

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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

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

**Главный редактор** Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

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

**Зам. гл. редактора**  
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

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

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

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

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



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

**Editor-in-Chief** Yury K. ABAYEV

**Editorial board:**

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

**Deputy Chief Editor**  
Yury G. DZEHTSIAROU

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

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

**Дорогие коллеги!**

По данным ВОЗ продолжительность жизни врачей составляет 54 года, тогда как средняя продолжительность жизни населения в мире — 67 лет. Как объяснить этот парадокс? Казалось бы, люди, вооруженные самыми современными знаниями о том, как сберечь здоровье, должны жить дольше остальных, но в реальности все оказывается наоборот. Те, кто обязан нести в массы представление о здоровом образе жизни, сами этой стратегии не придерживаются. Лишь 20% врачей соблюдают нормальный режим сна и отдыха, физкультурой занимаются 13%, лишний вес имеют 48%. Более чем у половины медиков — артериальная гипертензия, однако люди, у которых аппарат для измерения давления находится под рукой круглосуточно, не удосуживаются его определить, хотя прекрасно знают о последствиях. А сколько врачей уходит в могилу прямо из рабочего кабинета? (Г. А. Бурлаков, 2017).

Сегодня медики с тревогой говорят об эпидемии хронических неинфекционных заболеваний (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, онкологические болезни), тем не менее, каждый четвертый доктор не знает свой уровень глюкозы и холестерина в крови, половина снимает стресс при помощи алкоголя, треть не

прочь закурить. Европейский врач в этом разительно отличается от нашего доктора. Невозможно представить, чтобы сотрудники западной клиники встали в кружок и дружно задымили сигаретами — это свидетельство непрофессионализма. У нас такое встречается сплошь и рядом.

Большинство врачей работают по совместительству, чтобы довести свою зарплату до приличного уровня, можно сказать, живут на работе. Высокая нагрузка, порой неадекватные условия труда, бумажный вал... Работая на полторы ставки, здоровым не будешь, так нарушается заповедь «врач, излечи себя сам». И вот перед нами человек в белом халате, который не только неправильно питается, плохо спит и мало двигается, но зачастую даже не знает, чем он болен. Врачи реже других категорий населения обращаются за медицинской помощью, всячески скрывают наличие у себя болезней, не желают предавать их огласке из страха потерять работу, большинство занимается самолечением, в лучшем случае лечатся у коллег, ускользая от статистической отчетности. Точные данные о здоровье медиков практически отсутствуют, сведения об их заболеваемости носят фрагментарный и разноречивый характер.

При проведении профилактических осмотров болезней на ранних стадиях не выявляются вследствие круговой поруки, когда врач доверяет самооценке собрата по ремеслу и не проводит объективного исследования. Общая и профессиональная заболеваемость медиков выше, чем у работников других бюджетных отраслей и приравнивается к таковой у лиц, работающих во вредных и опасных условиях труда (Г. Г. Онищенко, 2000). Среди врачей высока не только заболеваемость, но и число самоубийств, разводов, алкогольной, наркотической зависимости и других проявлений социальной патологии, обусловленных синдромом хронической усталости и «эмоциональным выгоранием». Самый рискованный контингент — хирурги, реаниматологи и анестезиологи, однако на пределе психических нагрузок работают не только те, кто стоит у операционного стола или выхаживает пациентов в реанимационном отделении.

Труд медиков не оценим и не оценен, их здоровью уделяется явно недостаточно внимания. В прошлом веке этот вопрос активно обсуждался, особенно в 50—70-е гг., тогда в отечественной печати было опубликовано более 2500 научных статей на данную тему. После 2000 г. число публикаций уменьшилось в десятки раз, а ведь это важный индикатор отношения медиков к собственному здоровью. Пока человек не осознает, что он алкоголик, его невозможно вылечить, пока доктор не понимает, что находится «на передовой» и своим нездоровьем показывает дурной пример, до тех пор народ будет больным.

Каждый врач, желающий помочь людям, должен показывать личный пример полноценного здоровья. Сегодня медики в этом не убедительны, девиз «светя другим, сгораю сам» как нельзя лучше отражает состояние здоровья медицинских работников, на 10—15 лет «сгорающих» раньше своих пациентов. Обществу необходим здоровый, а не больной врач, бездумное самопожертвование никому не нужно. Людей следует научить быть здоровыми, рожать здоровых детей, быть в гармонии со своим внутренним и внешним миром, а научить можно только личным примером. «Мы не получаем жизни короткой, но мы делаем ее таковой» (Сенека). Весь секрет продления жизни состоит в том, чтобы не укорачивать ее.

С уважением,  
профессор

Ю. К. Абаев

**Клиническая медицина**

**Жерко О. М.** Диагностические маркеры развития систолической дисфункции правого желудочка при хронической сердечной недостаточности ..... 5

**Судновская К. А., Байко С. В., Сукало А. В., Ибрагимова Ж. А., Картун Л. В.** Эффективность блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей в катамнезе гемолитико-уремического синдрома ..... 11

**Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология**

**Смычек В. Б.** Теоретические основы повышения качества медицинской помощи ..... 15

**Белевцев М. В., Жаранкова Ю. С., Алешкевич С. Н., Углова Т. А., Саливончик А. П., Гурьянова И. Е., Шарапова С. О., Сакович И. С., Купчинская А. Н., Полякова Е. А., Шитикова М. Г., Хурс О. М., Румянцева Н. В., Зобикова О. Л., Алейникова О. В.** Первичные иммунодефициты в Республике Беларусь: клинико-эпидемиологический анализ ..... 23

**Лекции и обзоры**

**Панасюк О. В., Могилевец Э. В., Наумов А. В.** Влияние гипергомоцистеинемии на развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей ..... 30

**Царев В. П.** Клиническое значение митохондриальных цитопатий ..... 36

**Абаев Ю. К.** Хороший доктор. Часть 7. Самый трудный пациент ..... 45

**Михневич Э. А.** Ошибки и осложнения при введении глюкокортикостероидов в сустав и периартикулярные ткани ..... 54

**Обмен опытом**

**Пономарев В. В., Бойко А. В., Зафранская М. М., Низгородова Д. Б., Алейникова Н. Е., Чижик В. А., Шмарловский Р. П., Барановский А. Е., Жуковская С. С.** Первые результаты применения клеточной терапии болезни Паркинсона в Республике Беларусь ..... 64

**Деловая информация**

Дайджест медицинской литературы ..... 71

**Круглый стол**

Проблемы междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациентам с объемными образованиями эндокринных желез .. 72

**Clinical Medicine**

**Zherko O. M.** Diastolic markers of right ventricle systolic dysfunction development under chronic heart failure

**Sudnouskaya K. A., Baiko S. V., Sukalo A. V., Ibrahimava Z. A., Kartun L. V.** Effectiveness of renin-angiotensin-aldosterone system blocks in children after hemolytic-uremic syndrome

**Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology**

**Smychok V. B.** Theoretical basics for improving medical care quality

**Belevtsev M. V., Zharankova Yu. S., Aliashkevich S. N., Uglova T. A., Salivontchik A. P., Guryanova I. E., Sharapova S. O., Sakovich I. S., Kupchynskaya A. N., Poliakova E. A., Shitikova M. G., Hurs O. M., Rumiantseva N. V., Zobikova O. L., Aleynikova O. V.** Primary immunodeficiency in the Republic of Belarus: clinical and epidemiological analysis

**Lectures and Reviews**

**Panasyuk O. V., Mogilevic E. V., Naumov A. V.** Influence of hyperhomocysteinemia on the development of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries

**Tsarev V. P.** Clinical significance of mitochondrial cytopathies

**Abayev Yu. K.** Good doctor. Part 7. The toughest patient

**Mikhnevich E. A.** Errors and complications after glucocorticosteroid local intra-articular and periarticular injections

**Sharing Experience**

**Ponomarev V. V., Boyko A. V., Zafranskaya M. M., Nizhegorodova D. B., Aleynikova N. E., Chizhik V. A., Shmarlovsky R. P., Baranovsky A. E., Zhukovskaya S. S.** Cell therapy first results Parkinson's disease in the Republic of Belarus

**Business Information**

Digest of medical publications

**Talking at Round Table**

Problems of interdisciplinary cooperation while providing medical care to patients having space-occupying masses in endocrinal glands



О. М. ЖЕРКО

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Разработать диагностические маркеры развития систолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В 2017—2018 гг. было выполнено клинико-инструментальное обследование 246 пациентов в возрасте 40—86 лет. Основания для включения пациентов в исследование: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, ХСН. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия).

**Результаты.** Между систолической дисфункцией ПЖ и уровнем NT-proBNP выявлена сильная корреляционная взаимосвязь ( $r=0,72$ ,  $p<0,001$ ). Пороговое значение NT-proBNP, прогностическое для развития систолической дисфункции ПЖ, принято равным или более 408 пг/мл (чувствительность критерия — 80,4%, специфичность — 81,1%). Ультразвуковые показатели, прогностические для развития систолической дисфункции ПЖ: фракция выброса левого желудочка —  $\leq 50,1\%$  (чувствительность — 87,5%, специфичность 87,6%), конечно-систолическая площадь правого предсердия — более 18,6 см<sup>2</sup> (чувствительность — 76,6%, специфичность 63,7%), скорость трикуспидальной регургитации — более 2,65 м/с (чувствительность — 83,3%, специфичность — 62,0%), систолическая фракция наполнения печеночных вен —  $\leq 50,2\%$  (чувствительность — 76,7%, специфичность — 80,4%), систолическое давление в ПЖ (СД ПЖ) — более 37,6 мм рт. ст. (чувствительность 70,8%, специфичность — 85,0%), TAPSE/СД ПЖ —  $\leq 0,46$  (чувствительность — 85,4%, специфичность — 93,5%).

**Заключение.** Разработанные критерии прогнозирования развития систолической дисфункции ПЖ при ХСН обладают высоким уровнем чувствительности, специфичности, что позволяет рекомендовать их для использования в эхокардиографии.

**Ключевые слова:** эхокардиография, систолическая дисфункция правого желудочка, хроническая сердечная недостаточность.

**Objective.** To develop diagnostic markers of the right ventricular (RV) systolic dysfunction development in patients with chronic heart failure (CHF).

**Materials and methods.** In 2017—2018, a clinical and instrumental examination of 246 patients aged 40—86 years was performed. The patients inclusion in the study was based on the sinus rhythm, essential arterial hypertension values, the chronic ischemic disease, the previous myocardial infarction, CHF presence. The transthoracic echocardiography was performed using a Siemens Acuson S1000 ultrasound machine (Germany).

**Results.** There was a strong correlation between the RV systolic dysfunction and the NT-proBNP level ( $r=0.72$ ,  $p<0.001$ ). The threshold value of NT-proBNP, a prognostic indicator of the RV systolic dysfunction development, had been agreed to be  $>408$  pg/ml (the criterion sensitivity 80.4%, specificity 81.1%). The ultrasound indicators predicting the RV systolic dysfunction development are the following: the LV fraction ejection  $\leq 50.1\%$  (sensitivity 87.5%, specificity 87.6%), the right atrium end systolic area  $>18.6$  cm<sup>2</sup> (sensitivity 76.6%, specificity 63.7%), the tricuspid regurgitation rate  $>2.65$  m/s (sensitivity 83.3%, specificity 62.0%), the hepatic veins filling systolic fraction  $\leq 50.2\%$  (sensitivity 76.7%, specificity 80.4%), the RV systolic pressure (RVSP)  $>37.6$  mmHg (sensitivity 70.8%, specificity 85.0%), TAPSE/RVSP  $\leq 0.46$  (sensitivity 85.4%, specificity 93.5%).

**Conclusion.** The criteria developed for predicting the RV systolic dysfunction development in CHF persons have high levels of sensitivity, specificity allowing us recommend them for using during echocardiography.

**Key words:** echocardiography, right ventricular systolic dysfunction, chronic heart failure.

HEALTHCARE. 2020; 2: 5—10.

DIAGNOSTIC MARKERS OF RIGHT VENTRICLE SYSTOLIC DYSFUNCTION DEVELOPMENT UNDER CHRONIC HEART FAILURE

O. M. Zherko

Систолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) является предиктором неблагоприятных исходов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. Механизмом, лежа-

щим в основе развития дисфункции ПЖ при ранней коронарной микрососудистой дисфункции, обструктивной болезни эпикардиальных коронарных артерий, хронической ишемической

болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий, диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ), коморбидности (ожирение, сахарный диабет, почечная дисфункция) и др., может выступать диастолическая и систолическая желудочковая взаимозависимость [2, 3]. В течение многих лет при выполнении эхокардиографии в значительной мере игнорировалась оценка структурно-функциональных характеристик и гемодинамики правых камер сердца. В связи с этим представляется интересной разработка диагностических маркеров развития систолической дисфункции ПЖ.

Цель исследования — разработать диагностические маркеры развития систолической дисфункции ПЖ у пациентов с ХСН.

### Материал и методы

В 2017—2018 гг. на базе 1-й городской клинической больницы г. Минска выполнено клинико-инструментальное обследование 246 пациентов, из них 133 (54,7%) женщины и 113 (45,9%) мужчин в возрасте 40—86 (71 [64; 78]) лет. Критерии включения в исследование: синусовый ритм, эссенциальная (первичная) АГ, хроническая ИБС, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда левого желудочка (ЛЖ), после которого прошло не менее полугода для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ, ХСН. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания почек и легких.

У пациентов определяли уровень NT-проBNP в сыворотке крови. Трансторакальную эхокардиографию (эхоКГ) выполняли на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия). Фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) рассчитывали с применением биплановой методики дисков Simpson. Систолическую функцию ПЖ оценивали путем расчета фракции выброса и изменения площади ПЖ, систолической амплитуды смещения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца в систолу к верхушке в М-режиме (TAPSE) и систолической скорости движения трикуспидального фиброзного кольца в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии [4]. Максимальную систолическую скорость трикуспидальной регургитации определяли в режиме непрерывно-волновой доплерографии. Конечно-систолическую

площадь правого предсердия рассчитывали в четырехкамерной апикальной позиции [4]. Систолическую фракцию наполнения печеночных вен (СФПВ) определяли путем локации кровотока из субкостального доступа в средней печеночной вене в режиме импульсно-волновой доплерографии и рассчитывали по формуле 
$$\text{СФПВ} = \text{VTI}_s / (\text{VTI}_s + \text{VTI}_d) \cdot 100\%$$
, где  $\text{VTI}_s$  — интеграл линейной скорости систолической волны кровотока;  $\text{VTI}_d$  — интеграл линейной скорости диастолической волны кровотока [4, 7].

Систолическое давление в ПЖ вычисляли по стандартной методике [4]. Отношение TAPSE/систолическое давление в ПЖ рассчитывали как показатель, характеризующий систолическую функцию ПЖ и обладающий прогностическим весом при ХСН [8]. Типы ДД ЛЖ, диастолической дисфункции ПЖ (ДД ПЖ), повышение давления наполнения ЛЖ, посткапиллярную легочную гипертензию диагностировали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов [4—7].

В контрольную группу вошли пациенты без ХСН (n=75), в основную — пациенты с ХСН (n=171). Далее для достижения поставленной цели основную группу разделили на подгруппы сравнения согласно определению ХСН Европейского общества кардиологов [2]: в 1-ю подгруппу (n=100) включены пациенты с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  (ХСНсохрФВ), во 2-ю (n=71) — пациенты с ХСН с умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ 40—49% и  $<40\%$ ), объединенные как пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНснижФВ).

Для статистического анализа создали базу данных в среде Excel 2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, результаты оценивали с использованием непараметрических методов. Количественные значения изучаемых признаков представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [LQ; UQ]). Для сравнения по количественным признакам был использован U-критерий Манна — Уитни. Сравнение по качественным признакам выполняли путем построения таблиц сопряженности по методу Пирсона и максимального правдоподобия  $\chi^2$ . Для оценки зависимости между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (r). ROC-анализ

использовали при разработке ультразвуковых диагностических критериев. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты в 100% случаев имели АГ; 35,3% — СД 2-го типа на стадии клинко-метаболической компенсации на фоне проводимого лечения; 86,6% — ИБС; 30,5% — перенесенный в прошлом инфаркт миокарда; в 69,5% случаев — клинко-диагностические признаки ХСН. Контрольная и основная группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, частоте заболеваемости СД 2-го типа, степени АГ (таблица).

Контрольная и основная группы достоверно различались по частоте заболеваемости ИБС, перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ЛЖ, NT-proBNP, функциональным характеристикам сердца: ФВ ЛЖ, частоте и тяжести ДД ЛЖ и ДД ПЖ, частоте систолической дисфункции ПЖ, повышению давления наполнения ЛЖ, посткапиллярной легочной гипертензии.

По результатам корреляционного анализа Спирмена выявлена взаимосвязь ХСНснижФВ с множественными структурно-функциональными аномалиями и заболеваниями: сильная корреляционная связь определена с систолической дисфункцией ПЖ ( $r=0,72$ ,  $p < 0,001$ ), повышением давления наполнения ЛЖ ( $r=0,71$ ,  $p < 0,001$ ); умеренная корреляция — с посткапиллярной легочной гипертензией ( $r=0,62$ ,  $p < 0,001$ ), ДД ЛЖ II и III типов ( $r=0,61$ ,  $p < 0,001$ ), постинфарктным кардиосклерозом ( $r=0,53$ ,  $p < 0,001$ ), слабая взаимосвязь — с ДД ПЖ I—III типов, с преобладанием II и III типов ( $r=0,45$ ,  $p < 0,001$ ), хронической ИБС ( $r=0,42$ ,  $p < 0,001$ ); сильная корреляционная взаимосвязь ( $r=0,72$ ,  $p < 0,001$ ) — между систолической дисфункцией ПЖ и уровнем NT-proBNP, функциональными классами ХСН при ХСНснижФВ.

Одной из ключевых гемодинамических аномалий при ХСНснижФВ, взаимосвязанных с тяжестью ДД ЛЖ, систолической дисфункцией ЛЖ, является повышенное давление наполнения ЛЖ ( $r=0,9$ ,  $p < 0,001$  и  $r=0,59$ ,  $p < 0,001$ ),

### Характеристика пациентов контрольной и основной групп

Показатель	Контрольная группа (n=75)	Основная группа (n=171)	$p_1$	ХСНсохрФВ (n=100)	ХСНснижФВ (n=71)	$p_2$
Возраст, лет	67 (64; 75)	70 (64; 78)	$U=5858,0$ , $p=0,28$	72 (66; 78)	69 (61; 75)	$U=2820,0$ , $p=0,02$
Количество женщин	46 (60,5%)	88 (51,5%)	$\chi^2=1,74$ , $p=0,19$	63 (63,0%)	25 (35,2%)	$\chi^2=12,84$ , $p < 0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9 (27,0; 36,1)	30,4 (27,1; 34,7)	$U=6126,5$ , $p=0,47$	30,6 (27,1; 33,7)	30,2 (36,9; 35,5)	$U=3478,0$ , $p=0,82$
АГ, степень	2 (2; 3)	2 (2; 3)	$\chi^2=0,93$ , $p=0,92$	2 (2; 3)	2 (2; 3)	$\chi^2=6,64$ , $p=0,16$
СД 2-го типа	33 (44%)	47 (27,5%)	$\chi^2=0,93$ , $p=0,33$	14 (14,0%)	11 (15,5%)	$\chi^2=2,31$ , $p=0,13$
ИБС	49 (65,3%)	164 (95,9%)	$\chi^2=41,95$ , $p < 0,001$	94 (94,0%)	70 (98,6%)	$\chi^2=2,23$ , $p=0,14$
ПИМ	6 (8,0%)	69 (40,3%)	$\chi^2=25,75$ , $p < 0,001$	28 (28,0%)	41 (57,7%)	$\chi^2=15,26$ , $p < 0,001$
ФВ ЛЖ, %	61,6 (57,8; 68,7)	52,1 (44,4; 59,3)	$U=2419,0$ , $p < 0,001$	57,6 (54,2; 63,6)	42,6 (36,0; 46,8)	$U=0,00$ , $p < 0,001$
ДД ЛЖ	38 (50,7%)	140 (81,9%)	$\chi^2=86,89$ , $p < 0,001$	74 (74,0%)	69 (97,2%)	$\chi^2=55,20$ , $p < 0,001$
Повышение давления наполнения ЛЖ	0	53 (31,0%)	$\chi^2=34,45$ , $p < 0,001$	6 (6,0%)	47 (66,2%)	$\chi^2=56,63$ , $p < 0,001$
ДД ПЖ	30 (39,5%)	115 (67,3%)	$\chi^2=35,26$ , $p < 0,001$	56 (56,0%)	59 (83,1%)	$\chi^2=41,56$ , $p < 0,001$
Легочная гипертензия	0	52 (30,4%)	$\chi^2=28,92$ , $p < 0,001$	7 (7,0%)	45 (63,4%)	$\chi^2=56,06$ , $p < 0,001$
Систолическая дисфункция ПЖ	0	60 (35,1%)	$\chi^2=35,22$ , $p < 0,001$	12 (12,0%)	48 (67,6%)	$\chi^2=59,27$ , $p < 0,001$

$p_1$  — достоверность различий контрольной и основной групп,  $p_2$  — достоверность различий групп сравнения с ХСНсохрФВ и ХСНснижФВ.

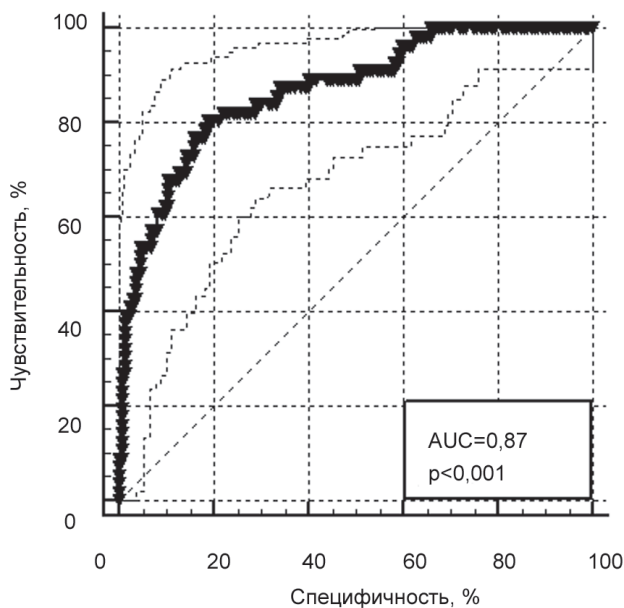
отражающее возросшую преднагрузку на ЛЖ. Повышенное давление наполнения ЛЖ является одним из ведущих патогенетических механизмов прогрессии ХСНснижФВ вследствие формирования легочной конгестии и развития посткапиллярной легочной гипертензии ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ ). В свою очередь посткапиллярная легочная гипертензия из-за повышения преднагрузки на ПЖ приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции ПЖ: выявлена сильная корреляционная связь между посткапиллярной легочной гипертензией и формированием систолической дисфункции ПЖ при ХСНснижФВ ( $r=0,78$ ,  $p=0,001$ ), слабая взаимосвязь легочной гипертензии и ДД ПЖ ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ).

Пороговое значение NT-proBNP, являющееся прогностическим для развития систолической дисфункции ПЖ, составило более 408 пг/мл (рис. 1, а). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании критерия: AUC — 0,87 (95% ДИ (0,81—0,91)),  $p<0,0001$ , индекс Юдена — 0,61, чувствительность критерия — 80,4% (95% ДИ (67,6—89,8)), специфичность — 81,1% (95% ДИ (73,3—87,4)), отношение правдоподобия для положительного результата (+LR) — 4,24 (95% ДИ (2,9—6,2)), отношение правдоподобия для отрицательного результата (–LR) — 0,24 (95% ДИ (0,1—0,4)).

