревматоидным артритом / Е. В. Орлова, Д. Е. Каратеев, В. Н. Амирджанова // Науч.-практ. ревматология.— 2012.— № 1.— С. 45—53.

Ребров А. П. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом / А. П. Ребров, М. А. Тяпкина, Е. В. Волошинова // Лечащий врач.— 2012.— № 4.— С. 40—42.

Подготовила О. С. Гук, библиографический отдел РНМБ

©“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)

Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чугай Е. В., Ясевич Т. В. (редакторы)

Подписано в печать с оригинал-макета 26.07.2012.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 11,9

Тираж 2136 экз. Зак. 2117

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте 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.