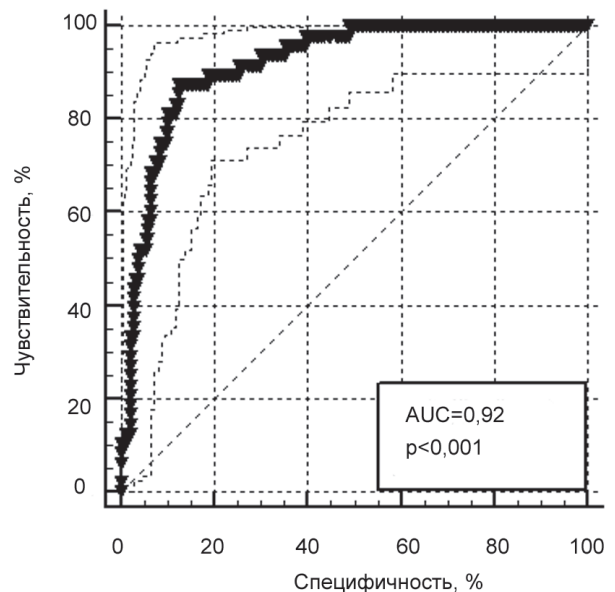
Являющаяся прогностической для развития систолической дисфункции ПЖ ФВ ЛЖ составляет  $\leq 50,1\%$  (рис. 1, б). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: AUC — 0,92 (95% ДИ (0,88—0,95)),  $p<0,001$ , индекс Юдена — 0,75, чувствительность критерия — 87,5% (95% ДИ (74,8—95,3)), специфичность — 87,6% (95% ДИ (82,0—92,0)), +LR — 7,08 (95% ДИ (4,8—10,5)), –LR — 0,14 (95% ДИ (0,07—0,30)).

Значение конечно-систолической площади правого предсердия, являющееся прогностическим для развития систолической дисфункции ПЖ, составляет более 18,6 см<sup>2</sup> (рис. 2, а). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: AUC — 0,75 (95% ДИ (0,68—0,80)),  $p<0,0001$ , индекс Юдена — 0,40, чувствительность — 76,6% (95% ДИ (62,0—87,7)), специфичность — 63,7% (95% ДИ (56,9—71,2)), +LR — 2,1 (95% ДИ (1,6—2,7)), –LR — 0,40 (95% ДИ (0,2—0,7)).

Значение скорости трикуспидальной регургитации, являющееся прогностическим для развития систолической дисфункции ПЖ, составляет более 2,65 м/с. Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: AUC — 0,75 (95% ДИ (0,69—0,80)),  $p<0,0001$ , индекс Юдена — 0,45, чувствительность — 83,3% (95% ДИ (53,7—79,0)), специфичность — 62,0% (95% ДИ (54,7—



а



б

Рис. 1. Результаты проверки диагностической ценности критериев, являющихся прогностическими для развития систолической дисфункции ПЖ, по данным ROC-анализа: а — значение NT-proBNP > 408 пг/мл, б — ФВ ЛЖ  $\leq 50,1\%$



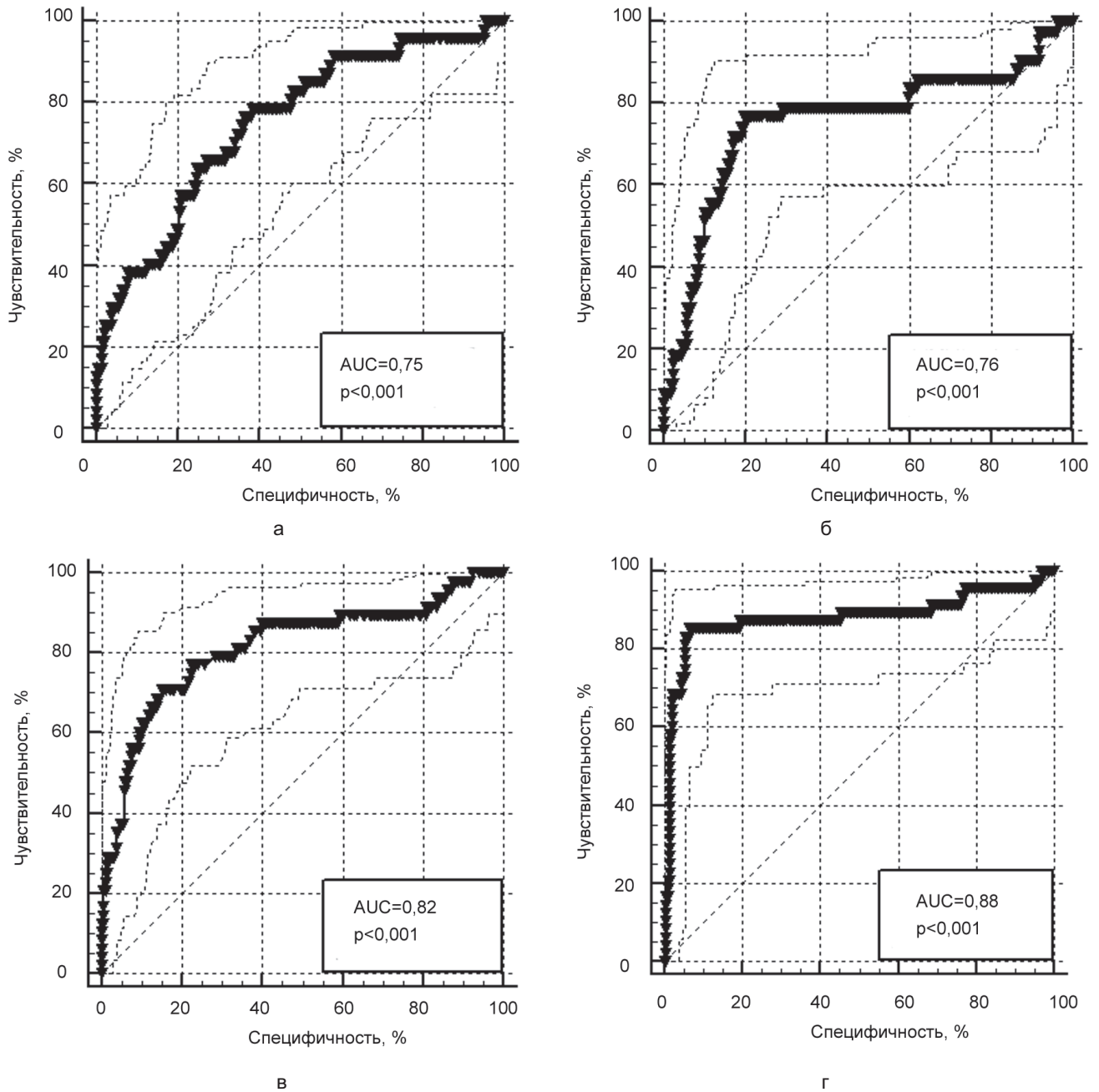


Рис. 2. Результаты проверки диагностической ценности критериев, являющихся прогностическими для развития систолической дисфункции ПЖ, по данным ROC-анализа: а — значение площади ПП > 18,6 см<sup>2</sup>; б — СФПВ ≤ 50,2%; в — систолическое давление в ПЖ > 37,6 мм рт. ст.; г — TAPSE/систолическое давление в ПЖ ≤ 0,46

69,0)), +LR — 2,2 (95% ДИ (1,8—2,7)), -LR — 0,27 (95% ДИ (0,1—0,5)).

Являющаяся прогностической для развития систолической дисфункции ПЖ СФПВ ≤ 50,2% (рис. 2, б). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: AUC — 0,76 (95% ДИ (0,69—0,82), p<0,0001), индекс Юдена — 0,57, чувствительность — 76,7% (95% ДИ (61,4—88,2)), специфичность — 80,4% (95% ДИ (73,3—86,3)), +LR — 3,91 (95% ДИ (2,7—5,6)), -LR — 0,29 (95% ДИ (0,2—0,5)).

Значение систолического давления в ПЖ, являющееся прогностическим для развития систолической дисфункции ПЖ, составило более 37,6 мм рт. ст. (рис. 2, в). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: AUC — 0,82 (95% ДИ (0,76—0,86), p<0,001), индекс Юдена — 0,56, чувствительность критерия — 70,8% (95% ДИ (55,9—83,0)), специфичность — 85,0% (95% ДИ (79,1—89,8)), +LR — 4,73 (95% ДИ (3,2—7,0)), -LR — 0,34 (95% ДИ (0,2—0,5)).

Значение соотношения «TAPSE — систолическое давление в ПЖ», являющееся прогностическим для развития систолической дисфункции ПЖ, составило  $\leq 0,46$  (рис. 2, г). Результаты проверки диагностической ценности критерия: AUC — 0,88 (95% ДИ (0,83—0,92),  $p < 0,001$ ), индекс Юдена — 0,79, чувствительность — 85,4% (95% ДИ (72,2—93,9)), специфичность — 93,5% (95% ДИ (88,9—96,6)), +LR — 13,17 (95% ДИ (7,5—23,0)), -LR — 0,16 (95% ДИ (0,08—0,30)).

### Выводы

1. Патогенетическими механизмами развития систолической дисфункции ПЖ при хронической сердечной недостаточности являются функциональные аномалии ЛЖ и их гемодинамические последствия: систолическая и диастолическая дисфункция, повышенное давление наполнения ЛЖ, посткапиллярная легочная гипертензия.

2. Между систолической дисфункцией ПЖ и уровнем NT-proBNP выявлена сильная корреляционная взаимосвязь ( $r=0,72$ ,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение NT-proBNP, являющееся прогностическим для развития систолической дисфункции ПЖ, составило более 408 пг/мл (чувствительность критерия — 80,4%, специфичность — 81,1%).

3. Ультразвуковые показатели, являющиеся прогностическими для развития систолической дисфункции ПЖ: ФВ ЛЖ  $\leq 50,1\%$  (чувствительность — 87,5%, специфичность — 87,6%), конечно-систолическая площадь правого предсердия — более 18,6 см<sup>2</sup> (чувствительность — 76,6%, специфичность — 63,7%), скорость трикуспидальной регургитации — более 2,65 м/с (чувствительность — 83,3%, специфичность — 62,0%), систолическая фракция наполнения печеночных вен  $\leq 50,2\%$  (чувствительность — 76,7%, специфичность — 80,4%), систолическое давление в ПЖ — более 37,6 мм рт. ст. (чувствительность — 70,8%, специфичность —

85,0%), отношение «TAPSE — систолическое давление в ПЖ»  $\leq 0,46$  (чувствительность — 85,4%, специфичность — 93,5%).

#### Контактная информация:

Жерко Ольга Михайловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой ультразвуковой диагностики. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 290-00-96.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Naamani N., Chirinos J. A., Zamani P. et al. Association of systemic arterial properties with right ventricular morphology: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)-right ventricle study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(12): e004162.

2. Gorter T. M., van Veldhuisen D. J., Bauersachs J. et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20(1): 16—37.

3. Жерко О. М. Диастолическая дисфункция и хроническая сердечная недостаточность. *Лечебное дело.* 2019; 3(67): 38—42. [Zherko O. M. Diastolic dysfunction of the left ventricle and chronic heart failure. *Lechebnoye delo.* 2019; 3(67): 38—42. (in Russian)].

4. Жерко О. М. Клиническая трансторакальная эхокардиография. Минск: Альфакнига; 2016. 836 с. [Zherko O. M. *Clinical transthoracic echocardiography.* Minsk: Alfakniga; 2016. 836 s. (in Russian)].

5. Rudski L. G., Lai W. W., Afalalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(7): 685—713.

6. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. ASE/EACVI Guidelines and Standards. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29: 277—314.

7. Galie N., Humbert M., Vachiery J. L. et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2016; 37(1): 67—119.

8. Guazzi M., Naeije R., Arena R. et al. Echocardiography of right ventriculoarterial coupling combined with cardiopulmonary exercise testing to predict outcome in heart failure. *Chest.* 2015; 148(1): 226—34.

Поступила 13.05.2019.

Принята к печати 31.05.2019.

<sup>1</sup>К. А. СУДНОВСКАЯ, <sup>2</sup>С. В. БАЙКО, <sup>2</sup>А. В. СУКАЛО, <sup>2</sup>Ж. А. ИБРАГИМОВА, <sup>2</sup>Л. В. КАРТУН

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В КАТАМНЕЗЕ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>Минская областная детская клиническая больница, Минская область, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить динамику изменений уровней ренина и альдостерона, выраженность микроальбуминурии (МАУ) и артериальной гипертензии (АГ) при отмене ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или снижении их дозы у детей в катамнезе гемолитико-уремического синдрома (ГУС), а также уточнить равноценность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при замене иАПФ (эналаприла) на блокатор АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА, лозартан).

**Материал и методы.** Из 218 детей, перенесших ГУС в 2005—2014 гг., в исследование включено 13 (6%) из 20 (11%) человек, получавших лечение иАПФ (эналаприл) более 2 лет на момент обследования. Возраст детей 1-й группы (основной) составил  $10,3 \pm 2,5$  года, катамнез ГУС — 8,0 [4,2; 9,5] лет, длительность приема эналаприла — 5,1 [3,8; 8,1] года, доза — 0,13 [0,11; 0,21] мг/кг/сут. Во 2-ю группу (сравнения) включено 17 детей с ГУС без антигипертензивной терапии: возраст —  $10,7 \pm 2,2$  года, катамнез — 9,0 [6,3; 10,0] лет. В 3-ю группу (контрольную) вошли 19 практически здоровых детей в возрасте  $8,8 \pm 2,5$  года.

У 11 детей основной группы удалось проследить изменение уровней ренина и альдостерона в 4 точках: 1-я — при поступлении в стационар на фоне иАПФ, 2-я — через 7 дней после отмены или 50% уменьшения дозы эналаприла (если исходная доза  $>0,2$  мг/кг/сут), 3-я — через 4 дня и 4-я — более 2 нед приема лозартана в дозе 0,83 (0,78; 0,88) мг/кг/сут.

**Результаты.** На фоне приема эналаприла уровень ренина был существенно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й, в то время как статистически значимых различий в концентрации альдостерона между группами не выявлено. Значимое снижение уровня ренина отмечено к 7-му дню отмены эналаприла с последующим его нарастанием на фоне приема лозартана. Концентрация альдостерона, наоборот, после отмены иАПФ увеличивалась, достигнув максимума в 3 точке, и впоследствии вернулась к исходным цифрам на фоне приема БРА более 2 нед.

**Заключение.** По результатам исследования равнозначность использования эналаприла и лозартана подтверждается сопоставимыми уровнями ренина и альдостерона в сыворотке крови при замене одного на другой, а также достижением схожего эффекта по влиянию на МАУ и АГ. Это дает возможность клиницистам чередовать группы этих препаратов при необходимости их длительного назначения без потери или снижения ренопротективного эффекта.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром, дети, ренин, альдостерон, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

**Objective.** To assess the dynamics of the renin (R) and aldosterone (Ald) levels changes, the microalbuminuria (MAU) and arterial hypertension (AH) severity after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors withdrawal or their dose decrease as well as to clarify the equivalence of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade when replacing the ACE inhibitors (ACEi) (enalapril) with angiotensin II receptor blocker (ARBs, losartan).

**Materials and methods.** Of 218 children who had hemolytic-uremic syndrome (HUS) in 2005-2014, the study included 13 (6%) of 20 (11%) patients who had received with treatment ACEi (enalapril) for more than 2 years at the time of examination. The age in the main group (Group 1) was  $10.3 \pm 2.5$  years, the post-HUS follow-up period — 8.0 years (4.2; 9.5), the enalapril administration duration — 5.1 years (3.8; 8.1) the dose being 0.13 (0.11; 0.21) mg/kg/day. The comparison group (Group 2) included 17 children with HUS not receiving antihypertensive therapy. The average age in the group was  $10.7 \pm 2.2$  years, the follow-up period — 9.0 years (6.3; 10.0). The control group (Group 3) consisted of 19 healthy children aged  $8.8 \pm 2.5$  years. In 11 children of the main group it was possible to follow the change of R and Ald levels at 4 points: 1p — at time of admission to hospital using ACEi, 2p — 7 days after withdrawal or 50% reduction of enalapril dose (if the initial dose  $>0,2$  mg/kg/day), 3p — after 4 days and 4p — more than 2 weeks of taking losartan at dose 0,83 (0,78; 0,88) mg/kg/day.

**Results.** While enalapril was taken, the renin levels were significantly higher in Group 1 as compared to Groups 2 and 3 while there was no difference between the groups in the aldosterone concentrations. A significant decrease of renin level was noted by the 7th day of the enalapril withdrawal the values increasing subsequently again after the losartan appointment. The Ald concentration, on the contrary, increased after the withdrawal of ACEi reaching the maximum in Group 3 returning to the initial level after the ARB taking for more than 2 weeks.

**Conclusion.** According to the study results, the equivalence of enalapril and losartan effects is confirmed by the serum renin and aldosterone comparable levels when replacing one with the other as well as by achieving a similar effect on MAU and AH values. This makes possible clinicians alternate ACEi and ARBs when it is necessary to administrate the drug for a long term not losing or reducing the renoprotective effect.

**Key words:** hemolytic-uremic syndrome, children, renin, aldosterone, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin II receptor blockers (ARBs).

HEALTHCARE. 2020; 2: 11—14.

**EFFECTIVENESS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONIC SYSTEM BLOCKS IN CHILDREN AFTER HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME**

K. A. Sudnouskaya, S. V. Baiko, A. V. Sukalo, Z. A. Ibrahimava, L. V. Kartun

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей остается одной из основных причин острого почечного повреждения в раннем детском возрасте [1]. Артериальная гипертензия (АГ) как в остром периоде ГУС, так и в его катамнезе является наиболее тяжелым осложнением и связана с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Согласно гипотезе Бреннера, любая критическая потеря функционирующей почечной ткани, независимо от первичной причины повреждения почек, приводит к повышению гиперfiltrации в расчете на один клубочек. Оставшиеся нефроны теряют способность к саморегуляции внутриклубочкового давления, что сопровождается развитием системной артериальной гипертензии [2]. Повышенное внутриклубочковое давление вызывает микроальбуминурию (МАУ), а затем протеинурию, которая обуславливает дальнейшее повреждение клубочков, канальцев и интерстициальной ткани, а степень ее выраженности тесно коррелирует со скоростью прогрессирования почечной недостаточности [3, 4]

С целью снижения внутриклубочковой гиперfiltrации и артериальной гипертензии назначаются клинически признанные ренопротективные лекарственные средства: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы  $AT_1$ -рецепторов ангиотензина II (БРА) [4—6]. Однако назначение этих групп лекарственных средств у детей осуществляется вне инструкции (off-label), поскольку фармацевтические фирмы не могут достоверно установить безопасность их применения из-за отсутствия клинических испытаний у пациентов детского возраста. Однако с учетом уже накопленного клинического опыта иАПФ и БРА широко используются в педиатрической практике [7, 8]. Известны дозы эналаприла, необходимые для достижения антигипертензивного и антипротеинурического эффекта, последние существенно превышают первые, в то же время такой четкой градации доз для БРА, в частности лозартана, не установлено.

Цель исследования — оценить динамику изменений уровней ренина и альдостерона, выраженность МАУ и АГ у детей при отмене иАПФ или снижении их дозы, а также уточнить равно-

ценность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при замене иАПФ (эналаприл) на БРА (лозартан).

**Материал и методы**

Из 218 детей, перенесших ГУС в 2005—2014 гг. и проходивших лечение в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии (на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска), в исследование включено 13 (6%) из 20 (11%) человек, получавших лечение иАПФ (эналаприл) более 2 лет на момент обследования.

Возраст детей 1-й группы составил  $10,3 \pm 2,5$  года, катамнез ГУС —  $8,0 [4,2; 9,5]$  лет, длительность приема эналаприла —  $5,1 [3,8; 8,1]$  года, доза —  $0,13 [0,11; 0,21]$  мг/кг/сут. Во 2-ю группу включено 17 детей с ГУС, не получавших антигипертензивную терапию: возраст —  $10,7 \pm 2,2$  года, катамнез —  $9,0 [6,3; 10,0]$  лет. В 3-ю группу вошли 19 практически здоровых детей в возрасте  $8,8 \pm 2,5$  года.

У 11 детей основной группы изменение уровней ренина и альдостерона удалось проследить в 4 точках: 1-я — при поступлении в стационар на фоне иАПФ; 2-я — через 7 дней после отмены или 50% уменьшения дозы эналаприла (если исходная доза более  $0,2$  мг/кг/сут); 3-я — через 4 дня и 4-я — более 2 нед приема лозартана в дозе  $0,84 \pm 0,14$  мг/кг/сут. В 1-й точке также оценивали профиль АД (3—4-кратное измерение АД в течение дня), суточную МАУ и протеинурию, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ); во 2-й — суточное мониторирование АД и соотношение альбумин/креатинин разовой мочи; в 3-й — профиль АД и рСКФ; в 4-й (на амбулаторном приеме) — офисное АД, суточную МАУ и протеинурию, рСКФ.

О наличии протеинурии свидетельствовали потеря белка с мочой (более  $96$  мг/м<sup>2</sup>/сут) или соотношение белок/креатинин разовой мочи (более  $200$  мг/г); патологическая МАУ — при потере альбумина с мочой (более  $30$  мг/сут) или соотношение альбумин/креатинин разовой мочи (более  $30$  мг/г) [9]. АГ диагностировали при превышении систолического и/или диастолического АД выше 95-го перцентиля для данного

возраста, пола и длины тела в профиле АД и/или при превышении средних значений АД при суточном мониторинговании АД [7]. рСКФ рассчитывали с использованием bedside-формулы Шварца и считали сниженной при уровне менее 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [10].

Ренин и альдостерон крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax-3200 (Technology INC., США) с применением наборов реагентов фирмы Demeditec Diagnostics GmbH (Германия). МАУ определяли методом турбодиметрии с использованием наборов Dialab (Австрия), белка в моче — сульфосалициловым методом на спектрофотометре Solar PV 1251С (Беларусь). Суточное мониторингование АД проводили на аппаратах «Кардиан-МД» (Беларусь).

Исследование одобрено этическим комитетом УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10. Проверку соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению выполняли по критерию Колмогорова — Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением вычисляли средние величины и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента). При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и квартили ( $Me [Q25; P75]$ ) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса (KW-H)). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Группы пациентов, включенные в исследование, не отличались по возрасту (KW-H  $p > 0,05$ ), длительности катамнеза заболевания ( $p_{1,2} > 0,05$ ).

На фоне приема эналаприла уровень ренина был существенно выше в 1-й группе (рис. 1) по сравнению со 2-й и 3-й (128 [73; 128] против 5,5 [3,8; 19,0] и 16,0 [3,5; 30,0] пг/мл соответственно; KW-H  $p < 0,001$ ;  $p_{1,2} < 0,001$ ,  $p_{1,3} < 0,001$ ), в то время как статистически значимых различий в концентрации альдостерона между группами не выявлено (1-я — 154 [100; 182]; 2-я — 180 [120; 194]; 3-я — 200 [155; 314] пг/мл; KW-H

$p = 0,15$ ). Высокие уровни ренина были ожидаемы в 1-й группе, исходя из механизма действия иАПФ и наличия хронической болезни почек, по поводу которой назначалась данная группа препаратов. Концентрация альдостерона была наименьшей также в 1-й группе, но значимо не отличалась от 2-й и 3-й, вероятно, из-за ее малочисленности.

Значимое снижение уровня ренина отмечено к 7-му дню отмены эналаприла (рис. 2) с последующим его нарастанием на фоне приема лозартана (1-я точка — 103 [73; 128], 2-я — 36 [18; 80], 3-я — 61 [10; 128] и 4-я — 71 [28; 88];  $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{1,3,1,4} > 0,05$ ).

Концентрация альдостерона, наоборот, после отмены иАПФ увеличивалась (рис. 3), достигнув максимума в 3-й точке, и впоследствии вернулась к исходным цифрам на фоне приема БРА более 2 нед (1-я точка — 171 [100; 220], 2-я — 194 [135; 267], 3-я — 192 [175; 402], 4-я — 158 [88; 267] пг/мл;  $p_{1,3} < 0,05$  и  $p_{3,4} = 0,008$ ).

При поступлении в стационар у 4 (36,4%) детей выявили МАУ, а у 1 (9,1%) — АГ (рис. 4). Через 7 дней после отмены или уменьшения дозы

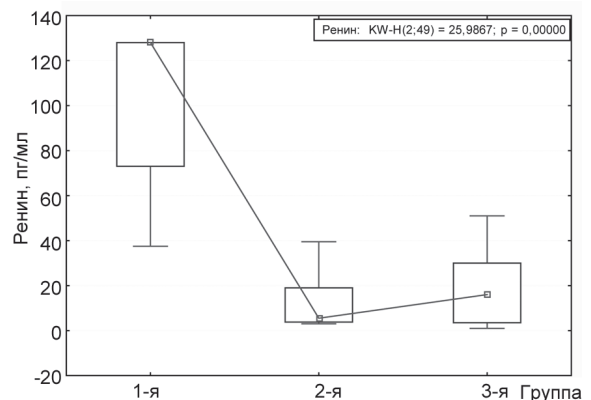


Рис. 1. Концентрация ренина в крови у детей на фоне и без терапии эналаприлом

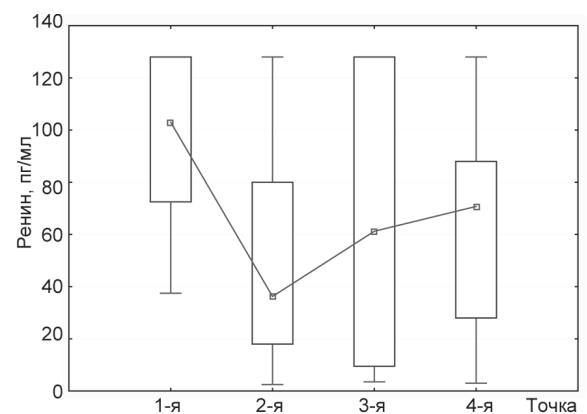


Рис. 2. Динамика изменений уровня ренина на фоне и без иАПФ

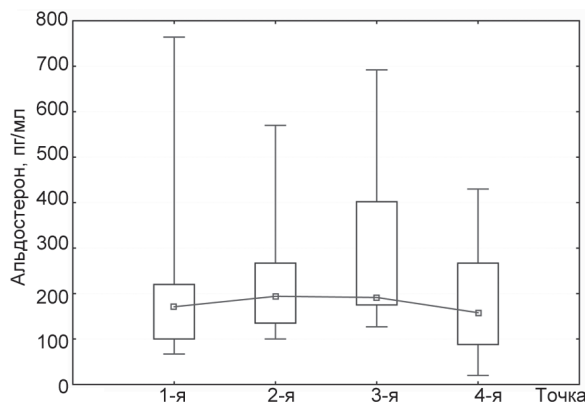


Рис. 3. Динамика изменений уровня альдостерона на фоне и без иАПФ

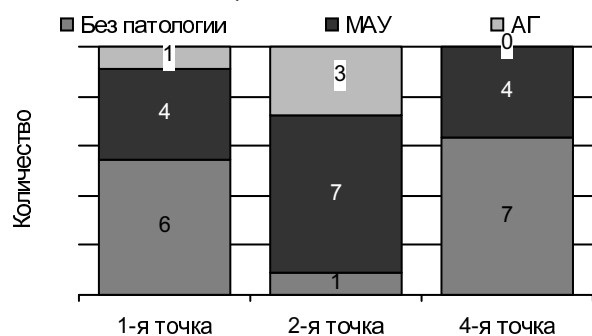


Рис. 4. Клинический эффект отмены иАПФ и назначения БРА

эналаприла еще у 3 (27,3%) пациентов развилась МАУ, а у 2 (18,2%) — АГ. Прием лозартана более 2 нед сопровождался исчезновением МАУ у 3 (27,3%) детей и у 3 (27,3%) отмечалась нормализация АД. У 1 пациента, у которого не развилась МАУ или АГ к 7-му дню после отмены иАПФ, терапию БРА не возобновляли.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало практически равноценную замену эналаприла на лозартан как по влиянию на гормональную регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так и на клинический эффект.

### Выводы

1. Хроническая болезнь почек, развивающаяся после перенесенного ГУС, требует длительного непрерывного назначения ренопротективной терапии. Периодическая смена одной группы лекарственных средств на другую (в проведенном исследовании — иАПФ на БРА) позволяет выявлять пациентов, которые в ней уже не нуждаются.

2. Равнозначность использования эналаприла в дозе 0,13 [0,11; 0,21] мг/кг/сут и лозартана 0,83 [0,78; 0,88] мг/кг/сут подтверждается сопоставимыми уровнями ренина и альдостерона

в сыворотке крови при замене одного на другой, а также достижением схожего эффекта по влиянию на МАУ и АГ. Это дает возможность клиницистам чередовать группы этих препаратов при необходимости их длительного назначения без потери или снижения ренопротективного эффекта.

#### Контактная информация:

Судновская Карина Алексеевна — врач отделения анестезиологии и реанимации Минской областной детской клинической больницы, аспирант 1-й кафедры детских болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220113, г. Минск. Сл. тел. +375 17 265-17-07.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. А. С., С. В. Б. Сбор и обработка материала: К. А. С., Ж. А. И., Л. В. К. Статистическая обработка данных: К. А. С., С. В. Б. Написание текста: К. А. С., С. В. Б. Редактирование: К. А. С., С. В. Б., А. В. С.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Байко С. В., Сукало А. В., Судновская К. А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинко-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование). *Нефрология и диализ*. 2016; 18(3): 282—99. [Baiko S. V., Sukalo A. V., Sudnovskaya K. A. Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study). *Nefrologiya i dializ*. 2016; 18(3): 282—99. (in Russian)]
2. Brenner B. M. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. 1983; 23(4): 647—55.
3. Remuzzi G., Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N. Engl. J. Med*. 1998; 339(20): 1448—56.
4. Fathallah-Shaykh S. A., Flynn J. T., Pierce C. B., Abraham A. G. et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *CJASN*. 2015; 10 (4): 571—7.
5. Van Dyck M., Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 2004; 19(6): 688—90.
6. Ellis D., Vats A., Moritz M. L., Reitz S. et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J. Pediatr*. 2003; 143(1): 89—97.
7. Lurbe E., Litwin M., Pall D., Seeman T. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens*. 2016; 34(10): 1887—920.
8. Flynn J. T., Kaelber D. C., Baker-Smith C. M., Blowey D. et al. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. *Pediatrics*. 2017; 140(3): e20171904.
9. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2013; 3(1): 163.
10. Schwartz G. J., Mucoz A., Schneider M. F., Mak R. H. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 20 (3): 629—37.

Поступила 05.11.2019.

Принята к печати 27.12.2019.



В. Б. СМЫЧЕК

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минская область, Беларусь

*Излагаются современные подходы к повышению качества оказываемой медицинской помощи с учетом не только требований, предъявляемых непосредственно к качеству оказываемой медицинской услуги, но и с позиций безопасности пациента. Описываются индикаторы структуры, качества процесса и результата с подробной характеристикой каждой группы индикаторов. Приводится роль культуры безопасности в медицинском коллективе.*

**Ключевые слова:** пациент, безопасность, качество оказания медицинской помощи, индикаторы качества.

*The article describes modern approaches to improving the quality of medical care taking into account not only the direct requirements to the quality of medical services provided but also those considering the patient's safety. Indicators of the structure, of the process and of the result quality are described characterizing each group of indicators in detail. The role of the safety culture in a medical team is shown.*

**Key words:** patient, safety, quality of medical care, indicators of quality.

HEALTHCARE. 2020; 2: 15—22.

THEORETICAL BASICS FOR IMPROVING MEDICAL CARE QUALITY

V. B. Smychok

Обеспечение качества медицинской помощи и контроль его уровня являются одними из основных элементов совершенствования медицинской помощи населению и усиления эффективности деятельности организаций здравоохранения. При этом проблема обеспечения высокого качества медицинской помощи, подразумевающего доступность, безопасность, оптимальность лечения и удовлетворенность пациента, является одной из важнейших задач здравоохранения и социальной политики государства.

Одно из определений гласит, что «качество медицинской помощи — это мера соответствия оказываемой медицинской помощи современному уровню медицинской науки и технологии в реальных условиях существующей системы здравоохранения и конкретного лечебного учреждения».

Требования к качеству медицинской помощи хорошо известны. Это в первую очередь:

- эффективность, то есть соответствие оказанной медицинской помощи оптимальному для конкретных условий результату;
- экономичность, измеряющая наиболее рациональное использование ресурсов, то есть наименьшую стоимость медицинской помощи без снижения ее результативности;

- безопасность процесса оказания медицинской помощи, то есть исключение каких-либо ошибок при выполнении медицинского вмешательства, отсутствие вредных воздействий на пациента с учетом санитарно-эпидемиологической безопасности;

- своевременность, то есть оказание медицинской помощи по возможности в оптимальные (минимальные) сроки;

- способность удовлетворить ожидания и потребности пациента. При этом понимается наличие и использование высокоэффективного диагностического оборудования, достаточный профессионализм медицинского персонала, наличие стандартизации процесса оказания медицинской помощи;

- адекватность, то есть соответствие технологии медицинского обслуживания ожиданиям пациента, возможность получения помощи в удобном для пациента месте, в максимально возможное время, в достаточном объеме, с приемлемыми затратами;

- доступность медицинской помощи, то есть возможность получить пациентом требуемую медицинскую помощь. При этом следует учитывать, что в разных странах доступность медицинской помощи регламентируется своими внутренними нормативными актами;

- преемственность и непрерывность медицинской помощи, то есть обеспечение при необходимости этапного оказания помощи в соответствии с принятыми стандартами, протоколами, приказами и др.;

- отсутствие (минимизация) врачебных ошибок, то есть максимально возможное исключение ситуаций, затрудняющих диагностику, оказание помощи, влияющих на выздоровление или увеличивающих риск возникновения у пациента заболевания или его прогрессирования;

- научно-технический уровень, то есть применение современных научно обоснованных высокотехнологичных методов диагностики, лечения, реабилитации.

Говоря о качестве медицинской помощи/услуги, следует иметь в виду, с одной стороны, уровень потребности населения в доступной, бесплатной, квалифицированной помощи, с другой — реальные возможности здравоохранения, обусловленные определенным состоянием материально-технической базы, технологическим уровнем оказания помощи, кадровым потенциалом, степенью подготовки специалистов [3]. Под этим термином понимается безопасность пациента и его удовлетворенность уровнем оказанной помощи. Это связано с тем, что такие аспекты безопасности пациентов, как профилактика внутрибольничных инфекций, гигиена рук, безопасность фармакотерапии, профилактика хирургических вмешательств ошибочной локализации, недостаточная компетентность медицинского персонала являются актуальными и до настоящего времени [4].

По данным зарубежных авторов частота совершения ошибок при оказании медицинской помощи (частота неблагоприятных событий) составляет от 5% в США до 11,7% в Великобритании и до 12,7% в Новой Зеландии [5—7].

Эта проблема оказалась настолько серьезной, что в некоторых странах созданы специальные организации, занимающиеся вопросами безопасности пациентов: Национальное агентство по обеспечению безопасности пациентов (National Patient Safety Agency — NPSA), ставшая частью Национальной службы здравоохранения Англии (NHS England); Агентство по медицинским исследованиям и повышению качества медицинской помощи (Agency for Healthcare Research and Quality — AHRQ) в США; Канадский институт безопасности пациентов (Canadian Patient Safety Institute —

CPSI); Австралийская комиссия по безопасности и качеству в здравоохранении (Australian Commission on Safety and Quality in Health) [4].

Если давать определение данной проблеме, то обеспечение безопасности пациента можно определить как снижение риска причинения связанного с оказанием медицинской помощи дополнительного вреда до приемлемого минимального уровня. Другими словами, это предотвращение ошибок и неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи.

Как утверждал А. Донабедян: «Качество медицинской помощи определяется использованием медицинской науки и технологии с наибольшей пользой для здоровья человека, при этом без увеличения риска» [8].

Уровень качества, таким образом — это степень достижения вышеупомянутого баланса пользы и риска.

Исходя из вышеизложенного, на современном этапе развития системы здравоохранения основными задачами контроля качества являются:

- 1) выявление дефектов в организации лечебно-диагностического процесса, факторов, повлекших за собой снижение качества оказания медицинской помощи, и установление причин их возникновения;

- 2) выбор оптимальных управленческих решений и проведение мероприятий, направленных на предупреждение возникновения дефектов в организации и оказании медицинской помощи, повышение эффективности использования ресурсов медицинской организации;

- 3) предупреждение, выявление и пресечение нарушений требований безопасности условий труда, требований по безопасному применению и эксплуатации медицинских изделий и их утилизации (уничтожению);

- 4) предупреждение, выявление и пресечение нарушений соблюдения медицинскими и фармацевтическими работниками, руководителями медицинских организаций ограничений, применяемых к ним при осуществлении профессиональной деятельности.

В современном обществе здравоохранение является сложной социотехнической системой, в которой даже внешне простые задачи могут зависеть от широкого круга технологических аспектов, социальных, психологических, командных, управленческих и др. Не зря ВОЗ при определении задач и содержания



деятельности по обеспечению качества медицинской помощи выделяет 4 компонента:

- 1) выполнение профессиональной функции (технологическое качество);
- 2) использование ресурсов (техническое качество);
- 3) контроль степени риска (опасность травмы или возникновения другого заболевания в результате медицинских вмешательств);
- 4) удовлетворенность пациента медицинским обслуживанием.

Для любого медицинского учреждения критерием качества работы должно служить выполнение нужного действия (действий) конкретному пациенту в нужное время, приводящее к максимально возможному положительному результату с приемлемыми затратами. При этом безусловно нужно помнить о безопасности, которую можно определить как отсутствие причинения предотвратимого вреда. То есть, цель обеспечения безопасности — избегать, предотвратить возникновение и/или ограничить степень неблагоприятных исходов, являющихся следствием оказания медицинской помощи.

В то же время следует учитывать тот факт, что несмотря на прикладываемые усилия, в ряде случаев имеют место неблагоприятные исходы оказания медицинской помощи. Это может быть связано как с конкретными ошибками на том или ином этапе технологической цепочки оказания помощи, так и (что бывает значительно чаще) в случае неблагоприятного совпадения случайных факторов. Существует так называемая модель «швейцарского сыра», согласно которой в определенных случаях «скрытые» факторы способны накладываться друг на друга таким образом, что это может стать причиной неблагоприятного происшествия, травмы и смерти. Неправильно в этой ситуации обвинять в ошибках, приведших к несчастному случаю, отдельно взятых людей. Скорее, следует понимать, что предрасполагающие факторы всегда скрыто существовали в данной системе и сыграли свою роль лишь тогда, когда «дырки в сыре» выстроились в одну линию [9].

Эта концепция помогает нам понять, что:

- человек не всегда является причиной происшествия;
- сложные и неполноценные системы функционируют нормально только благодаря человеку;
- благодаря человеку сложные системы функционируют безопасно;

- источники неблагоприятного происшествия кроются в организации, а не в отдельных людях;

- сложные системы, связанные с высоким риском, являются небезопасными по своей сути;

- неблагоприятные происшествия являются признаком наличия проблем, лежащих глубоко в системе;

- недостатки могут быть видимыми, однако при этом казаться неопасными;

- неблагоприятные происшествия возникают тогда, когда недочеты накладываются друг на друга [4, 9].

Для того, чтобы достичь максимального качества выполняемой работы в конкретной медицинской организации, необходимо соблюдать четыре основных принципа.

1. Сосредоточенность на нуждах потребителя. Медицинские услуги должны быть организованы таким образом, чтобы удовлетворять потребности и ожидания потребителей и общества.

2. Системный подход. Медицинские работники должны знать и понимать систему оказания помощи и ее основные процессы для того, чтобы их улучшить. В рамках этого подхода деятельность всех функциональных подразделений организаций здравоохранения должна быть нацелена на достижение высоких показателей качества медицинской помощи, а система управления качеством должна охватывать все сферы деятельности.

3. Научная методология. Для того, чтобы определить, привели ли изменения к требуемым улучшениям, их необходимо проверить. Для анализа процессов, определения проблем и выяснения, является ли изменение улучшением, используются различные варианты данных.

4. Работа в команде. Улучшение достигается посредством применения подхода «решение проблем в команде и улучшение качества».

Руководитель организации здравоохранения, формируя стратегию развития своего медицинского учреждения, должен иметь ответы на следующие вопросы, в противном случае решить проблему управления качеством производства услуг будет практически не реально.

- Какие кадры и с какой квалификацией будут необходимы организации здравоохранения сейчас и в долгосрочной перспективе?

• Каким образом можно сохранить баланс кадров в организации здравоохранения, принимая во внимание возможные потери и стабильную часть работающих?

• Каким должен быть реальный план набора кадров?

• Что следует предусмотреть в качестве мероприятий по профессиональному совершенствованию, мотивации и развитию кадров?

Характеризуют правильно подобранную и сформированную команду (бригаду) следующие параметры:

- высокий уровень заинтересованности;
- положительное отношение к работе бригады;
- климат доверия;
- признание усилий каждого члена бригады;
- неформальная теплая атмосфера;
- внимание к нуждам и мнениям каждого.

Эффективная коммуникация и работа в команде являются неотъемлемым условием для создания высоконадежной организации и продвижения культуры открытости и оказания безопасной медицинской помощи.

При этом ключевыми признаками команды являются следующие:

- она объединяет двух или более людей;
- каждый из членов команды играет определенную роль или выполняет специфическую задачу и действует в согласии с другими членами для достижения общей цели или результата;
- команда принимает решения;
- обладает специализированными знаниями и навыками, часто функционирует в условиях высокой рабочей нагрузки;
- демонстрирует взаимозависимость организации рабочего процесса, коллективной работы и целей;
- является частью более крупной организационной структуры [4, 10, 11].

Для достижения общей цели члены команды должны уделять внимание как индивидуальным задачам, так и командной работе. Индивидуальные задачи — это часть трудовой деятельности каждого отдельного члена, не зависящая от взаимодействия с другими. Командная работа является взаимозависимым компонентом, необходимым для эффективного согласования деятельности многих членов команды. Командная деятельность — это многоуровневый процесс, возникающий тогда, когда члены

команды вовлечены в выполнение как индивидуальных задач, так и командной работы.

Признаками эффективной команды являются следующие:

- организационная структура — ясная цель, соответствующая культура, четко распределенные задачи, индивидуальные роли, подходящее руководство и члены команды, достаточные ресурсы;

- индивидуальный вклад — адекватная оценка своих возможностей, ответственность, вовлеченность и гибкость;

- командные процессы — согласованность, коммуникация, сплоченность, принятие решений, урегулирование конфликтов, социальное взаимодействие и обратная связь [12].

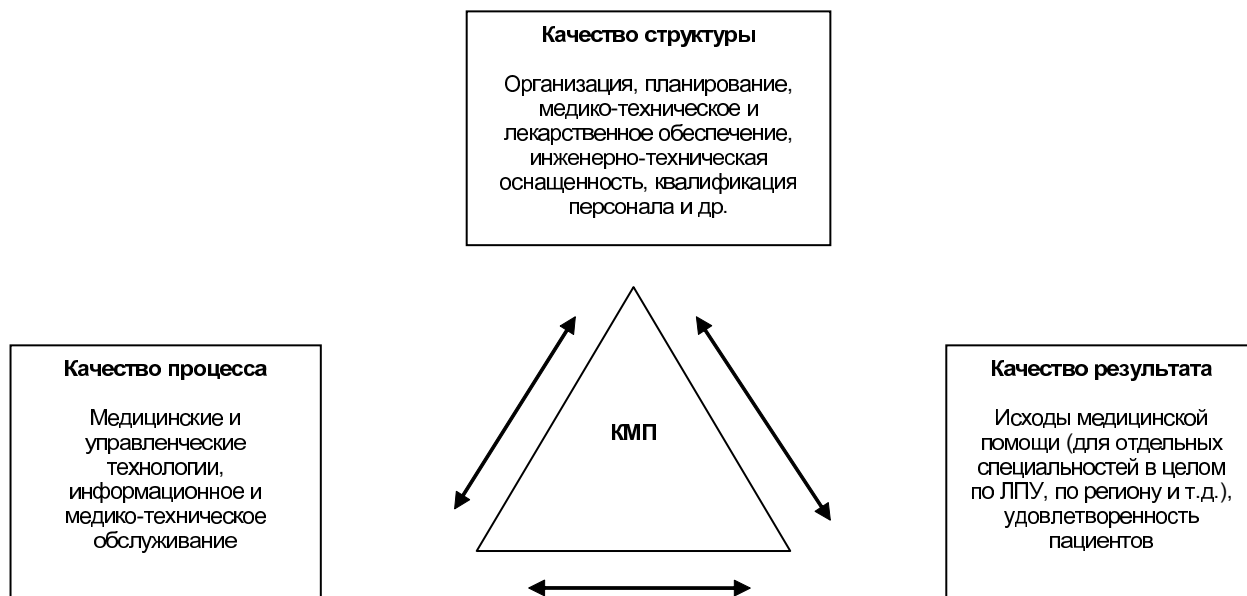
Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что для достижения стабильного результата, медицинским учреждениям следует заниматься не только внедрением улучшений, но и адаптацией к ним персонала.

Как оценить, с помощью чего можно измерить степень качества оказанной услуги, качества пребывания пациента в медицинском учреждении, качества достигнутого результата в целом?

Качество медицинских услуг должно рассматриваться с позиций их доступности, безопасности, оптимальности и оцениваться по трем направлениям, получившим название «триада Донабедиана» — качество структуры, качество процесса и качество результата. Все три составляющие можно представить в виде «треугольника качества» медицинской помощи/услуги (рисунок).

Качество структуры — компонент качества, описывающий условия оказания медицинской услуги: квалификацию кадров, состав и состояние материально-технической базы и оборудования, состояние зданий и помещений, лекарственное обеспечение в лечебном учреждении, наличие и пополнение расходных материалов, рациональность использования всех видов ресурсов и т. д.

Качество процесса — это компонент качества медицинской услуги, описывающий, насколько комплекс лечебно-диагностических мероприятий, оказанных конкретному больному, был оптимален. К качеству процесса относят в том числе информационное и медикотехническое обслуживание (медикотехнический сервис).



Структура, процесс и результат — элементы качества медицинской помощи

Качество результата — это компонент качества медицинской услуги, описывающий отношение фактически достигнутых результатов с реально достижимыми (планируемыми) [3]. Понятно, что необходимо рассматривать все отмеченные элементы в их взаимосвязи, так как только такой системный подход предоставляет наибольшие возможности при оптимизации управления медицинским учреждением.

Таким образом, каждая составляющая «триады Донабедиана» включает определенные индикаторы, а именно:

Индикаторы структуры:

- медицинские кадры и их квалификация;
- материальное обеспечение;
- финансовые средства;
- информационное обеспечение и т. п.

Индикаторы структуры (или индикаторы качества ресурсов) позволяют определить потенциальные возможности имеющихся ресурсов медицинского учреждения для выполнения поставленных целей по оказанию медицинской помощи. Этот подход основан на предположении, что совершенная структура и уровень ее развития создает реальные возможности для соблюдения необходимой технологии, что обеспечит высокую вероятность наступлению хороших результатов и гарантирует потребителям медицинских услуг определенное качество диагностики, лечения, реабилитации, экспертизы.

Экспертиза показателей структуры проводится органами лицензирования и аккредитации. Целью экспертизы является комплексная оценка готовности медицинского учреждения к оказанию соответствующих видов медицинской помощи. При этом оцениваются материально-техническая база, кадровый состав и ресурсное обеспечение.

Индикаторы качества процесса:

- технологии;
- соблюдение стандартов;
- диагностика;
- лечение (реабилитация, экспертиза).

Индикаторы качества процесса в медицинском учреждении характеризуют собственно медицинскую технологию и организационную технологию. Собственно медицинская технология — это технология, которая составляет сущность лечебно-диагностического процесса. Оценка медицинской технологии предусматривает подробное исследование экспертом действий врача и их оценку с учетом современных принципов оказания медицинской помощи при конкретном заболевании, индивидуальных особенностей пациента и возможностей медицинского учреждения. Организационная технология — это технология, связанная с организацией этого процесса и управлением медицинским учреждением.

Индикаторы качества результата лечения:

- исходы;

- стоимость;
- средняя длительность;
- доступность;
- безопасность;
- оптимальность.

Индикаторы качества результатов предполагают использование абсолютных и относительных показателей, характеризующих соотношение произведенных затрат и достигнутого результата.

Критерии оценки качества медицинской помощи, или как их называют, «индикаторы качества», являются инструментом скрининга, который используют для выявления низкого качества медицинской помощи и проблем в области безопасности пациента.

Несмотря на то что с помощью индикаторов качества можно увидеть лишь приблизительную картину качества данной медицинской службы, они предоставляют возможность сравнить эффективность оказания медицинской помощи в различных учреждениях, а также определить приоритетные направления усилий по повышению качества [4].

Кроме описанных выше, выделяют индикаторы качества, связанные с безопасностью пациента, индикаторы качества профилактики, индикаторы качества оказания медицинской помощи в стационаре [4, 13].

Индикаторы качества, связанные с безопасностью пациента, позволяют выявить предотвратимые неблагоприятные события и осложнения, связанные с медицинскими вмешательствами. Данные индикаторы могут быть основаны на единичном эпизоде (индикаторы уровня отдельного медработника) или нескольких случаях в рамках стационара (индикаторы уровня локальной проблемы). Тем не менее, не всегда просто отличить предотвратимые неблагоприятные события от неизбежных.

Индикаторы качества профилактики оценивают качество работы служб здравоохранения на местах (то есть амбулаторную помощь). Эти индикаторы концентрируются на характерных для амбулаторного звена состояниях, при которых качественная поликлиническая помощь способна избавить пациента от необходимости в госпитализации.

Индикаторы качества оказания медицинской помощи в стационаре помогают оценить качество работы стационарного звена на основа-

нии анализа внутрибольничной смертности, показателей чрезмерного, недостаточного или применения различных медицинских методов, а также масштабных показателей для используемых методов, предполагающих наличие связи между количеством применяемых методов и исходами.

Можно условно выделить и четвертый тип индикаторов — недопустимые происшествия. К ним относятся критические медицинские ошибки, такие как неверный выбор места проведения хирургического вмешательства, забытые внутри больного хирургические инструменты и неверный выбор пути введения препарата для химиотерапии. Недопустимые происшествия — это предупредительные знаки, указывающие на неполноценность или неэффективную работу систем поддержки безопасности пациента и на необходимость проведения углубленного расследования [13, 14].

Для достижения высокого уровня качества оказания помощи в медицинском учреждении недостаточно иметь и применять те или иные индикаторы. В учреждении должна быть высокая культура безопасности, основными элементами которой являются высокий уровень управления и слаженная работа в команде, обучение персонала, введение правил и протоколов безопасности, мониторинг систем обнаружения инцидентов и извлечения из них уроков, а также коммуникация и обмен опытом для обеспечения непрерывного обучения.

Коллектив, характеризующийся высокой культурой безопасности, должен обладать следующими качествами [4, 15, 16].

*Преданность делу:* поддержка идеи возможности оказания более безопасной и качественной медицинской помощи и существования инструментов претворения этих взглядов в жизнь.

*Командная работа:* каждый член коллектива — как медицинский, так и немедицинский работник — четко знает о том, какой вклад он может внести в повышение качества оказания медицинской помощи. Сюда входят осведомленность о наличии книги предложений для совершенствования рабочего процесса внутри организации, умение пользоваться системой информирования о происшествиях с рабочего компьютера, а также знание о том, с кем можно обсудить возможные проблемы в учреждении.

*Лидерство:* преданность каждого члена коллектива делу безопасности пациента отражается

в его готовности в случае возникновения проблем принять на себя определенную ответственность. Отдельные работники могут бороться за повышение безопасности пациента, обеспечивая наличие этого вопроса в повестке всех совещаний, проводимых в учреждении, инициируя проверки по следам значимых неблагоприятных событий, концентрирующиеся на наиболее приоритетных проблемах, выделенных коллективом, а также проводя стимулирующее обучение методам повышения безопасности пациента.

*Индивидуальная ответственность:* ответственность за свои действия с позиций профессионализма, закона, этики и трудового договора. Сюда могут входить написание отчета об инциденте, связанном с безопасностью пациента, при его возникновении, проведение проверок по следам значимых происшествий в сферах, подвергающих пациента риску причинения вреда, открытость по отношению к пациенту при совершении ошибки, понимание важности принесения извинений пациенту, а также ответственность за принятие мер по факту жалоб пациентов и их родственников.

*Понимание:* осознание того, что «каждая система прекрасно спроектирована для достижения тех результатов, которые она получает». Это требует от членов коллектива идти дальше обвинения отдельных работников и стараться выявить системные факторы, приведшие к возникновению неблагоприятного события. Каждый должен понимать, что высокая рабочая нагрузка приводит к увеличению риска совершения ошибок, а также, что рабочие процессы должны быть достаточно гибкими и адаптируемыми, чтобы отвечать требованиям службы здравоохранения.

*Коммуникация:* открытый обмен опытом применения удачных приемов работы, а также высказывание своих опасений и мнений насчет возможности совершенствования через соответствующие каналы коммуникации. Безопасность пациента — часть постоянной повестки рабочих совещаний и ежегодных отчетов организации.

Культура безопасности может оцениваться рядом индикаторов в виде опросников для использования как в стационаре, так и в амбулаторных условиях или экстренных службах. Показатель культуры безопасности может применяться для определения успешности деятельности организации, для обеспечения безопасности пациента. Руководитель должен

рассматривать свою организацию как систему и управлять ею соответствующим образом. Он должен понимать, что эффективность функционирования организации больше зависит от взаимодействия между ее частями, чем от успешности каждой из них в отдельности.

Руководителю нужно осознавать, что обучение в масштабе организации зависит от единообразия в понимании основных применяемых терминов, для чего необходимо создавать рабочие определения, которые должны содержать методы измерения и набор критериев оценки.

Руководитель должен понимать, как создать стимулирующее окружение, способствующее высвобождению сил внутренней мотивации. Michael Masscobу описал концепцию пяти R для руководителей (Reasons, Responsibilities, Relationships, Recognition, Rewards) [17].

1. Причины (Reasons). Работники заинтересованы в поддержке изменений, если им понятны их причины.

2. Ответственность (Responsibilities). Работники хотят знать, как изменения повлияют на сферу их ответственности.

3. Взаимоотношения (Relationships). Работников мотивируют хорошие отношения с администрацией, коллегами и людьми, которых они обслуживают.

4. Признание (Recognition). Работникам нравится, когда их вклад в работу системы оценивается по достоинству. Признание заслуг повышает чувство собственного достоинства человека, являющееся одной из основных побудительных сил.

5. Награды (Rewards). Важно, чтобы работники считали плату и награды за свою работу справедливыми. Чрезмерная раздача премий может поднять авторитет руководителя, однако не способна стимулировать человека лучше делать свою работу. Более того, они могут демотивировать за счет давления, оказываемого на человека с целью более эффективного выполнения задач, не несущих внутренней побудительной силы.

Таким образом, в своей работе мы должны стремиться к оказанию пациенту максимально качественной медицинской помощи, то есть к оказанию медицинских услуг, которые выполнены профессионально с клинической точки зрения, клинически эффективны, максимально безопасны для пациента, доступны (в том числе и с экономической точки зрения) и полностью

удовлетворяют пациента. Ведь конечная цель оказания помощи пациенту — это максимальное повышение его качества жизни.

#### Контактная информация:

Смышчек Василий Борисович — д. м. н., профессор, директор. Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации.  
Д. Юхновка, 93, 223027, Колодищанский с/с, Минский р-н, Минская обл.  
Сл. тел./факс +375 17 507-04-19.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов В. В. Проблемы стандартизации в здравоохранении. *Экономика в здравоохранении*. 2001; 1: 9—18. [Vlasov V. V. Problems of standardization in health care. *Ekonomika v zdravookhraneni*. 2001; 1: 9—18. (in Russian)].
2. Шарабчиев Ю. Т., Дудина Т. В. Доступность и качество медицинской помощи: слагаемые успеха. *Медицинские новости*. 2009; 12: 6—12. [Sharabchiev Yu. T., Dudina T. V. Accessibility and quality of medical care: components of success. *Meditinskije novosti*. 2009; 12: 6—12. (in Russian)].
3. Семенова Н. В. Анализ готовности персонала психиатрических учреждений к переходу на индустриальную модель управления качеством медицинской помощи: Методические рекомендации. Санкт-Петербург. 2012. 24 с. [Semenova N. V. Analysis of the readiness of personnel of psychiatric institutions to the transition to the industrial model of quality management of medical care: Methodical recommendations. St. Peterburg. 2012: 24 s. (in Russian)].
4. Панисар С. С., Карлсон-Стивенс Э., Савилла С. А., Шейх А. Повышение качества медицинской помощи и безопасности пациентов в медицинских организациях: наглядное руководство. Москва: Издательство «ГЕОТАР-Медиа». 2016. 160 с. [Panesar S. S., Carlson-Stephens E., Savilla S. A., Sheikh A. Improving the quality of medical care and patient safety in medical organizations: visual guide. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House. 2016: 160 s. (in Russian)].
5. de Vries E. N., Ramrattan M. A., Smorenburg S. M. et al. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual. Saf. Health Care*. 2008; 17(3): 216—23.
6. Hogan H., Healey F., Neale G., Thomson R. et al. Preventable deaths due to problems in care in English acute hospitals: a retrospective case record review study. *BMJ Qual. Saf.* 2012; 21(9): 737—45.
7. Davis P., Lay-Yee R., Briant R., Ali W. et al. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N. Z. Med. J.* 2002; 115(1167): U271.
8. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem. Fund Q.* 1966; 44(3): 166—206.
9. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000; 320(7237): 768—70.
10. Canadian Patient Safety Institute. Canadian Framework for Teamwork and Communication. URL: [http://www.patientsafetyinstitute.ca/English/toolsResources/teamwork Communication/Pages/default.aspx](http://www.patientsafetyinstitute.ca/English/toolsResources/teamwork%20Communication/Pages/default.aspx) (accessed 5 November 2013).
11. Health Foundation. Teamwork and Communication. URL: <http://patientsafety.health.org.uk/area-of-care/safetymanagement/teamwork-and-communication> (accessed 5 November 2013).
12. Salas E., Cooke N. J., Rosen M. A. On teams, teamwork, and team performance: discoveries and developments. *Hum. Factors*. 2008; 50(3): 540—7.
13. Lilford R., Pronovost P. Using hospital mortality rates to judge hospital performance: a bad idea that just wont go away. *BMJ*. 2010; 340: c2016.
14. Cresswell K. M., Panesar S. S., Salvilla S. A. et al. Global research priorities to better understand the burden of iatrogenic harm in primary care: an international delphi exercise. *PLoS Med.* 2013; 10(11): e1001554.
15. Sheikh A., Panesar S. S., Larizgoitia I. et al. Safer primary care for all: a global imperative. *Lancet Glob. Health*. 2013; 1(4): e182—3.
16. Zwart D. L., Langelaan M., van de Vooren R. C. et al. Patient safety culture measurement in general practice. Clinimetric properties of 'SCOPE'. *BMC Fam. Pract.* 2011; 12: 117.
17. Maccoby M., Norman C., Norman C. J., Margolies R. *Transforming Health Care Leadership*. San Francisco, Jossey-Bass, 2013.

Поступила 08.07.2019.

Принята к печати 29.11.2019.

<sup>1</sup>М. В. БЕЛЕВЦЕВ, <sup>1</sup>Ю. С. ЖАРАНКОВА, <sup>1</sup>С. Н. АЛЕШКЕВИЧ, <sup>1</sup>Т. А. УГЛОВА, <sup>2</sup>А. П. САЛИВОНЧИК,  
<sup>1</sup>И. Е. ГУРЬЯНОВА, <sup>1</sup>С. О. ШАРАПОВА, <sup>1</sup>И. С. САКОВИЧ, <sup>1</sup>А. Н. КУПЧИНСКАЯ, <sup>1</sup>Е. А. ПОЛЯКОВА,  
<sup>1</sup>М. Г. ШИТИКОВА, <sup>3</sup>О. М. ХУРС, <sup>3</sup>Н. В. РУМЯНЦЕВА, <sup>3</sup>О. Л. ЗОБИКОВА, <sup>1</sup>О. В. АЛЕЙНИКОВА

## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

<sup>1</sup>РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минская область, Беларусь,

<sup>2</sup>РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь,

<sup>3</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

*Точная распространенность первичных иммунодефицитов (ПИД) в общей популяции не известна. Ее оценивают как 1 на 10 000, исключая бессимптомный селективный дефицит IgA. Благодаря внедрению эффективных протоколов иммунологической и генетической диагностики, количество выявляемых пациентов с диагнозом ПИД ежегодно растет как во всем мире, так и в нашей стране. В настоящее время в Беларуси зарегистрировано 525 пациентов с ПИД. Эти данные сопоставимы со странами Восточной Европы. Для подтверждения диагноза ПИД в основном применяются методы иммунологической и генетической диагностики. В Республике Беларусь 54,5% от общего числа выявленных ПИД генетически верифицированы. Этот показатель сопоставим с данными Германии и США. Среди причин смертности у пациентов с ПИД в Беларуси, как и во всем мире, на первом месте стоят инфекционные осложнения, второе место занимают онкологические заболевания.*

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, иммунологический анализ, генетический мутационный анализ.

*The exact prevalence of primary immunodeficiency (PID) in the population is unknown. It is estimated as 1 per 10,000 excluding the IgA asymptomatic selective deficiency. Thanks to the effective protocols of immunological and genetic diagnosis introduction, the number of patients diagnosed primary immunodeficiency is growing every year both worldwide and in the Republic of Belarus. Currently, 525 PID patients have been registered in Belarus. These data are comparable with the countries of Eastern Europe. To confirm the PID diagnosis, methods of immunological and genetic diagnosis have been used as a rule. In the Republic of Belarus, 54.5% of the total number of detected PID patients have been verified genetically. This indicator is comparable with the Germany and the USA data. Among the causes of PID patients deaths in Belarus as well as in the world, infectious complications are at the first place, the second place is occupied by cancer.*

**Key words:** primary immunodeficiency, immunological study, gene mutation analysis.

HEALTHCARE. 2020; 2: 23—29.

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN THE REPUBLIC OF BELARUS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS

M. V. Belevtsev, Yu. S. Zharankova, S. N. Aliashkevich, T. A. Uglova, A. P. Salivontchik, I. E. Guryanova, S. O. Sharapova, I. S. Sakovich, A. N. Kupchynskaya, E. A. Poliakova, M. G. Shitikova, O. M. Hurs, N. V. Rumiantseva, O. L. Zobikova, O. V. Aleinikova

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежат генетически детерминированные врожденные дефекты одного или нескольких компонентов иммунной системы [1]. На сегодняшний день описано по меньшей мере 344 генетических дефекта, лежащих в основе ПИД, и ежегодно этот список пополняется [2]. За последние два десятилетия во многих странах были созданы научно-исследовательские сообщества, национальные и международные регистры. В настоящее время их используют более 20 стран мира (в том числе Беларусь). Регистры важны для оценки показателей заболеваемости и распространенности как ПИД в целом, так и отдельных групп и подгрупп. В странах, в которых национальные регистры

не ведутся, отмечается низкий уровень распространенности данной патологии, низкий уровень осведомленности медицинских сотрудников в данной сфере, затруднен доступ пациентов с ПИД к медицинской помощи [3—6].

Несмотря на то что количество пациентов с установленным диагнозом ПИД ежегодно растет во всем мире, большинство из них остаются недиагностированными. Точная распространенность ПИД в общей популяции не известна: ее оценивают как 1 случай на 10 000 населения, исключая бессимптомный селективный дефицит IgA, однако последние данные указывают на более высокое значение [1]. Кроме того, показатель может различаться в зависимости от этнической группы и страны, в то же время открытие новых ПИД потребует пересмотра

предыдущих оценок частоты в общей популяции.

На сегодняшний день в Республике Беларусь ПИД диагностирован у 525 пациентов. Несмотря на значительные успехи в диагностике, этот показатель ниже ожидаемого. С учетом европейских данных о распространенности рассматриваемой патологии число пациентов с ПИД в нашей стране должно составлять не менее 1500—2000 [7]. Большая часть пациентов остается недиагностированной. Причинами низкой выявляемости являются как общепринятое мнение о редкой встречаемости данной группы заболеваний, так и многообразие клинических вариантов ПИД и сложность дифференциальной диагностики.

Спектр клинических проявлений ПИД отличается огромным разнообразием [1, 8]. В тех случаях, когда в клинической картине заболевания на первый план выходят тяжелые, плохо управляемые инфекции, врожденная патология иммунитета становится более очевидной. Манифестация первичного иммунодефицита (в частности, тяжелой комбинированной иммунной недостаточности) с периода новорожденности или у детей раннего возраста, как правило, сопряжена с высокой летальностью. Рутинные мероприятия, в особенности введение живых вакцин, гемотрансфузии, могут привести к серьезным осложнениям [7, 8]. Своевременная постановка диагноза у таких пациентов повышает шансы на их выживание и успешное проведение трансплантации гемопоэтической стволовой клетки.

Помимо инфекционных, существует целый ряд неинфекционных клинических проявлений ПИД, таких как аутоиммунная патология, гемофагоцитоз, задержка темпов физического и/или психомоторного развития, множественные стигмы дизэмбриогенеза и пороки развития, ангионевротические отеки различной локализации, тромботические микроангиопатии, злокачественные лимфопролиферативные заболевания и др. [2, 9, 10]. Так, около 40% пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью имеют неинфекционные проявления в дебюте заболевания, которые включают доброкачественную и/или злокачественную лимфопролиферацию, аутоиммунную патологию (в том числе аутоиммунные цитопении), хроническую энтеропатию и т. д. [11, 12]. Кроме того, описана большая группа врожденных дефектов

иммунной дисрегуляции, характеризующихся аутоиммунной патологией, лимфопролиферацией (злокачественной и незлокачественной) и гипервоспалением [13].

Злокачественное онкологическое заболевание является второй по частоте причиной смерти пациентов с ПИД. Общий риск развития онкологического заболевания у пациентов с ПИД составляет от 4 до 25% [9, 10, 12, 14, 15]. Достигновения в терапии ПИД, в частности применение заместительной терапии иммуноглобулином, привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с ПИД и повышению частоты выявляемости злокачественных онкологических заболеваний [3].

Внедрение генетического секвенирования «следующего» поколения привело к стремительному росту числа вновь выявленных врожденных дефектов иммунитета, однако повлекло за собой и ряд последствий. С одной стороны, для большинства заболеваний мы имеем мало представлений о распространенности в популяции и истинном фенотипе, с другой — стало очевидным, что многие врожденные иммунодефициты имеют довольно широкий фенотипический спектр [2, 16, 17]. Кроме того, стало известно о «мягких» фенотипах ПИД, которые могут быть впервые выявлены в подростковом возрасте или у взрослых [7].

Единой системы классификации большой и разнородной группы первичных иммунодефицитов, которая бы подходила для любых образовательных или клинических целей, не существует [2]. Принято использовать функциональную классификацию ПИД, в которой отдельные нозологические варианты сгруппированы в соответствии с нарушенным иммунологическим механизмом, ответственным за основные клинические и лабораторные проявления данного заболевания или синдрома. Стоит обратить внимание на то, что некоторые группы могут перекрываться. К примеру, дефекты фагоцитов и системы комплемента считаются элементами врожденного иммунитета, но, несмотря на это, их удобнее рассматривать отдельно из-за различия иммунных механизмов развития заболевания. Таким образом, на сегодняшний день выделяют 9 групп ПИД (табл. 1).

Согласно данным международных регистров в структуре выявляемых ПИД большую часть составляют дефекты антителообразования — около 55%; на долю комбинированных



## Количество выявленных пациентов с ПИД в Республике Беларусь

Группа ПИД	Диагноз	Кол-во пациентов	Всего	Генетически подтвержден	М:Ж
Иммунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета	ТКИН <sup>1</sup>	18	36 (6,8%)	10 (27,8%)	1,3:1
	КИД <sup>2</sup>	18			
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами	Синдром Вискотта — Олдрича	11	145 (27,6%)	129 (88,9%)	1,4:1
	X-сцепленная тромбоцитопения	1			
	Синдром Ниджмеген	20			
	ICF-синдром	2			
	Синдром Блума	3			
	Синдром Ди Джорджи	66			
	Гипер-IgE-синдром	9			
	Дефицит TERT	1			
	Синдром CHARGE	3			
	Атаксия-телеангиэктазия	19			
	Синдром NEMO	1			
	Синдром Кабуки	4			
	Иммунодефицит с множественной атрезией кишечника (ТТС7А)	1			
	Дефицит FOXP1	2			
Мутация MYSM1	2				
Преимущественно дефекты антител	Болезнь Брутона	13	169 (32,2%)	20 (11,8%)	1:1
	Агаммаглобулинемия с AP типом наследования	7			
	ОВИН <sup>3</sup>	48			
	Мутация PIK3CD (GOF)	5			
	Дефицит TAC1	2			
	Дефицит NFKB1	1			
	Дефицит AID	1			
Селективный дефицит IgA	92				
Дефекты иммунной дисрегуляции	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	11	42 (8%)	37 (88,1%)	1,2:1
	Синдром IPEX	1			
	Дефицит LRBA	2			
	Мутация STAT3 GOF	3			
	Аутоиммунный полигландулярный синдром	7			
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, тип 1 (SH2D1A)	2			
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, тип 2 (XIAP)	1			
	АЛПС <sup>4</sup>	7			
	АЛПС-подобный синдром	7			
Дефицит NFAT5	1				
Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов	Врожденная нейтропения	6	35 (6,6%)	28 (80%)	6,4:1
	Синдром Кохен	1			
	Дефект адгезии лейкоцитов	3			
	X-ХГБ <sup>5</sup>	19			
	AP-ХГБ <sup>6</sup>	3			
	Дефицит MPO	2			
	Дефект созревания натуральных киллеров	1			
Дефекты врожденного иммунитета	Мутация MDA5 (LOF)	1	2 (0,4%)	2	1:1
	Мутация STAT1 GOF	1			
Аутовоспалительные синдромы	STING-ассоциированная васкулопатия (TMEM173)	2	4 (0,8%)	4	1:1
	Дефект СОРА	1			
	Гипер-IgD-синдром	1			
Дефекты системы комплемента	Дефект C1 ингибитора (HАО <sup>7</sup> )	55	55 (10,5%)	55 (100%)	1:1,5
Фенокопии врожденных дефектов иммунитета	Соматическая мутация в гене KRAS	1	1 (0,2%)	1	-
Неклассифицированные			36 (6,9%)	-	1:1
<b>Всего</b>			<b>525</b>	<b>286 (54,5%)</b>	<b>1,2:1</b>

**Примечания:** <sup>1</sup>ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; <sup>2</sup>КИД — комбинированный иммунодефицит; <sup>3</sup>ОВИН — общая переменная иммунная недостаточность; <sup>4</sup>АЛПС — аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; <sup>5</sup>X-ХГБ — х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь; <sup>6</sup>AP-ХГБ — аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь; <sup>7</sup>HАО — наследственный ангионевротический отек.

иммунодефицитов, ассоциированных с синдромами, приходится около 13% (данные отчетов ESID (Европейского общества иммунодефицитов), LASID (Латиноамериканского общества иммунодефицитов), USIDnet (США), а также отдельные регистры Азии, Африки и Австралии) [1]. В то время как в Беларуси эти показатели составляют 32,2 и 27,6% соответственно от общего числа выявленных ПИД (рис. 1).

Диагностика комбинированных иммунодефицитов, ассоциированных с синдромами, в меньшей степени представляет трудности по сравнению с другими группами ПИД. Иммунный дефект здесь может быть вариабельным, но имеет место характерный симптомокомплекс: например, микроцефалия, скошенный лоб, низкорослость, умеренная умственная отсталость могут быть распознаны как синдром Ниймеген, наличие у пациента нарушений походки, речи, телеангиэктазий — как синдром Луи-Бар.

### Материал и методы

Для подтверждения диагноза ПИД в основном использовали методы иммунологической и генетической диагностики.

Иммунологическое исследование клеточного звена иммунитета проводили методом многоцветного иммунофенотипирования на проточном цитофлуориметре Navios (фирмы Beckman Coulter) по безотмывочной технологии пробоподготовки. Материалом исследования явля-

лась периферическая кровь, полученная путем венопункции в пробирки с антикоагулянтом.

При иммунологическом обследовании изучали показатели стандартной иммунограммы с определением клеток с иммунофенотипами (Т-лимфоциты, в том числе цитотоксические и активированные, Т-хелперы, В-лимфоциты, натуральные киллеры), а также дополнительные иммунофенотипические маркеры с учетом патогенеза ПИД (тимические мигранты, Т-хелперы (наивные, памяти), CD8+ Т-лимфоциты (наивные, памяти), Т-лимфоциты (регуляторные, дважды негативные), В-лимфоциты памяти (IgD-переключенные, IgD-непереключенные), В-лимфоциты (функционально незрелые, регуляторные)). Обработку полученных данных выполняли с помощью пакета прикладных программ CXP Analysis Software, Kaluza Flow Cytometry Analysis v1.2 (Beckman Coulter).

Необходимым условием верификации ПИД является исследование генотипа на предмет установления конкретной мутации в определенном гене. Мутационный анализ генов, лежащих в основе ПИД, проводили методом секвенирования «следующего» поколения и методом стандартного исследования по Сэнгеру. Работу с образцами и PhiXControl («библиотеки») выполняли согласно протоколу Illumina на секвенаторе MiSeq. Полученную информацию анализировали в облаке программы Galaxy. Полученную последовательность

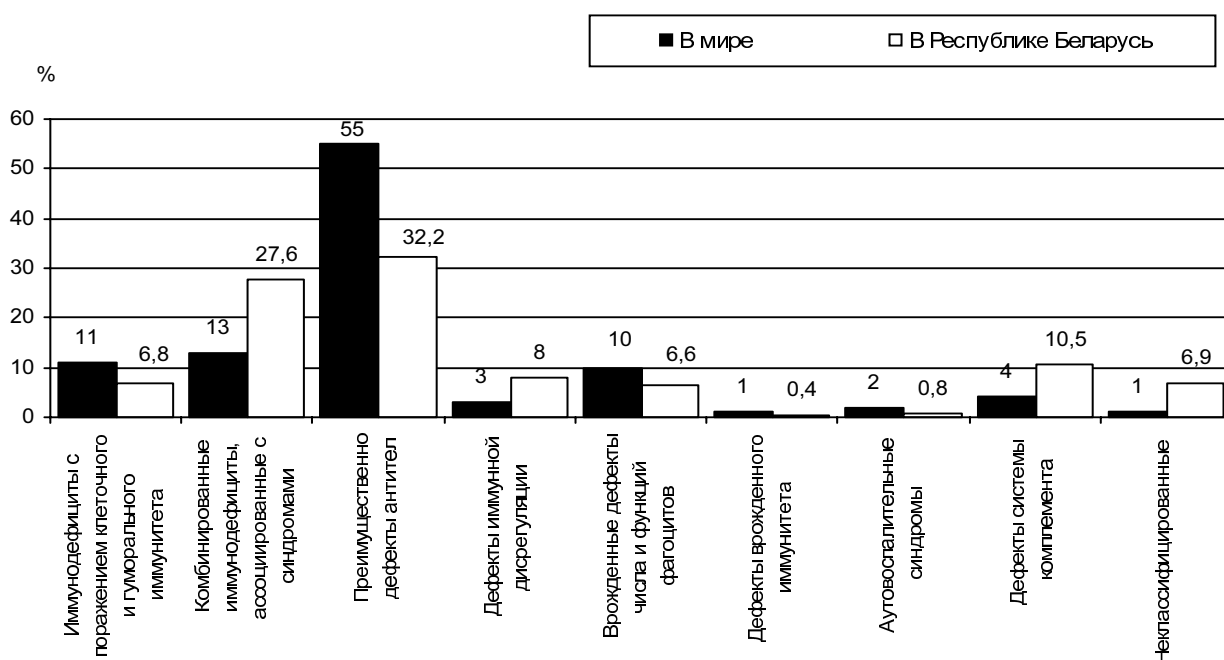


Рис. 1. Относительная частота встречаемости различных вариантов ПИД в мире/в Республике Беларусь

нуклеотидов сравнивали по 38-й сборке. При обнаружении значимой мутации, данный экзон в дальнейшем подвергали протоколу действий для прямого капиллярного секвенирования с целью подтверждения полученного результата.

Данные исследования анализировали методами вариационной непараметрической статистики с использованием программы STATISTICA 7.0. Достоверность различий между исследуемыми группами по количественным показателям оценивали по критерию Манна — Уитни. Дополнительно определяли значения средних арифметических значений и их ошибки, а также значение медианы и диапазон минимальных и максимальных значений.

### Результаты и обсуждение

По данным на май 2019 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 525 пациентов с установленным диагнозом ПИД (290 мужчин и 235 женщин). Из них 306 пациентов младше 18 лет (медиана возраста — 9,5 года). Количество пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и комбинированным иммунодефицитом составило 36 (6,8%) человек (медиана возраста — 7 лет); с комбинированными иммунодефицитами, ассоциированными с синдромами, — 145 (27,6%) (медиана возраста — 13,8 года); с врожденными дефектами антител — 169 (32,2%) (медиана возраста — 18,7 года), из них 92 пациента с селективным дефицитом IgA; с дефектами иммунной дисрегуляции — 42 (8%) (медиана возраста — 13,9 года); с врожденными дефектами числа и функций фагоцитов — 35 (6,6%) (медиана возраста — 13,6 года) (табл. 1).

Диагностический период варьировал от 1 мес до 29 лет (медиана — 7,8 года). У 110 (20,9%) человек диагноз выставлен на первом году жизни, у 62 (11,8%) пациентов — после 30 лет (у 35 — с дефектами антител; у 24 — с наследственным ангионевротическим отеком, у 1 женщины в возрасте 46 лет была выявлена *del22q11.2*, у 2 пациентов диагностирован аутоиммунный лимфопролиферативный синдром).

В группе пациентов с комбинированными иммунодефицитами с поражением клеточного и гуморального звена генетически диагноз верифицирован у 10 (27,8%) из 36 пациентов. Посмертно диагноз подтвержден в 4 случаях.

У 23 (63,9%) человек диагноз выставлен в первом полугодии жизни. Трансплантация гемопоэтической стволовой клетки проведена 9 пациентам (живы 5 пациентов).

В группе пациентов с комбинированными иммунодефицитами, ассоциированными с синдромами, у 83 (57,2%) из 145 пациентов диагноз был верифицирован до 5 лет (у 54 (37,2%) на первом году жизни). Генетически диагноз верифицирован в 129 (88,9%) случаях.

В группе пациентов с преимущественными дефектами антител (169 пациентов) медиана возраста постановки диагноза составила 18,5 года. У 71 (42%) человека диагноз верифицирован после 18 лет, у 28 (16,6%) — до 5 лет. Генетически диагноз верифицирован у 20 (11,8%).

У пациентов с иммунной дисрегуляцией (42 пациента) медиана возраста постановки диагноза составила 8,7 года. У 6 (14,3%) человек диагноз выставлен на первом году жизни. Генетически диагноз верифицирован у 37 (88,1%).

В группе пациентов с врожденными дефектами числа и функций гранулоцитов медиана возраста постановки диагноза составила 3,7 года (у 7 (20%) пациентов диагноз был выставлен на первом году жизни). Генетически диагноз верифицирован у 28 (80%) человек.

Группа пациентов с дефектами системы комплемента представлена наследственным ангионевротическим отеком (55 пациентов из 20 семей). Медиана возраста постановки диагноза составила 28,9 года. У 19 (34,5%) пациентов диагноз выставлен до 18-летнего возраста. В 55 (100%) случаях диагноз верифицирован генетически.

Онкологическое заболевание развилось у 24 пациентов из 525 (неходжкинская лимфома — у 7, острый лимфобластный лейкоз — у 8, острый миелобластный лейкоз — у 1, лимфома Ходжкина — у 3, у 1 пациентки — опухоль головного мозга, миелодиспластический синдром, у 1 пациента — опухоль головного мозга и лицевого черепа, у 2 пациентов — рабдомиосаркома, у 1 пациента — рак желудка), что составило 4,6% от общего числа выявленных ПИД.

По областям Беларуси выявленные случаи ПИД распределились следующим образом: Минская область — 66 пациентов, Могилевская область — 59, Гомельская — 132, Гродненская — 46, Витебская — 43, Брестская — 76, г. Минск — 103 пациента (рис. 2).

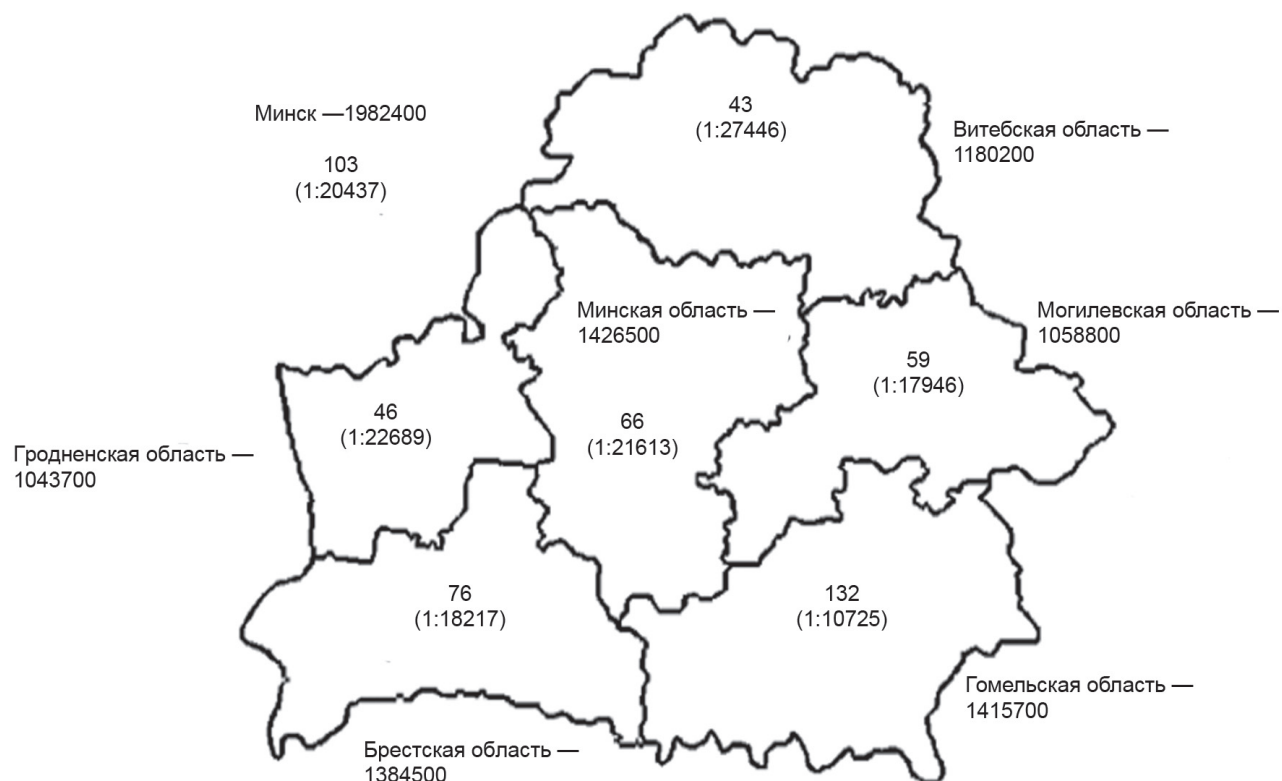


Рис. 2. Распределение выявленных ПИД по регионам Республики Беларусь

Количество умерших пациентов с ПИД составило 66 человек из 525. Первое место среди причин смерти занимают инфекционные осложнения (45,4%). Другими причинами смерти являлись: онкологическое заболевание — 23%, гемофагоцитарный синдром — 13,6%, осложнения после трансплантации гемопоэтической стволовой клетки — 9,1%, пороки развития, не-



Рис. 3. Причины смерти у пациентов с ПИД

совместимые с жизнью, — 4,5%, другое — 4,4% (рис. 3). У 12 (18,2%) из 66 умерших пациентов диагноз был выставлен посмертно, у 26 (39,4%) — на первом году жизни, у 4 (6%) — ПИД не классифицирован.

Таким образом, в Республике Беларусь более 95% ПИД было диагностировано за последние 15 лет, что стало возможным благодаря внедрению эффективных протоколов иммунологической и генетической диагностики. В настоящее время зарегистрировано 525 случаев первичных иммунодефицитов на 9 500 000 жителей страны. Данные сопоставимы со странами Восточной Европы и выше, чем в России. Доминирующими, как и по данным Европейского регистра, являются ПИД, связанные с нарушением антителообразования, также практически не отличается структура по патологиям, по возрасту и полу. Можно отметить достаточно высокое число (54,5%) генетически подтвержденных ПИД, что сопоставимо с данными Германии и США. Выявляемость ПИД неравномерно распределена по территории страны, лидирующей является Гомельская область, при этом практически в 3 раза реже ПИД выявляется в Витебской области. Причины смертности также не отличаются от Европейского регистра

и связаны в первую очередь с инфекционными и онкологическими осложнениями.

**Контактная информация:**

Белевцев Михаил Владимирович — к. б. н., заместитель директора по научной работе. РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Ул. Фрунзенская, д. 43, д. Боровляны, 223053, Минский р-н. Сл. тел. +375 17 265-42-22.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: М. В. Б., Ю. С. Ж., С. Н. А., Т. А. У.

Сбор и обработка материала: А. П. С., Ю. С. Ж., С. Н. А., М. В. Б., И. С. С., С. О. Ш., А. К. Н., И. Е. Г., Е. А. П., М. Г. Ш., О. М. Х., Н. В. Р., О. Л. З.

Написание текста: М. В. Б., Ю. С. Ж., С. О. Ш.

Редактирование: М. В. Б., О. В. А., Т. А. У., А. П. С., С. О. Ш.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rezaei N., Aghamohammadi A., Notarangelo L., eds. *Primary Immunodeficiency Diseases Definition, Diagnosis, and Management. USA. 2017*; 45—79.
2. Picard C., Gaspar H. B., Al-Herz W. et al. *International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J. Clin. Immunol. 2018*; 38(1): 96—128.
3. Seidel M. G., Kindle G., Gathmann B. et al. *The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J. Allergy Clin. Immunol Pract. 2019*; 7(6): 1763—70.
4. Abolhassani H., Kiaee F., Tavako M. et al. *Update on the Iranian National Registry of Primary Immunodeficiencies: Integration of Molecular Diagnosis. J. Clin. Immunol. 2018*; 38(7): 816—32.
5. Gathmann B., Goldacker S., Klima M. et al. *The German National Registry for Primary Immunodeficiencies (PID). Clin. Exp. Immunol. 2013*; 173(2): 372—80.
6. Marschall K., Hoernes M., Bitzenhofer-Gruber M. et al. *The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. Clin. Exp. Immunol. 2015*; 182(1): 45—50.
7. Maggadottir S. M., Sullivan K. E. *The intersection of immune deficiency and autoimmunity. Curr. Opin. Rheumatol. 2014*; 26(5): 570—8.
8. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I. *Immunology. Elsevier, 2013. 590 p.*
9. Salavoura K., Kolialexi A., Tsangaris G., Mavrou A. *Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. Anticancer Res. 2008*; 28(2B): 1263—9.
10. Mortaz E., Tabarsi P., Mansouri D. et al. *Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. Front Immunol. 2016*; 7: 365.
11. Chapel H., Lucas M., Lee M. et al. *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood. 2008*; 112(2): 277—86.
12. Filipovich A. H., Mathur A., Kamat D., Shapiro R. S. *Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. Cancer Res. 1992*; 52(Suppl.): 54—65.
13. Chandrakasan S., Chandra S., Davila Saldana B. J. et al. *Primary immune regulatory disorders for the pediatric hematologist and oncologist: A case-based review. Pediatr Blood Cancer. 2019*; 66(5): e27619.
14. Белевцев М. В., Углова Т. А., Шарапова С. О. *Первичные иммунодефициты. Минск; 2016: 31—7 [Belevtsev M. V., Uglova T. A., Sharapova S. O. Primary immunodeficiencies. Minsk, 2016: 31—7. (in Russian)].*
15. Shapiro R. S. *Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. Am. J. Hematol. 2011*; 86(1): 48—55.
16. Ziegler J. B., Ballou M. *Primary immunodeficiency: New approaches in genetic diagnosis, and constructing targeted therapies. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019*; 7(3): 839—41.
17. Picard C., Fischer A. *Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. Eur. J. Immunol. 2014*; 44(10): 2854—61.

Поступила 28.05.2019.

Принята к печати 29.11.2019.



О. В. ПАНАСЮК, Э. В. МОГИЛЕВЕЦ, А. В. НАУМОВ

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА РАЗВИТИЕ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Провести анализ научной литературы о влиянии гомоцистеина на развитие и течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

**Материал и методы.** Проведен поиск по ключевым словам «гомоцистеин», «гипергомоцистеинемия», «облитерирующий атеросклероз» в библиографических базах PubMed, MEDLINE, eLibrary.

**Результаты.** Изучено патобиохимическое влияние гомоцистеина на развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также его прогностическое значение на течение и результаты оперативного лечения данной патологии.

**Заключение.** Несмотря на наличие публикаций, доказывающих взаимосвязь между гомоцистеином и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, их число уступает исследованию влияния данной аминокислоты на распространение, прогрессирование и результаты лечения сердечно-сосудистых заболеваний в кардиологии и кардиохирургии. Кроме того, в некоторых работах представлены противоречивые результаты. Поэтому продолжение изучения взаимосвязи между гомоцистеином и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей видится весьма актуальным.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, облитерирующий атеросклероз.

**Objective.** To present the influence of the lower homocysteine content on the development and progressive course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries based on scientific literature analysis.

**Material and methods.** To achieve the stated aim the keywords search of «homocysteine», «hyperhomocysteinemia», and «obliterating atherosclerosis» has been carried out in the PubMed, MEDLINE, eLibrary bibliography bases.

**Results.** The review deals with homocysteine pathobiochemical influence on the development of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries as well as its prognosis impact on the disease course and the results of the surgical treatment of the given pathology.

**Conclusion.** Despite the numerous publications proving the interrelation between the homocysteine and obliterating atherosclerosis of lower limb arteries, they are outnumbered by the ones dedicated to the stated amino acid influence on spreading, progressing and treatment results of cardiovascular diseases in cardiology and cardiac surgery. Moreover, some works display controversial results. Thus, studying the interrelation between the homocysteine and obliterating atherosclerosis of lower limb arteries is viewed actual and needs to be continued.

**Key words:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, obliterating atherosclerosis.

HEALTHCARE. 2020; 2: 30—35.

INFLUENCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE DEVELOPMENT OF OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER LIMB ARTERIES

O. V. Panasjuk, E. V. Mogilevec, A. V. Naumov

Прогрессирующее течение атеросклероза приводит к развитию таких патологий как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, заболевания артерий нижних конечностей, которые, в свою очередь, повышают смертность населения [1, 2].

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОАА НК) составляет около 20% от всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 4]. Через 3—5 лет после появления симптомов данной патологии 1/3 пациентов становятся инвалидами [5]. Показано, что гомоцистеин (Hcy) играет важную роль

в формировании атеросклеротических изменений и способствует прогрессирующему течению ССЗ [6, 7].

Hcy является непротеиногенной цитотоксичной серосодержащей аминокислотой, которая образуется в организме человека в процессе реакций трансметилирования [7]. Донором метильной группы в этих реакциях выступает S-аденозилметионин (SAM) — активированная аденозилфосфатом форма незаменимой аминокислоты метионина. Продукт реакции S-аденозилгомоцистеин (SAH) при помощи S-аденозилгомоцистеингидролазы (SAHN) превращается

в аденозин и Нсу. Утилизация полученной цитотоксичной аминокислоты (Нсу) осуществляется двумя путями [7, 8].

Первый путь — реметилирование, то есть образование метионина (Met) из Нсу [8, 9]. В результате реметилирования метаболизируется около 25% Нсу. В этом процессе принимают участие три фермента — метионинсинтаза (MS), бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза (BHMT) и бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза 2 (BHMT2) [8]. Для функционирования MS необходимы кобаламин (витамин  $B_{12}$ ), фолиевая кислота (витамин  $B_9$ ) и ионы меди. Поставщиком метильных групп является восстановленная форма фолиевой кислоты —  $N^5$ -метилтетрагидрофолат. Он образуется при восстановлении  $N^{5,10}$ -метилена тетрагидрофолата метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR) [7]. Донором метильной группы для BHMT является бетаин (триметилглицин) — продукт метаболизма холина [8, 10]. Бетаин также содержится в определенных продуктах: пшеница, шпинат, креветки, белый хлеб [11]. Реметилирование Нсу протекает при участии BHMT2. Ее функциональная активность зависит от поступления аминокислоты S-метил-L-метионина (SMM) (диметил-гомоцистеина), имеющей название витамина U [8]. SMM содержится в овощах: капусте белокочанной, брокколи, сельдерее, спарже, а также в томатах, чесноке, арахисе [12].

Другой путь утилизации цитоплазматического Нсу, по которому происходит трансформация ~75% гомоцистеина — транссульфурирование. Результатом реакций этого пути является синтез условно заменимой аминокислоты цистеина и мощного антиоксиданта — эндогенного сероводорода [7]. Данный процесс протекает при участии серина под действием двух ферментов: цистатионин- $\beta$ -синтазы (CBS) и цистатионин- $\gamma$ -лиазы (CSE). Функциональная активность обоих зависит от обеспеченности пиридоксальфосфатом (активная форма витамина  $B_6$ ) и цинком. Активность реакций транссульфурирования контролирует соответственно не только уровень цистеина, но и таких важнейших его производных, как таурин, глутатион и эндогенный сероводород [7, 9].

При нарушении утилизации Нсу он накапливается в крови и приводит к гипергомоцистеинемии (ННсу) [7, 13]. Причины, ведущие к накоплению Нсу, весьма разнообразны, но основ-

ными из них являются недостаточность витаминов  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ , дефицит поступления холина, недостаток меди и цинка, чрезмерное потребление пищи, обогащенной Met, нарушение функции гомоцистеинметаболизирующих ферментов, почечная недостаточность [6, 14]. ННсу наблюдается при приеме лекарственных препаратов (метотрексат, эуфиллин, гормональные контрацептивы, антиконвульсанты) и при различных патологических процессах (атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, псориаз, болезнь Альцгеймера, шизофрения, ревматоидный артрит, гипотиреоз, остеопороз, злокачественные новообразования, болезнь Рейно, сепсис, пороки развития плода и другие осложнения при беременности) [6, 15—17].

Причиной ННсу могут быть мутации в генах ферментов, участвующих в метаболизме Нсу. Наиболее изучен полиморфизм C677T гена *MTHFR*. При данной мутации происходит замещение цитозина на тимин в 677-м положении, что приводит к замене аланина на валин в каталитическом домене белка [7, 18]. В результате при низком уровне потребления фолиевой кислоты активность *MTHFR* падает, что ведет к нарушению реметилирования Нсу в Met. Более тяжелые последствия сопутствуют мутациям ферментов транссульфурирования [7].

Выделяют четыре степени концентрации Нсу в крови: низкую ( $\leq 7$  мкмоль/л), среднюю (8—11 мкмоль/л), высокую (12—16 мкмоль/л) и очень высокую ( $>16$  мкмоль/л). ННсу возникает при концентрации Нсу свыше 12 мкмоль/л [8]. Избыточное содержание Нсу в крови ведет к активации ряда патобиохимических процессов, влияющих на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, тромбоциты, липиды крови, факторы свертывания. Нсу снижает доступность оксида азота, способствует росту оксидантного стресса, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, ухудшает эластические свойства стенок сосудов [7, 19, 20]. Для ННсу характерно снижение уровня липопротеинов высокой плотности (HDL) и повышение уровня липопротеинов низкой плотности (LDL) — атерогенный фактор [6, 19, 21].

Оксидантный стресс при ННсу связан с увеличением уровня свободных радикалов кислорода (ROS), так как Нсу: а) активирует NAD(P)H-оксидазу (Nox), основной функцией которой является производство ROS; б) нарушает

функциональную активность и экспрессию антиоксидантных ферментов; в) определяет уровень низкомолекулярного антиоксиданта — глутатиона, поскольку цистеин цитоплазмы является лимитирующей аминокислотой для синтеза этого трипептида [7, 22]. Например, подавление активности внеклеточной супероксиддисмутазы (ecSOD) при ННсу способствует цитотоксичному воздействию ROS на эндотелиоциты и их преждевременной гибели [2, 6]. Для восстановления целостности эндотелия используются их клетки-предшественники (PC) [23, 24], которые интегрируются в эндотелий, занимая место погибшей клетки [25, 26]. Снижение уровня PC, наблюдаемое при оксидантном стрессе, приводит к тому, что к месту погибшего эндотелиоцита первыми приходят лейкоцитарные клетки — моноциты (Mon), которые трансформируются в макрофаги (Mф) и проникают в субэндотелиальное пространство [27]. Обязательным фактором атерогенеза является высокий уровень LDL и соответственно окисленной формы этих липопротеинов (oxLDL). Они проникают через эндотелий, окисляются и поглощаются Mф, на поверхности которых расположены рецепторы LDL. Фагоцитируя oxLDL, Mф превращаются в пенные клетки. Накопление Mф и пенных клеток под эндотелием сосудистой стенки и есть формирование атеросклеротической бляшки [7, 28]. Следовательно, среди основных патогенетических процессов, ведущих к образованию атеросклеротической бляшки, можно выделить следующие: снижение количества и доступности PC, увеличение в крови LDL и высокий уровень провоспалительных факторов. ННсу влияет на все вышеперечисленные звенья патогенеза атеросклероза [6, 7, 29].

Повреждение эндотелиальной стенки при ННсу повышает риск развития тромбозов [30]. В место дефекта сосудистой стенки адгезируются тромбоцитарные клетки с последующим формированием тромбов [31, 32]. Нсу увеличивает активность факторов свертывания крови (V, XII, Виллебранда, тканевого фактора) [33, 34], снижает скорость разрушения тромба путем ингибирования активации факторов фибринолиза (тромбомодулин, протеин С) и увеличения концентрации тканевого ингибитора активатора плазминогена [35, 36]. При ННсу более чем на 75% снижается активность антитромбина III (АТ III), который инактивирует тромбин и другие факторы свертывания (IXa, Xa, XIa, XIIa) [30, 37].

При ННсу происходит «срезание» АТ III с поверхности эндотелия (Нсу конкурирует за связывание с гепарансульфатом), что ведет к повышению активности тромбина и способствует тромбообразованию [7, 30]. У пациентов с ОАА НК, перенесших реваскуляризирующие операции, тромбозы являются ведущими осложнениями [38].

Установлено, что ННсу способствует прогрессирующему течению ОАА НК. Наряду с сахарным диабетом (СД), возрастом, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) Нсу являются факторами риска развития ОАА НК [39—41].

Повышенный уровень Нсу был установлен у 159 (66,2%) пациентов с ОАА НК и у 121 (50,2%) человека из контрольной группы. В результате статистической обработки выявлена достоверная корреляция между Нсу и ОАА НК в следующих группах: мужчины; пациенты моложе 60 лет; некурящие; лица без АГ, СД, ИБС, ишемического инсульта и гиперлипидемии [41]. Более того, Нсу, наряду с соотношениями уровней «альбумин — креатинин» в моче и «нейтрофилы — лимфоциты» в крови, является биомаркером риска смертности пациентов с ОАА НК [42].

Доказано, что при снижении уровня Нсу в плазме крови наблюдается статистически значимое повышение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [43]. Но факторы, приводящие к снижению ЛПИ, также влияют и на уровень Нсу. Поэтому трудно сказать, является ли ННсу причиной или следствием снижения ЛПИ [44].

В популяции, состоящей из японцев и бразильцев, повышенный уровень Нсу связан с развитием ОАА НК у мужчин [45]. Установлено, что у жителей Японии, страдающих ОАА НК, ННсу также является критическим фактором риска развития ИБС [46]. При ННсу ухудшается течение генерализованного атеросклероза у пациентов моложе 55 лет с наличием признаков ОАА НК. Это проявляется возникновением симптомов ИБС и ускоренным развитием атеросклероза брахиоцефальных артерий [47].

Прогрессирующее течение ОАА НК, характерное для поздних стадий критической ишемии, сопровождается повышением уровня Нсу [48]. Показано, что ННсу наряду с возрастом является фактором риска развития ОАА НК у пациентов с СД 2-го типа [49].



Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* ведет к ННсу за счет снижения активности данного фермента. С677Т представлен тремя аллелями — СС, СТ, ТТ. Наличие СТ и ТТ повышает риск возникновения ННсу [6, 7, 18]. Именно присутствие аллеля ТТ повышает риск развития ОАА НК [50].

Поскольку ННсу приводит к прогрессирующему течению облитерирующего атеросклероза, открытым остается вопрос о коррекции этого состояния у пациентов, которые перенесли операции реваскуляризации на магистральных артериях нижних конечностей. Определение уровня Нсу в системном и местном кровотоке у пациентов, страдающих ОАА НК, в до- и послеоперационном периоде показало, что после восстановительных операций на артериях нижних конечностей содержание Нсу в крови не меняется [51].

Высокий уровень Нсу вызывает снижение длительности функционирования аутовенозных шунтов у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на магистральных артериях нижних конечностей [52]. В то же время в некоторых исследованиях влияние повышенного уровня Нсу на результаты оперативного лечения по поводу ОАА НК не нашло своего подтверждения. Не было обнаружено взаимосвязи между ННсу и риском развития рестеноза (окклюзии) после ангиопластики или шунтирования артерий нижних конечностей [53, 54].

Таким образом, приведенные в обзоре данные свидетельствуют о влиянии ННсу на прогрессирующее течение атеросклероза. Несмотря на наличие публикаций, доказывающих взаимосвязь между Нсу и ОАА НК, их число уступает исследованиям влияния данной аминокислоты на распространение, прогрессирование и результаты лечения ССЗ в кардиологии и кардиохирургии. Кроме того, некоторые работы описывают противоречивые результаты. Поэтому продолжение изучения взаимосвязи между Нсу и ОАА-НК видится весьма актуальным.

#### Контактная информация:

Панасюк Олег Владимирович — аспирант 1-й кафедры хирургических болезней.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.  
Сл. тел. +375 152 43-56-97.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Э. В. М.  
Сбор и обработка материала: О. В. П.  
Написание текста: О. В. П., А. В. Н.  
Редактирование: Э. В. М., А. В. Н.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Naghavi M., Wang H., Lozano R. *Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2015; 385(9963): 117—71.*
2. Hansson G. K. *Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352(16): 1685—95.*
3. Каменская О. В., Карпенко А. А., Климова А. С. и др. *Функциональное состояние периферического микроциркулярного кровотока у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; 2: 60—3. [Kamenskaya O.V., Karpenko A.A., Klimova A.S. i dr. The functional condition of the peripheral microcirculatory blood flow in patients with atherosclerosis of lower limb arteries. Angiologia i sosudistaya khirurgiya. 2012; 2: 60—3. (in Russian)]*
4. Покровский А. В. *Клиническая ангиология: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2004. 888 с. [Pokrovskiy A. V. Clinical Angiology: a manual for doctors. Moscow: Meditsina; 2004. (in Russian)]*
5. Болдин Б. В., Родионов С. В., Голосницкий П. Ю. и др. *Факторы риска развития ранних окклюзий имплантата при реконструктивных операциях у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (обзор литературы). Лечебное дело. 2015; 4: 90—6. [Boldin B. V., Rodionov S. V., Golosnitskiy P. Yu. i dr. Risk factors for the development of early occlusion of the graft during reconstructive operations in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limb arteries (literature review). Lechebnoe delo. 2015; 4: 90—6. (in Russian)]*
6. Снежицкий В. А., Пырошкин В. М., ред. *Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография. Гродно: ГрГМУ; 2011. 292 с. [Snezhitskiy V. A., Pyroshkin V. M., red. Clinical aspects of hyperhomocysteinemia: monograph. Grodno: GrGMU; 2011. (in Russian)]*
7. Наумов А. В. *Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. Москва: Профессиональные издания; 2013. 312 с. [Naumov A. V. Homocysteine. Biomedical problems. Minsk: Professionalnye izdaniya; 2013. (in Russian)]*
8. Наумов А. В., Данильчик И. В., Сарана Ю. В. *Три пути реметилирования гомоцистеина. Журнал ГрГМУ. 2016; 2: 27—32. [Naumov A. V., Danilchik I. V., Sarana Yu. V. Three ways of homocysteine remethylation. Zhurnal GrGMU. 2016; 2: 27—32. (in Russian)]*
9. Наумов А. В. *Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. Журнал ГрГМУ. 2007; 1: 4—7. [Naumov A. V. The role of disturbances processes of methylation and metabolism of methionine in the pathogenesis of human diseases. Zhurnal GrGMU. 2007; 1: 4—7. (in Russian)]*
10. Atkinson W., Slow S., Elmslie J. et al. *Dietary and supplementary betaine: Effects on betaine and homocysteine concentrations in males. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases. 2009; 19(11): 767—73.*
11. Zeisel S. H., Mar M. H., Howe J. C., Holden J. M. *Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. J. Nutr. 2003; 133(5): 1302—7.*
12. Augspurger N. R., Scherer C. S., Garrow T. A., Baker D. H. *Dietary S-methylmethionine, a component of foods, has choline sparing activity in chickens. J. Nutr. 2005; 135(7): 1712—17.*

13. Zhongjian C., Xiaofeng Y., Wang H. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Curr. Hypertens. Rev.* 2009; 5(2): 158—65.
14. Конюх Е. А., Наумов А. В., Парамонова Н. С. Гомоцистеин: роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. *Нефрология.* 2011; 15(3): 18—25. [Konyukh E. A., Naumov A. V., Paramonova N. S. Homocysteine: role in the development and progression of chronic kidney disease. *Nefrologiya.* 2011; 15(3): 18—25. (in Russian)]
15. Наумов А. В., Разводовский Ю. Е. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2009; 109(8): 91—8. [Naumov A. V., Razvodovskiy Yu. E. The role processes of methylation in the etiology and pathogenesis of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009; 109(8): 91—8. (in Russian)]
16. Плоцкий А. Р., Егорова Т. Ю., Наумов А. В. Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода. *Здравоохранение.* 2007; 11: 76—9. [Plotskiy A. R., Egorova T. Yu., Naumov A. V. The content of homocysteine in pregnant women and the diagnosis of fetal malformations. *Zdravookhranenie.* 2007; 11: 76—9. (in Russian)]
17. Предко В. А., Наумов А. В., Дорошенко Е. М. и др. Коррекция гипергомоцистеинемии при сепсисе. *Новости хирургии.* 2009; 17(3): 80—7. [Predko V. A., Naumov A. V., Doroshenko E. M. i dr. Correction of hyperhomocysteinemia at sepsis. *Novosti khirurgii.* 2009; 17(3): 80—7. (in Russian)]
18. Бурденный А. М., Логинов В. И., Заварыкина Т. М. и др. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний. *Генетика.* 2017; 53(5): 526—40. [Burdennyi A. M., Loginov V. I., Zavarykina T. M. i dr. The role of molecular genetic alterations in genes involved in folate and homocysteine metabolism in multifactorial diseases pathogenesis. *Genetika.* 2017; 53(5): 526—40. (in Russian)]
19. Мирошниченко И. И., Птицына С. Н., Кузнецова Н. Н., Калмыков Ю. М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. *Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (4): 224—7. [Miroshnichenko I. I., Ptitsyna S. N., Kuznetsova N. N., Kalmykov Yu. M. Homocysteine is a predictor of pathological changes in the human body. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 17 (4): 224—7. (in Russian)]
20. Mikael L. G., Genest Jr. J., Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ. Res.* 2006; 98(4): 564—71.
21. Liao D., Tan H., Hui R. et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating highdensity lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ. Res.* 2006; 99(6): 598—606.
22. Цыбиков Н. Н., Цыбикова Н. М. Влияние гипергомоцистеинемии на систему гемостаза. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007; 4(32): 9—13. [Tsybikov N. N., Tsybikova N. M. Influence of hyperhomocysteinemia on the hemostatic system. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2007; 4(32): 9—13. (in Russian)]
23. Asahara T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275(5302): 964—6.
24. Krishna S. M., Joseph V. M., Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(5): 11294—322.
25. Мичурова М. С., Калашников В. Ю., Смирнова О. М. и др. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2015; 1: 24—32. [Michurova M. S., Kalashnikov V. Yu., Smirnova O. M. i dr. Endothelial progenitor cells in diabetes complications. *Sakharnyy diabet.* 2015; 1: 24—32. (in Russian)]
26. Sen S., McDonald S. P., Coates P. T., Bonder C. S. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clin. Sci.* 2011; 120(7): 263—83.
27. Нозадзе Д. Н., Рвачева А. В., Казначеева Е. И. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012; 8(3): 25—36. [Nozadze D. N., Rvacheva A. V., Kaznacheeva E. I. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2012; 8(3): 25—36. (in Russian)]
28. Swirski F. K., Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure. *Science.* 2013; 339(6116): 161—6.
29. Zhou J., Austin R.C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors.* 2009; 35(2): 120—9.
30. Наумов А. В., Гриневич Т. Н., Найдина В. М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2012; 1(49): 9—19. [Naumov A. V., Grinevich T. N., Naydina V. M. Homocysteine in pathogenesis of microcirculatory and thrombotic complications. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2012; 1(49): 9—19. (in Russian)]
31. Lentz S.R. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(8): 1646—54.
32. Austin R. C., Lentz S. R., Werstuck G. H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Diff.* 2004; 11(1): 56—64.
33. Undas A., Williams E. B., Butenas S. et al. Homocysteine inhibits inactivation of Factor Va by activated protein C. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 4389—97.
34. Lentz S. R., Sadler J. E. Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood.* 1993; 81(3): 683—9.
35. Weiler H., Isermann B. H. Thrombomodulin. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1(7): 1515—24.
36. Lentz S. R., Piegors D. J., Fernandez J. A. et al. Effect of hyperhomocysteinemia on protein C activation and activity. *Blood.* 2002; 100(6): 2108—12.
37. Вавилова Т. В. Лабораторные исследования системы гемостаза в поиске причин тромбоемболических осложнений. *Новости хирургии.* 2010; 19(2): 145—55. [Vavilova T. V. Laboratory investigations of the hemostasis system in the search for the causes of thromboembolic complications. *Novosti khirurgii.* 2010; 19(2): 145—55. (in Russian)]
38. Панасюк О. В., Горячев П. А., Васильчук Л. Ф., Будревич О. В. Анализ ранних осложнений после реваскуляризирующих вмешательств. В кн.: *Сборник материалов*

- конференции студентов и молодых ученых, посвященный 95-летию со дня рождения профессора Г. А. Обухова. Гродно; 2019; 362—3. [Panasiuk O. V., Gorjachev P. A., Vasilchuk L. F., Budrevich O. V. Analysis of early complications after revascularization interventions. In: Materials of the conference of students and young scientists dedicated to the 95th anniversary of the birth of Professor Obukhov Gennady Alekseevich. Grodno; 2019; 362—3. (in Russian)]
39. Weragoda J., Seneviratne R., Weerasinghe M. C. Risk factors of peripheral arterial disease: a case control study in Sri Lanka. *BMC Res. Notes.* 2016; 9: 508—15.
40. Kuswardhani R., Suastika K. Age and homocystein were risk factor for peripheral arterial disease in elderly with type 2 diabetes mellitus. *Acta. Med. Indones.* 2010; 42(2): 94—9.
41. Rong D., Liu J., Jia X. Hyperhomocysteinaemia is an independent risk factor for peripheral arterial disease in a Chinese Han population. *Atherosclerosis.* 2017; 263(8): 205—10.
42. Amrock S. M., Weitzman M. Multiple biomarkers for mortality prediction in peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 2016; 21(2): 105—12.
43. Khandanpour N., Armon M. P., Jennings B. et al. Randomized clinical trial of folate supplementation in patients with peripheral arterial disease. *British Journal of Surgery.* 2009; 96(9): 990—8.
44. Gueant-Rodriguez R. M., Spada R., Moreno-Garcia M. et al. Homocysteine is a determinant of ApoA-I and both are associated with ankle brachial index, in an Ambulatory Elderly Population. *Atherosclerosis.* 2011; 214(2): 480—5.
45. Garofolo L., Barros N. Jr., Miranda F. Jr. et al. Association of increased levels of homocysteine and peripheral arterial disease in a Japanese-Brazilian population. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 34(1): 23—8.
46. Kumakura H., Fujita K., Kanai H. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine are risk factors for coronary artery disease in Japanese patients with peripheral arterial disease. *J. atherosclerosis Thrombosis.* 2015; 22(4): 344—54.
47. Berg M., Stehouwer C. D., Bierdrager E., Rauwerda J. A. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb atherosclerotic disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16(1):165—71.
48. Molgaard J., Malinow M. R., Lassvik C. et al. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J. Intern. Med.* 1992; 231(3): 273—9.
49. Kuswardhani R. A., Suastika K. Age and homocystein were risk factor for peripheral arterial disease in elderly with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med. Indones.* 2010; 42(2): 94—9.
50. Khandanpour N., Willis G., Meyer F. J. et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis. *J. Vasc. Surg.* 2009; 49(3): 711—8.
51. Лазаренко В. А., Бобровская Е. А., Сорокин А. В. Гипергомоцистеинемия: периферический атеросклероз и реконструктивная хирургия. *Человек и его здоровье.* 2014; 4: 63—6. [Lazarenko V. A., Bobrovskaya E. A., Sorokin A. V. Hyperhomocysteinemia: peripheral atherosclerosis and reconstructive surgery. *Chelovek i ego zdorovie.* 2014; 4: 63—6. (in Russian)]
52. Irvine C., Wilson Y. G., Currie I. C. et al. Hyperhomocysteinaemia is a risk factor for vein graft stenosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1996; 12(3): 304—9.
53. Borst G. J., Tangelder M. J., Algra A. et al. The influence of hyperhomocysteinemia on graft patency after infrainguinal bypass surgery in the Dutch BOA Study. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36(2): 336—40.
54. Hansrani M., Oates C., Stansby G. A prospective patient observational study of the role of hyperhomocysteinemia in restenosis in patients undergoing infrainguinal angioplasty or bypass procedures. *Int. Angiol.* 2006; 25(4): 378—84.

Поступила 04.06.2019.

Принята к печати 25.10.2019.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЦИТОПАТИЙ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Митохондрии — единственные внутриклеточные органеллы, имеющие собственную ДНК. Основными последствиями повреждения их генома являются уменьшение образования АТФ в клетках, нарушение внутриклеточного кальциевого обмена и повышение количества активных форм кислорода в клетках. Дефицит энергетического обеспечения органов и тканей при митохондриальных цитопатиях может отражаться на возникновении, клинических симптомах и прогнозе заболеваний. Ранние клинические проявления митохондриальной недостаточности, способствующие возникновению и изменению течения различных болезней, как правило, не соответствуют известным митохондриальным синдромам и могут манифестировать субклинически. В таких случаях представляющие основу для диагностических заключений клинические проявления митохондриальных цитопатий маскируются симптомами основного заболевания. Доказательства присутствия мутантной ДНК в митохондриях должны настораживать, но не всегда подтверждать диагноз. Существующие методы диагностики митохондриальных нарушений при широком круге терапевтических заболеваний несовершенны, необходимы дальнейшие исследования, в том числе по созданию экспериментальных моделей, позволяющих проводить оценку влияния различных факторов на функционирование митохондрий.*

**Ключевые слова:** митохондриальные цитопатии, патология митохондрий и болезни внутренних органов, тканевое дыхание, деление и слияние митохондрий, внутриклеточный обмен кальция, активные формы кислорода.

*Mitochondria are the only intracellular organelles that have their own DNA. The main consequences of damage to their genome are a decrease in the formation of ATP in cells, a violation of intracellular calcium metabolism and an increase in the number of active forms of oxygen in cells. A deficiency in the energy supply of organs and tissues with mitochondrial cytopathies can affect the onset, clinical symptoms and prognosis of diseases. The early clinical manifestations of mitochondrial insufficiency contributing to the occurrence and change of the course of various diseases as a rule do not correspond to the known mitochondrial syndromes and can manifest subclinically. In such cases, the clinical manifestations of mitochondrial cytopathies, which are the basis for diagnostic findings, are masked by symptoms of the underlying disease. Evidence for the presence of mutant DNA in mitochondria should be alarming, but not always confirm the diagnosis. Existing methods for diagnosing mitochondrial disorders with a wide range of therapeutic diseases are not perfect, further studies are needed, including the creation of experimental models that allow us to assess the influence of various factors on the functioning of mitochondria.*

**Key words:** mitochondrial cytopathies, pathology of mitochondria and diseases of internal organs, tissue respiration, division and fusion of mitochondria, intracellular calcium metabolism, reactive oxygen species.

HEALTHCARE. 2020; 2: 36—44.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MITOCHONDRIAL CYTOPATHIES

V. P. Tsarev

Перспективы дальнейшего развития медицинской науки и практического здравоохранения предполагают необходимость использования современных достижений фундаментальных исследований в области генетики, молекулярной и клеточной биологии. Обеспечивая жизнедеятельность организма, митохондрии не могут не участвовать в патологических процессах. Поэтому от их состояния во многом зависят клинические проявления, прогноз и исходы различных заболеваний у человека. Характерным клиническим примером обозначенной проблемы являются болезни митохондрий (митохондриальные цитопатии) — гетерогенная группа наследственно обусловленных нарушений, приводящих к недостаточному энергетическому обеспечению функционирования клеток.

В настоящее время описано более 200 различных митохондриальных цитопатий. По данным специальных исследований, их общая частота в популяции составляет 1 случай на 6000—8000 человек [1]. Врачи различных специальностей, особенно неонатологи, педиатры, невропатологи, окулисты, лоры, кардиологи, гастроэнтерологи, нефрологи часто наблюдают клинические проявления митохондриальных болезней. На сегодняшний день — это достаточно обширный перечень заболеваний, о которых стало известно сравнительно недавно. Первый обзор литературы по проблеме митохондриальной патологии, опубликованный в 1994 г., включал всего 110 наблюдений [2]. Отмечается постоянный рост количества публикаций, посвященных митохондриальным цитопатиям. По мнению

А. Д. Царегородцева и В. С. Сухорукова [3], «многие косвенные признаки позволяют предположить, что относительно большое количество людей (среди детей, возможно, не менее 15—20%, с возрастом цифра значительно выше) имеют индивидуальные особенности клеточной энергетики, не проявляющиеся в виде самостоятельного заболевания, однако сказывающиеся на характере течения других болезней». Однако роль митохондриальных нарушений в патогенезе большинства «классических» внутренних болезней изучена пока недостаточно, а врачи-терапевты, которым предстоит заниматься митохондриопатиями у взрослых, с данной проблемой практически не знакомы.

Митохондрии являются единственными оргanelлами в клетках, имеющими собственный геном, представленный несколькими двухцепочечными кольцевидными молекулами ДНК, расположенными в матриксе. На каждую человеческую клетку приходится около 10 000 копий митохондриальной ДНК. Они кодируют 22 молекулы транспортной РНК митохондрий, 2 — рибосомальной РНК и 13 — полипептидов ферментных комплексов дыхательной цепи. Генетический код ДНК митохондрий отличается от кода ядерной ДНК. Данное обстоятельство, а также способность митохондрий к делению (размножению) являются вескими аргументами в пользу теории их происхождения из потомков аэробных архибактерий, внедрившихся в первобытные эукариотические клетки на заре эволюции. Этот симбиоз позволил в дальнейшем получить преимущества в естественном отборе. Со временем часть генетического материала из митохондрий была передана в ядра клеток. Полноценное функционирование митохондрий обеспечивается участием примерно 3000 ядерных и митохондриальных генов. Около 100 из них используются для энергетического обеспечения клеток.

По сравнению с ДНК ядер клеток ДНК митохондрий накапливает мутации более чем в 10 раз быстрее. Это связано с отсутствием в ее окружении защитных гистонов и высоким содержанием кислородных радикалов, являющихся побочным продуктом метаболических процессов, протекающих в митохондриях. К тому же, в отличие от ядерного генома, восстановительные механизмы митохондриальной ДНК считаются относительно малоэффективными.

Мутантные формы митохондриальной ДНК наследуют приблизительно 25% здоровых людей [4]. Описано более 190 патологических точечных мутаций и около 200 инселиций, делеций и других структурных нарушений в митохондриальной ДНК. При делении клеток распределение «нормальных» и «мутантных» митохондрий происходит случайно. Митотически неактивные клетки (нейроны и кардиомиоциты) в большей степени накапливают мутации митохондриальной ДНК. Если митохондриальный ген несет патологическую мутацию, она обычно представлена мозаично только в части митохондриальных геномов митохондрий, клеток и тканей или органов. Эта гетерогенность получила название гетероплазии [4]. Клетки, несущие определенную мутацию в митохондриальной ДНК, склонны объединяться в кластеры. Эти кластеры, как правило, являются потомками одной клетки [5]. Ядерные мутации, например при синдроме Барта, также могут приводить к нарушению функционирования митохондрий. Известно, что в ядрах кодируются до 99% митохондриальных белков, и до 80% от всех наследственных нарушений функции митохондрий обусловлено нарушениями именно ядерного генома. Для митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями в митохондриальном геноме человека, характерны следующие общие закономерности.

*Материнский тип передачи.* У человека все митохондрии получены от яйцеклетки и поэтому имеют материнское происхождение. Описаны единичные казуистические случаи передачи митохондрий отца при оплодотворении. Считается, что митохондрии, находящиеся в сперматозоиде, используются только для энергетического обеспечения проникновения его генетического материала в яйцеклетку. Таким образом, при наличии мутации в том или ином количестве митохондрий яйцеклетки мать может передать мутантные митохондрии своим детям обоего пола (цитоплазматическое, или внеядерное, наследование, не подчиняющееся законам Менделя).

*Феномен гетероплазии.* В каждой из клеток человека находятся тысячи митохондрий, а в каждой из митохондрий содержится от 5 до 10 копий митохондриальной ДНК. При делении клеток точный механизм распределения митохондрий отсутствует, а при делении митохондрий распределение мутантных и нормальных

ДНК происходит случайно. Поскольку большинство митохондрий в органах и тканях могут быть нормальными, наличие мутации в отдельных ДНК чаще не приводит к заболеванию.

*Большая частота спорадических случаев.* Скорость мутирования ядерной ДНК в 6—17 раз меньше, чем митохондриальной ДНК. Характерно прогрессирование заболеваний, что связано с увеличением числа мутаций в митохондриальном геноме со временем. Это определяет важную роль мутаций именно митохондриального генома в возникновении митохондриальных цитопатий при хронических прогрессирующих и дегенеративных заболеваниях у человека. Так, одной из причин слабости сердечной мышцы у людей после 24-летнего возраста могут быть мутации (прежде всего, делеции) в ДНК митохондрий [6].

*Зависимость клинических проявлений от характера мутационного повреждения митохондриального генома,* а также от энергетической потребности органов и тканей (пороговый эффект). По чувствительности к недостатку энергетического субстрата органы можно расположить (в порядке убывания) следующим образом: головной мозг, сердечная и скелетные мышцы, сетчатка глаза, канальцы почек, эндокринные железы, печень. При этом строгая связь между сайтом мутации и клиническим фенотипом часто отсутствует. Одна и та же мутация может вызывать разные симптомы. Один и тот же клинический фенотип могут формировать разные мутации.

*Зависимость тяжести течения от возраста начала заболевания.* Характерно неблагоприятное течение при манифестации клинических проявлений в раннем детском возрасте и более благоприятное (субклиническое) течение при позднем начале заболевания у взрослых. В детском возрасте от митохондриальных цитопатий умирает до 20% пациентов в год. Приблизительно 50% митохондриальных заболеваний проявляются после 5 лет.

Сегодня уже нет никакого сомнения в том, что митохондрии участвуют во всех физиологических и патологических процессах человеческого организма. Показана их роль в старении организма, онкогенезе, апоптозе, передаче внутриклеточных сигналов, метаболизме железа, аминокислот, липидов, холестерина, жирных кислот, стероидов и нуклеотидов, регуляции содержания кальция и мочевой кислоты

в организме [7]. Митохондрии производят более чем 90% энергии в клетках путем окислительного фосфорилирования. Синтез АТФ является результатом функционирования двух тесно скоординированных метаболических процессов: цикла лимонной кислоты, известного также как цикл Кребса, и цепи передачи электронов. Основная роль цикла лимонной кислоты состоит в образовании из углеводов и жиров коэнзимов НАД-Н и ФАД-Н, которые поступают в цепь передачи электронов. В результате катаболизма молекулы глюкозы в цитозоле клетки получается 2 молекулы пирувата, которые, превращаясь в ацетилкоэнзим А, проходят через двойную мембрану митохондрий и включаются в цикл лимонной кислоты [8]. Необходимый для этого пируватдегидрогеназный комплекс требует многообразия коферментов и субстратов, таких как коэнзим А — производное пантотеновой кислоты (витамин В<sub>5</sub>), НАД<sup>+</sup>, содержащий никотиновую кислоту (витамин В<sub>3</sub>), ФАД<sup>+</sup> — рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>), присутствия липоевой кислоты и тиаминпирофосфата, который содержит тиамин (витамин В<sub>1</sub>).

НАД-Н и ФАД-Н передают электроны в цепь переноса электронов, которая встроена во внутреннюю мембрану митохондрии и состоит из пяти последовательных ферментативных комплексов. Донорные электроны от НАД-Н и ФАД-Н передаются по электрохимическому градиенту цепи респираторных протонных помп на двухатомный кислород [8]. Комплекс I представляет собой НАД-Н-дегидрогеназу, или НАД-Н убихинооксидоредуктазу. Комплекс II представлен сукцинатдегидрогеназой, или сукцинат убихинооксидоредуктазой. Комплекс III является *bc*<sub>1</sub>-комплексом, или убихинон цитохром-С-оксидоредуктазой. Комплекс IV — это цитохром-С-оксидаза, или восстановленная цитохром-С-кислородоксидоредуктаза. Комплексы I—IV вовлекают убихинон (коэнзим Q10). Комплекс V представляет собой АТФ-синтазу, или протонтранслоцирующую АТФ-синтазу. Комплексы I—V содержат флавины, в состав которых входит рибофлавин, железосодержащие кластеры, медьсодержащие кластеры или железосодержащие части гема. Убихинон переносит электроны от комплексов I и II на комплекс III. Цитохром С, железосодержащий гемопротейн с биядерным медьсодержащим центром переносит электроны от комплекса III на комплекс IV. В ходе этого процесса протоны идут

через помпу на внутреннюю мембрану митохондрий в межмембранное пространство и создают движущую силу, которую использует комплекс V для фосфорилирования аденозиндифосфата АТФ-синтазой, в итоге образуя АТФ. Для нормального функционирования цикла лимонной кислоты и цепи переноса электронов требуется большое количество питательных веществ, участвующих в образовании ферментов и всех кофакторов, необходимых для активации этих ферментов. Нарушения функционирования комплекса I считают причиной болезни Паркинсона, мышечной дистонии, различных энцефалопатий, наследственной оптической нейропатии Лебера и, возможно, болезни Хатчинсона [9].

Митохондрии регулируют кальциевую сигнализацию в клетке и, соответственно, контролируют все важнейшие клеточные функции — метаболизм, пролиферацию и выживаемость. Именно митохондрии являются основным сенсором и депо для ионов кальция, которые участвуют в многочисленных биохимических и физиологических (патофизиологических) процессах в клетке. Для тонкой регуляции кальциевых сигналов существует широкий спектр молекул-мишеней, индуцирующих и декодирующих изменения концентрации этих ионов в клетке (кальцийсвязывающие белки, кальцийзависимые ферменты, каналы и помпы, локализованные как в цитоплазме, так и в самих органеллах). Ранее на примере мышечной ткани в двух независимых исследованиях было показано, что активность ключевых ферментов дыхательной цепи и, таким образом, продукция АТФ зависят от концентрации ионов кальция в митохондриальном матриксе [10, 11]. Аккумуляция в митохондриях избыточного цитоплазматического кальция осуществляется при помощи кальциевого унипортера, а высвобождение кальция происходит посредством натрий/кальциевого и кальций/протонного антипортеров. В свою очередь, избыточное накопление кальция в митохондриях приводит к формированию пор с высокой проницаемостью и так называемого скачка митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition, MPT), который играет важную роль в программированной гибели клеток при многих заболеваниях. Повышенный уровень кальция в митохондриях также способен приводить к увеличению АФК в клетке и окислительному стрессу. Основной

ролью пор МРТ в настоящее время считается удаление поврежденных митохондрий и клеток [12].

Митохондрии считаются главным источником продукции АФК в клетках. В электронно-транспортной цепи обычно теряются от 1 до 5% общего потока электронов. Считается, что большинство из них в дальнейшем участвует в формировании АФК. Так, до 80% супероксидного аниона образуется при потере электронов преимущественно на первом комплексе цепи передачи [13]. Поэтому все, что уменьшает эффективность функционирования митохондриальной цепи переноса электронов, способствует увеличению продукции АФК. Мутации генов белковых компонентов комплексов цепи переноса электронов в митохондриях в конечном итоге нарушают энергозависимые функции клеток, из-за чего они становятся более чувствительными к уменьшению кровоснабжения и гипоксемии. Поэтому при митохондриопатиях в первую очередь страдают наиболее энергопотребные ткани — ЦНС и миокард. В стареющих миокардиоцитах накапливаются мутации митохондриальной ДНК и увеличивается число «гигантских» митохондрий, что приводит к нарушению процесса их слияния. У пациентов с ИБС недостаток кислорода вызывает повышение потенциала внутренней мембраны митохондрий, что создает препятствие для переноса через нее электронов, останавливая их поток в дыхательной цепи. При этом процесс фосфорилирования в митохондриях нарушается и возникает дефицит АТФ в клетках, что снижает их функциональную способность [14]. Доказано, что в условиях гипоксии продукция митохондриями АФК увеличивается [15]. Мутации ДНК митохондрий еще больше повышают содержание АФК в митохондриях. Формируется порочный круг — митохондрия с мутантными ДНК выделяет увеличенное количество свободных радикалов, которые вызывают ее повреждение [16]. При повреждении наружной мембраны митохондрий выделяется термолabile фактор, ответственный за необратимое превращение ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу. Ксантиноксидаза катализирует те же реакции, но не с  $\text{NAD}^+$ , а с кислородом в качестве акцептора электронов. При этом образуются АФК, которые разрушают митохондрии и являются мощными индукторами апоптоза. Однако нарушения баланса в системе оксиданты — антиоксиданты не всегда сопровождаются

митохондриальной дисфункцией. В условиях гипоксии ксантинооксидазная система может выступать в роли генератора перекиси водорода. Это приводит к уменьшению активности пролилгидроксилазы и способствует стабилизации активируемого гипоксией фактора-1, который, в свою очередь, вызывает увеличение экспрессии целого ряда генов, ответственных за адаптацию к гипоксии в ядрах клеток [17].

По сегодняшний день не получила должной клинической оценки при патологических процессах роль деления (размножения) и редукции количества митохондрий в результате их слияния или прямого повреждения. Оба этих разнонаправленных механизма находятся под многоступенчатым контролем различных регуляторных факторов. Молекулярные механизмы управления динамикой количества митохондрий в клетке в основном обеспечиваются расположенными на их мембранах белками и белковыми комплексами семейства динаминов. Так, Ddp1 участвует в делении митохондрий, а Mfn1, Mfn2 и OPA1 — в их слиянии [18]. При делении в процессе клеточной генерации митохондрии образуются из уже существующих органелл. Сначала каждая митохондрия удваивает свою массу, а затем делится пополам. Наблюдение над живыми клетками показывает, что митохондрии не только делятся, но могут и сливаться друг с другом. Недостаток белков, обеспечивающих процессы деления и слияния митохондрий, существенно сказывался на состоянии миокарда у экспериментальных животных, поэтому их использование представляется перспективным терапевтическим направлением [3].

Показано, что при увеличении энергетических потребностей клеток во время функциональных перегрузок или стрессовых воздействий начинает преобладать интерфазное деление митохондрий. Известно, что при интенсивном делении митохондрий увеличивается их количество с низким мембранным потенциалом. Вновь образованные органеллы с данными дефектами, а также с поврежденными в результате делеций и мутаций геномами в дальнейшем подвергаются избирательной аутофагии [19]. Описанный механизм отбора митохондрий в физиологических условиях способствует повышению эффективности их внутриклеточного пула. Предполагается важная роль деления митохондрий в репарационных процессах при различных заболеваниях [20]. В дополнение

к сказанному выше необходимо отметить и определенное значение процесса слияния митохондрий для регуляции их количества и качества в клетках. При этом происходит «перемешивание» жизненно необходимых для этих органелл веществ (митохондриальных ДНК, рибосом, белков и других составляющих) [21]. При уменьшении деления и увеличении слияния митохондрий тормозятся процессы клеточного апоптоза [22], возможно за счет уменьшения образования АФК, которые способствуют апоптозу.

В целом для митохондриальных цитопатий характерны вариабельность возраста манифестации и тяжести течения, вовлеченность нескольких органов (полиорганность), одновременность поражений с выраженным клиническим полиморфизмом и неспецифической симптоматикой. Описаны различные сочетания следующих клинических признаков:

- 1) пониженное питание и задержка физического развития при сохраненном аппетите, низм;
- 2) повторные коматозные состояния, сопровождающиеся ацидозом крови и увеличением концентрации кетоновых тел, мигрень, головные боли;
- 3) симптомы поражения различных отделов нервной системы (судороги, атаксия, полинейропатия, атетоз, изменение мышечного тонуса и др.);
- 4) мышечная слабость и кардиомиопатии;
- 5) диарея, целиакиеподобный синдром;
- 6) тубулопатии, витамин-D-резистентный рахит;
- 7) дисфункция щитовидной железы;
- 8) печеночная недостаточность;
- 9) атрофия зрительных нервов;
- 10) панцитопения, макроцитарная анемия [3].

Патология внутренних органов может сочетаться с клиникой несосудистых поражений ЦНС (головные боли, головокружение, нарушения памяти, инсультоподобные состояния, особенно в молодом возрасте), скелетной мускулатуры (мышечная слабость, судороги, плохая переносимость физических нагрузок), одышкой (при отсутствии признаков сердечной и дыхательной недостаточности), склонностью к диарее. Судороги чаще отмечаются в мышцах ног и реже в других мышечных группах. Их появлению способствуют предшествующие физические нагрузки и холод (например, при нахождении



в холодной постели). Патогенез судорожного синдрома до конца не ясен. Очевидно, что влияют избыточное содержание молочной кислоты и внутриклеточные нарушения кальциевого метаболизма в мышечной ткани. Характерно повышенное потоотделение, особенно во время сна. В связи со склонностью к лактоацидозу пот у пациентов, страдающих митохондриальными цитопатиями, имеет специфический кисловатый запах. С этим же связаны анамнестические указания на частые «нападения» кровососущих насекомых. Могут отмечаться обусловленные метаболическими нарушениями компенсаторный эритроцитоз, гиперурикемия и повышение лактата в крови. Гиперлактатемия в покое может отсутствовать, но нередко отмечается во время глюкозотолерантного теста или при физической нагрузке.

Поскольку симптомы варьируются от случая к случаю, в зависимости от возраста начала заболевания, от скорости его прогрессирования болезни митохондрий могут оказаться сложными для диагностирования при своем первом проявлении. Начало заболевания может быть постепенным и может отличаться от известных митохондриальных синдромов. Кроме того, такие симптомы, как повышенная утомляемость, слабость, мышечные боли, затрудненное дыхание и боли в брюшной полости могут быть ошибочно связаны с декомпенсацией уже имеющих хронических заболеваний, сосудистыми нарушениями, фибромиалгией или психосоматическими проявлениями. Вариации клинических признаков митохондриальной патологии могут быть обусловлены как мозаичностью распределения мутантных ДНК митохондрий по органам и тканям в результате гетероплазмии, так и различной чувствительностью органов к недостатку кислорода. Например, в клетках печени клинические проявления могут отсутствовать даже при 80%-ном содержании мутантных митохондрий, в то время как нормальное функционирование клеток мозга при таких условиях было бы невозможно. Существует критический порог накопления мутантной митохондриальной ДНК в клетке. До этого уровня здоровые митохондрии обеспечивают ее энергетическую функцию. Поэтому в диагностике митохондриальных заболеваний клинические признаки недостаточности энергетического обеспечения тканей и органов имеют определяющее значение.

К основным клиническим синдромам при митохондриальных цитопатиях относятся: MELAS — митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатный ацидоз и инсультоподобные эпизоды; CPEO/PEO — офтальмоплегия, связанная с поражением глазодвигательных мышц, офтальмоплегия плюс синдром; KSS — ретинопатия, слабость проксимальных мышц, аритмия и атаксия; MERRF — миоклоническая эпилепсия с обнаружением RRF (мышечные волокна с измененными митохондриями); LHON — врожденная нейропатия глазного нерва; Leigh syndrome — инфантильная подострая некротизирующая энцефалопатия; NAPR — нейропатия, атаксия и пигментная ретинопатия.

Распространенность патологических состояний, связанных с митохондриальной недостаточностью, не ограничивается наследственными синдромами, вызываемыми мутациями генов, непосредственно ответственных за синтез митохондриальных белков. Широчайший круг таких заболеваний включает в себя различные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья патогенеза. Накопление мутаций митохондриальной ДНК в клетках с клиническими последствиями в виде энергетического дефицита теоретически возможно в любом органе, что, возможно, объясняет рост заболеваемости в старших возрастных группах и с учетом наибольшей уязвимости миокарда и ЦНС логично вписывается в структуру основных причин смерти от заболеваний. Такое предположение можно экстраполировать на любой патологический процесс. В настоящее время показана роль вторичных митохондриальных цитопатий в патогенезе таких заболеваний внутренних органов, как отдельные нарушения ритма сердца, кардиомиопатии, болезни соединительной ткани, гликогеноз, стеатогепатит, печеночная недостаточность, сахарный диабет, гипопаротиреоз, панцитопенические состояния, рахит. В частности, патогенез неалкогольного стеатогепатита включает процессы повреждения митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот [23]. К характерным признакам митохондриально обусловленных поражений скелетных мышц относят низкую толерантность к физическим нагрузкам, гипотонию, проксимальную миопатию, включающую фациальные и фарингеальные мышцы, офтальмопарез, птоз; при поражениях сердца — нарушения сердечного ритма,

гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию; при поражениях эндокринной системы — сахарный диабет, гипопаратиреоз, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, низкий рост [3].

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на митохондриопатию представляет собой сложный многоэтапный процесс, в котором существенная и важная роль принадлежит медико-генетическому консультированию с применением широкого спектра лабораторных методов исследования.

Доступные лабораторные методы диагностики митохондриальных болезней позволяют выявить лактатный ацидоз, который является практически постоянным спутником данной нозологии. При нормальном содержании молочной кислоты в венозной крови в покое может быть полезным измерение уровня лактата после умеренной физической нагрузки, например на велоэргометре. Однако этот признак считается неспецифичным, так как лактоацидоз может встречаться и при других патологических состояниях.

С целью подтверждения диагноза таким пациентам проводится ПЦР-анализ крови из вены на точечные мутации или делеции митохондриальной ДНК. Для неинвазивного тестирования используют осадок мочи, соскоб внутренней поверхности щеки, реже — волосяные фолликулы. С учетом возможной гетероплазмии исследование информативно при соответствующей клинической картине. С другой стороны, отрицательный результат также не означает, что митохондриальное заболевание отсутствует!

Магнитно-резонансная, или инфракрасная, спектроскопия на фоне физической нагрузки помогает в диагностике NARP-синдрома (при мутации гена *ATPase6*). Электромиографическое исследование само по себе также не может быть маркером митохондриальной цитопатии, но вместе с тем нормальная или близкая к нормальной электромиограмма у пациентов с выраженной мышечной слабостью может быть подозрительной в отношении патологии митохондрий.

Биопсия скелетных мышц сегодня является наиболее информативным методом при постановке диагноза митохондриальной цитопатии. Мышечная ткань удобна для иммуногистохимического и биохимического исследований респираторной цепочки, а также как материал для

генетического исследования. Помимо обнаружения феномена «рваных мышечных волокон», полезными являются окраска на цитохромоксидазу и сукцинатдегидрогеназу, иммуногистохимические исследования с применением антител к отдельным субъединицам дыхательного комплекса, а также определение липофусцина. Обнаружение дефекта в одном из звеньев дыхательной цепи указывает на мутацию соответствующей субъединицы, а если дефекты множественные, возможен дефект митохондриальной транспортной РНК или ядерных генов, контролирующих работу митохондрий. Электронно-микроскопическое исследование митохондрий скелетных мышц дает хорошие результаты, поэтому данный метод должен использоваться, если имеется такая возможность.

Лечение митохондриопатий разработано недостаточно. Рекомендуются диета с ограничением углеводов (способствуют гипергликемии и лактоацидозу) и комфортно переносимые физические нагрузки. Оптимальные физические нагрузки приводят к увеличению числа митохондрий в клетках за счет процессов гомеостаза, а также к уменьшению пропорции мутантных молекул ДНК в скелетной мышечной ткани за счет индукции пролиферации сателлитных клеток и их слияния с мышечными.

Необходим тщательный подбор назначаемых пациенту лекарственных средств. Противопоказан метформин (относится к умеренным митохондриальным ядам). С учетом бактериальной природы митохондрий антибиотики назначаются по строгим показаниям (левомецетин и тетрациклин ингибируют синтез белка в рибосомах митохондрий; все аминогликозиды обладают ото- и нефротоксическим эффектом, нарушают нейромышечную проводимость; фторхинолоны повреждают ДНК митохондрий). Статины могут спровоцировать появление синдрома MELAS, а этамбутол — синдрома LHON. Не рекомендуются аспирин и глюкокортикостероиды. Гормоны щитовидной железы, производные фенотиазина и трициклические антидепрессанты способствуют разобщению окисления и фосфорилирования в митохондриях. Ингибиторы обратного захвата серотонина также нарушают процесс окислительного фосфорилирования. Карбомазепин повышает уровень лактата в ЦНС. Вальпроаты, которые часто используют для купирования судорожного синдрома, при митохондриальных цитопатиях

наоборот усиливают судороги и обладают гепатотоксичным действием. Состояние пациентов с митохондриопатиями может ухудшить прием большинства седативных препаратов. Ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир) подавляют активность фермента гамма-полимеразы, участвующего в размножении митохондрий. Антиретровирусные средства (доксорубин, AZT-зидовудин) вызывают деплецию митохондриальной ДНК. Следует осторожно применять общую и местную анестезию. Состояние пациента с митохондриальной цитопатией может резко ухудшиться на фоне инфекционных заболеваний. Голодание, стресс, переохлаждение также отягощают состояние таких пациентов. Необходимо избегать полипрогмазии, поскольку до настоящего времени действие на митохондрии различных комбинаций лекарственных препаратов не изучалось.

Неспецифическая терапия митохондриальных болезней включает мероприятия по повышению эффективности энергетического обмена в клетках (тиамин, рибофлавин, никотинамид, коэнзим Q10, витамин С, лимонная кислота, цитохром С) и по предупреждению повреждения митохондриальных мембран свободными радикалами с помощью антиоксидантов (витамин Е, янтарная и глутаминовая кислоты). Коэнзим Q10 является биологически активным, жирорастворимым соединением, которое служит компонентом цепи переноса электронов в митохондриях. Используются также альтернативные источники энергии (креатин моногидрат) и стратегия снижения уровня лактата в тканях (дихлорацетат натрия). Применяются аэробная гимнастика, заместительная гормональная терапия. По показаниям используют противосудорожные средства (вальпроаты нельзя) и хирургические методы лечения (блефаропластика; трансплантация почек, сердца, печени; кохлеарная имплантация). Теоретически, на ранних стадиях митохондриальных цитопатий с учетом различной чувствительности к отдельным лекарственным препаратам нормальных и аномальных митохондрий их короткие курсы могут использоваться для элиминации митохондрий с измененной ДНК. Однако подобное предположение требует дальнейших научных доказательств.

Разработка этиотропных методов генной терапии и патогенетических методов лечения еще находится в стадии экспериментов. Одним

из направлений исследований в этой области представляется попытка изменения уровня гетероплазии или разрушения мутантной ДНК. Предлагаются методы лечения с применением синтетических молекул, блокирующих репликацию мутантных ДНК, а также введение в митохондрии фермента рестриктазы, избирательно разрушающего мутантную ДНК, пересадка ядра материнской яйцеклетки в цитоплазму донорской яйцеклетки с нормальными митохондриями и последующим экстракорпоральным оплодотворением. Экспериментально показана возможность импорта вместо дефектных митохондриальных транспортных РНК нормальных транспортных РНК из цитоплазмы клетки, замена дефектного комплекса дыхательной цепи на нормальный, полученный из дрожжей. Новые перспективы использования в качестве мишеней терапевтического воздействия открывает идентификация клеточных и митохондриальных  $Ca^{2+}$  транспортеров и выяснение механизмов их функционирования. Другим привлекательным направлением лечения митохондриальных цитопатий представляется разработка аналогов эндогенных антиоксидантов и регуляторов МРТ.

Таким образом, дефицит энергетического обеспечения функционирования клеток при митохондриальных цитопатиях может отражаться на возникновении, клинических проявлениях и прогнозе заболеваний. Очевидно, что повреждения митохондриального генома в тканях и органах происходят постоянно. Однако в результате гетероплазии (за счет большого количества ДНК митохондрий в самих клетках) существующих механизмов элиминации патологических митохондрий и компенсаторной адаптации систем обеспечения жизнедеятельности энергетический гомеостаз в большинстве случаев поддерживается на приемлемом для организма уровне. При патологических процессах, особенно связанных с нарушением обеспечения органов и тканей кислородом и питательными веществами, существующих механизмов авторегулирования становится недостаточно. В большинстве случаев представляющие основу для диагностических заключений клинические симптомы митохондриопатий маскируются проявлениями основного заболевания. Доказательства присутствия мутантной ДНК должны настораживать, но не всегда подтверждать диагноз. Назрела необходимость

организации централизованных лабораторий для диагностики внутриклеточных нарушений энергетического обеспечения, в том числе и при патологии внутренних органов.

**Контактная информация:**

Царев Владимир Петрович — д. м. н., профессор кафедры преподавания внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 230-46-39.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trifunovic A., Larsson N. G. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing. *J. Intern. Med.* 2008; 263(2): 167—78.
2. Hirano M., Pavlakis S. G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J. Child Neurol.* 1994; 9 (1): 4—13.
3. Царегородцев А. Я., Сухоруков В. С. Митохондриальная медицина — проблемы и задачи. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 4(2): 4—13. [Tsaregorodtsev A. Ya., Sukhorukov V. S. Mitochondrial medicine — problems and challenges. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2012; 4(2): 4—13. (in Russian)]
4. Payne B. A., Wilson I. J., Yu-Wai-Man P. Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA. *Human molecular Genetics.* 2013; 22(2): 384—90.
5. Khrapko K. The complexity of aging: are some aging processes more equal than others? *Mech. Ageing Dev.* 2007; 128(7—8): 456—9.
6. Manwaring N., Jones M. M., Wang J. J. et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion.* 2007; 7(3): 230—3.
7. Tait S. W. Green D. R. Mitochondria and cell signaling. *J. Cell Science.* 2012; 125(4): 807—15.
8. Кубарко А. И. Энергия, кислород, метаболизм. *Здравоохранение.* 2019; (4): 43—52. [Kubarko A. I. Energy, Oxygen, Metabolism. *Zdravookhranenie.* 2019; 4: 43—52. (in Russian)]
9. Marella M., Seo B., Yagi T., Matsuno-Yagi A. Parkinson's disease and mitochondrial complex I: a perspective on the Ndi1 therapy. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2009; 41(6): 493—7.
10. Kunz W. S. Control of oxidative phosphorylation in skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001; 1: 12—9.
11. Territo P. R., French S. A., Dunleavy M. C. Calcium activation of heart mitochondrial oxidative phosphorylation. Rapid kinetics of mVO<sub>2</sub>, NADH and light scattering. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(4): 2586—99.
12. Skulachev V. P. Mitochondria-Targeted Antioxidants as Promising Drugs for Treatment of Age-Related Brain Diseases. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 28(2): 283—9.
13. Терешина Е. В. Старение, окислительный стресс и антиоксиданты. *Геронтология и гериатрия.* 2005; 5: 31—3. [Tereshina E. V. Aging, oxidative stress and antioxidants. *Gerontologiya i geriatriya.* 2005; 5: 31—3. (in Russian)]
14. Мезен Н. И., Сидорович Э. К., Квачева З. Б. и др. Изучение влияния лекарственных препаратов и их сочетаний на структурно-функциональное состояние астроцитов в культуре в условиях воздействия гипоксии и реоксигенации. *Медицинский журнал.* 2019; 1(67): 75—9. [Mezen N. I., Sidorovich E. K., Kvacheva Z. B. i dr. Study of the effect of drugs and their combinations on the structural and functional state of astrocytes in culture under the influence of hypoxia and reoxygenation. *Meditinskiy zhurnal.* 2019; 1(67): 75—9. (in Russian)]
15. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009; 417: 1—13.
16. Акашева Д. У., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н. и др. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 12(1): 88—94. [Akasheva D. U., Strazhesko I. D., Dudinskaya E. N. i dr. Heart and age (part I): theories of aging, morphological changes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2013; 12(1): 88—94. (in Russian)]
17. Gury R. D., Schumacker P. T. Oxygen sensing by mitochondria complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp. Physiol.* 2006; 91: 807—19.
18. Ishihara N., Eura Y., Mihara K. Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity. *J. Cell Sci.* 2004; 117(26): 6535—46.
19. Twig G., Hayde B., Shirihai O. S. Mitochondrial fusion, fusion and autophagy as a quality control axis: the bioenergetics view. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008; 1777(9): 1092—7.
20. Sukhorukov V. S. Mitochondrial proliferation as adaptation mechanism in various diseases. In: *Adaptation biology and medicine: health potentials.* 2008; 5: 295—305.
21. Sato A., Nacada K., Hayashi J. Mitochondrial dynamics and aging: mitochondrial interaction preventing individuals from expression of respiratory deficiency caused by mutant mtDNA. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006; 1763(5—6): 473—81.
22. Ong S. B. Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2010; 88(1): 16—29.
23. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: М-Вест-му; 2005. 205 с. [Ivashkin V. T. Diseases of the liver and biliary tract. A Guide for Physicians. 2nd ed. Moscow: M-Vesti; 2005. (in Russian)]

Поступила 09.09.2019.

Принята к печати 29.11.2019.

Ю. К. АБАЕВ

**ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 7. САМЫЙ ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ**

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Врач! исцели самого себя...

Евангелие от Луки 4:23

Статья посвящена проблеме лечения одного из самых трудных пациентов — заболевшего врача. Охарактеризованы фазы психологического состояния тяжелобольных пациентов. Освещены психологические аспекты восприятия медиками собственного заболевания и болезней своих детей. Акцентировано внимание на особенностях поведения врача при обследовании и лечении коллеги-доктора. Даны примеры ошибочной диагностики и лечения недугов у известных врачей и рекомендации по лечебной тактике в отношении пациента-медика.

**Ключевые слова:** заболевший врач, трудный пациент, болезнь, психология, обследование, лечение.

*The article is dedicated to the problem of managing a sick doctor, a toughest patient. The severely ill patient's psychologic state phases are characterized. The psychologic aspects a health care provider perceives his/her illness or his/her children's pathologies are described. Attention is focused on a doctor's behavior features while examining and treating a colleague. Examples of wrong diagnosis and treatment for well-known doctors' illnesses and recommendations for managing a patient-doctor tactics are presented.*

**Key words:** sick doctor, tough patient, illness, psychology, examination, treatment.

HEALTHCARE. 2020; 2: 45—53.

GOOD DOCTOR. PART 7. THE TOUGHEST PATIENT

Yu. K. Abayev

Когда врач болеет, выясняется, что пациент он весьма специфический и лечить его — тяжкий труд. Как правило, это капризный, мнительный, недоверчивый и вместе с тем легкомысленный и недисциплинированный больной, все недуги которого протекают не так, как у обычных пациентов. Ни один врач не придет в восторг от перспективы лечить своего коллегу [1—3].

Существует мнение, что медикам, когда они заболеют, почему-то не везет — и болезни у них протекают тяжелее, и осложнения после операций встречаются чаще, а ведь должно быть как раз наоборот: если врач лечит заболевшего коллегу, то он проявляет особое усердие и заботу. Да и сам заболевший доктор наверняка правильнее и аккуратнее выполняет медицинские назначения, поскольку лучше «простого» пациента понимает их смысл и важность. Однако в жизни приходится сталкиваться с такими огорчительными наблюдениями течения болезней у врачей, что их трудно объяснить случайностью. В медицинской среде давно известно об этой особенности, однако заболевший доктор редко является объектом исследования и в литературе данному вопросу не уделяется должного внимания [4].

Как относятся к своему заболеванию врачи? Вовремя ли обращаются к своим коллегам? Охотно ли идут на проведение диагностических исследований? Строго ли выполняют медицинские назначения? Как ведут себя при болезнях собственных детей? Наблюдая заболевших медиков, приходится поражаться разнообразию поведения пациентов этой группы, а также трудностям, с которыми сталкивается лечащий их врач [4, 5].

Медицинские работники — далеко не самая здоровая часть населения. По данным ВОЗ, продолжительность жизни врачей составляет в среднем 54 года при средней продолжительности жизни населения в мире 67 лет. Почему медики живут меньше своих пациентов? Казалось бы, люди, вооруженные современными знаниями о том, как сберечь здоровье, должны жить дольше, но в реальности все оказывается наоборот. Имеет ли объяснение этот парадокс?

Экстремальные условия работы: ночные смены, бессонные дежурства, хронический стресс, кофе, сигареты, ненормальный режим питания, повышенный риск инфицирования здоровья не прибавляют. И если в молодости организм как-то адаптируется к этим нагрузкам,

со временем издержки профессиональной работы проявляются в виде профессионального «выгорания», болезней сердца, пищеварительного тракта, аллергозов, госпитальной инфекции — все не перечислить. Однако стрессам и неблагоприятным воздействиям внешней среды подвергаются люди разных профессий, чем же заболевший доктор отличается от обычного пациента? По-видимому, человек, обладающий медицинскими знаниями, относится к своей болезни не так, как необучавшийся медицине. Именно эта особенность отличает заболевшего доктора от прочих больных. Казалось бы, разница невелика, но именно это влияет на течение болезни и результаты лечения. Следует иметь в виду и еще одну особенность — врач, который лечит захворавшего собрата, сам подчас теряет объективность, излишне доверяя завышенной самооценке своего коллеги. Таким образом, неблагоприятные факторы следует искать в психологии, с одной стороны, заболевшего доктора, а с другой — лечащего врача [6—10].

Медики, проявляя заботу о здоровье своих пациентов, не слишком заботятся о своем собственном. Во время эпидемии гриппа участковым врачам, другим специалистам «неудобно» брать больничный лист и они, заболев, продолжают работать. Игнорируют первые признаки недуга, объясняя ухудшение здоровья усталостью, или относят недомогание к болезням, которые и так пройдут. Обращаться за медицинской помощью не хотят, да и некогда. Простуду переносят на ногах, если и берут больничный лист, на работу выходят, не долечившись, воспринимая болезнь как неприятность, с которой надо справиться как можно быстрее [11, 12].

Негласное правило хорошего тона в медицинском сообществе — не беспокоить коллег по пустякам. Какой врач обратится за медицинской помощью из-за кашля, даже если он беспокоит несколько недель? Ведь ему известно, что бронхит быстро не проходит, а туберкулез или рак легкого — явно не та патология, которая у него может быть, поэтому лечение зачастую начинается, когда болезнь уже запущена. При плохом самочувствии медики своевременно обращаются к врачу лишь в 20% случаев, при хронической патологии — менее чем в 50%, а 18% из них откладывают визит «до последнего». Поскольку врач достаточно информирован,

он сам ставит себе диагноз, причем «на глазок», в лучшем случае начинает самолечение, а в худшем — вообще ничего не предпринимает, пустив все на самотек [6, 7].

Когда речь идет о себе, для медика типично принимать желаемое за действительное и не реагировать на призывы родственников заняться, наконец, своим здоровьем. Он гонит от себя мысли о болезни, надеясь на мать-природу и защитные силы организма. Отсюда поздние обращения: при раке легкого — в среднем через 7 мес после появления первых симптомов заболевания; при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта — через 9 мес; при раке предстательной железы — через 14 мес. Кроме недооценки начальных симптомов болезни, запоздалое обращение объясняется и чувством неловкости, которое сильно развито в медицинской среде — смущает необходимость предстать перед коллегой в «разобранном» виде [4, 13].

Заболевание вызывает тревогу у любого пациента. Болезнь как незнакомая опасность рождает страх перед неизвестностью: «Вывесу ли?», «До каких пор это может продолжаться?» В других случаях на первый план выступают опасения, связанные с последствиями и осложнениями недуга: «Таким и останусь?», «Смогу ли работать?». Эти страхи усиливаются, человек становится беспомощным и неуверенным, боится самых нелепых опасений, может впасть в ипохондрию. Особенно негативное воздействие оказывают болезни сердца, глаз, половых органов. Малейшие изменения функционирования сердца вызывают опасения у большинства людей. Боязнь потерять зрение, операции на глазах иногда провоцируют развитие психоза. Вмешательства, связанные с половыми органами, также оказывают тяжелое воздействие на психику. Страдающие глаукомой боятся слепоты, подверженные головным болям — опухоли мозга, при болезнях желудка и кишечника опасаются рака и т.д. [14, 15].

Психология заболевшего человека весьма своеобразна, так как болезнь отражается в первую очередь на психике. Известный невропатолог Г. И. Россолимо (1860—1928) утверждал: «Всякое страдание и болезнь вносят в духовный мир человека такие перемены, которые, выдвигая одни его стороны, затемняя другие, так меняют подчас гармонию личности, а также характер отношения к самому себе

и ко всему окружающему, что есть основание заключить, что врачу в своей деятельности приходится считаться не с обыкновенным человеком, а со страдающим человеком, как с особой психологической разновидностью». Уместно привести мнение лейб-медика, директора медицинской канцелярии в Санкт-Петербурге И. Б. фон Фишера (1685—1772): «Нужно признать, что отсутствие душевного спокойствия гораздо более способствует укорочению жизни, чем наличие всех благоприятных факторов — ее удлинению».

У тяжелобольных пациентов наблюдаются определенные фазы психологического состояния:

- отрицание тяжести своего положения («что-то я стал уставать, надо полечиться и все будет в порядке»);
- чувство негодования («почему именно я заболел этим трудно исцелимым заболеванием?»);
- самогипноз, «ведение торга» («хоть бы пожить как можно дольше»);
- депрессия («я безнадежно болен, никто и ничто мне не поможет»);
- примирение с неизбежностью близкой смерти, когда больше всего волнует судьба близких людей [16].

Стадии психологического состояния тяжелобольного хорошо описаны в повести Л. Н. Толстого «Смерть Ивана Ильича» [17]. Психология заболевшего врача полностью соответствует описанным фазам, и в этом отношении он ничем не отличается от пациентов, не имеющих медицинского образования.

Лечащему врачу важно знать реакции пациента, которые формируются во время заболевания. Часть больных (и заболевших врачей тоже) подобно детям скрывает от себя то, что для них непереносимо, ведут себя так, словно этого не существует («отрицание факта болезни»). Иногда приходится удивляться тому, что проявления недуга, которые столь очевидны, просто не замечают. Различные симптомы, даже сильные боли, объясняются незначительными причинами, только бы не принять печального факта заболевания. При этом на задний план отходят объективные доводы разума. Причиной реакции отрицания в большинстве случаев является невыносимость действительного положения вещей, особенно если выражены проявления тревоги и немотивированного страха [10, 18].

У врача естественная реакция на неблагоприятное усугубляется именно из-за медицинских знаний. Начинается это еще в период обучения в медицинском вузе. Кто из студентов не перенес «болезни 3 курса», когда будущие врачи впервые приходят в клинику и находят у себя симптомы многих болезней? Заболевший доктор при появлении недомогания, слабости, да еще в сочетании с анемическим синдромом, зная, что эти признаки характерны для злокачественных заболеваний, диффузных болезней соединительной ткани нередко переносит все это на себя. При задержке стула он вспоминает, что рак толстой кишки начинается точно так же; короткий эпизод сжимающей боли за грудиной вызывает мысли об ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, внезапной смерти. Ему хорошо известно, что боли в пояснице могут быть не только следствием банального охлаждения или неловкого движения, но и опухолевого процесса, миеломной болезни и т.д. [4]

А если врачу предстоит операция, он обязательно начнет «просчитывать», какие осложнения могут случиться. Он вспоминает, что даже простейшее хирургическое вмешательство в самых благоприятных условиях иногда оказывается неудачным и даже смертельным. Его собственный опыт свидетельствует — полностью избежать врачебных ошибок невозможно, ибо врачи тоже люди, а людям свойственно ошибаться. Не ошибутся ли и в его случае? Будет ли его лечащий врач полностью откровенным, не скроет ли, что положение безнадежно? Короче говоря, медик знает о таких скрытых опасностях действия лекарств и «подводных камнях» хирургических вмешательств, о которых обычный пациент и не подозревает. Если же бремя таких знаний достается человеку с тревожно-мнительным характером, то бодрость духа и воля к выздоровлению могут пострадать в такой степени, что ход болезни действительно изменится в худшую сторону. «В страхе больше зла, чем в самом предмете, которого бояться» (Цицерон) [4, 19, 20].

*Пожилему врачу сделана операция по поводу паховой грыжи. С точки зрения хирурга операция прошла гладко и нет никаких оснований для тревоги, но пациенту кажется, что боль в ране слишком сильна — не начинается ли нагноение? А быть может, ущемлен нерв или семенной канатик — придется снять швы*

*и произвести ревизию раны? Тревога и страх усиливают восприятие боли, и вот уже больной доктор страдает больше, чем его сосед по палате. Чтобы уменьшить эту ужасную боль, он лежит неподвижно, дышит поверхностно и тотчас вспоминает, что такое поведение способствует развитию пневмонии, тромбозу вен и тромбозамболии. При мысли о новых угрозах начинается сердцебиение, возникают боли за грудиной, повышается артериальное давление. Озабоченная медсестра вызывает дежурного врача. Тот, не разобравшись, назначает целую батарею экстренных мероприятий, которые, увы, сами по себе не всегда безопасны.*

А ведь достаточно на вечернем обходе уделить коллеге 2—3 мин, внимательно осмотреть область операции, выслушать легкие, сердце и сказать дружеским тоном, что все в порядке, никаких осложнений нет, неприятные ощущения совершенно естественны и скоро пройдут. Вполне возможно, что он тотчас бы успокоился и спал бы всю ночь без дополнительной обезболивающей инъекции.

Могут возникать и другие проблемы. Заболевший врач буквально изводит своими подозрениями медицинский персонал. От такого пациента нужно прятать историю болезни, любое слово или лабораторный показатель в бланке анализа могут выбить его из привычной колеи. Он ревностно следит за качеством проведения всех медицинских процедур и манипуляций.

Доктор, которому проводилась инфузионная терапия, полагая, что раствор должен капать в вену только со скоростью 60 капель в минуту, не больше и не меньше, стал подсчитывать капли и очень расстроился, когда в минуту их прокапало не 60, а 58.

Конечно, далеко не каждый врач реагирует на болезнь таким образом. Есть и такие, кто скрывает или пытается утаить тревогу. Лечащий доктор не должен полностью доверять видимому спокойствию своего подопечного. Надо быть особенно зорким и чутким, чтобы обнаружить опасения заболевшего коллеги. Вот почему нужно постараться рассеять невысказанный страх. Несколько ободряющих, теплых и дружеских слов уместны всегда, они не обидят человека мужественного, но как они помогут остальным! Кроме того, следует учитывать: любое проявление невежливости, невнимания и неуважения к профессиональному статусу

болеющего врача со стороны медицинского персонала часто воспринимается крайне болезненно [21].

Однако не только психологическая реакция доктора на свою болезнь может вызывать неблагоприятные последствия. Нередко и лечащий врач, беседуя с заболевшим собратом по профессии, совершает ошибки, которых не допустил бы, имея дело с больным без медицинского образования. «Подводные камни» возникают уже с первых слов. Пациент-врач, ценя время своего коллеги и желая облегчить его работу, уже во время сбора анамнеза начинает говорить на профессиональном языке, используя вместо обычных жалоб медицинские термины (перемежающаяся хромота, стенокардия, астма, нефрит и т.д.), часто даже сообщает диагноз, который поставил себе сам. Ему кажется, что не стоит обременять занятого коллегу подробным описанием своих ощущений, лучше сразу перейти к делу. Кроме того, употребляя медицинские термины, он как бы создает атмосферу обсуждения «на равных» и тем самым выходит из подчиненного положения обычного пациента [4, 22].

Со своей стороны, лечащий врач, слыша знакомый язык и готовое медицинское заключение, невольно уменьшает диагностические усилия. Вместо того, чтобы скрупулезно проверить утверждения заболевшего коллеги и непредвзято выяснить анамнез, он быстро переходит к формулировке диагноза и назначению лечения. Последние, возможно, окажутся ошибочными, так как будут основаны на субъективном мнении заболевшего коллеги. Вот почему расспрашивать следует особенно тщательно, стараясь получить реальную динамику клинической картины болезни, а не набор медицинских «ярлыков» и диагнозов, которые приписывает себе пациент с медицинским образованием.

*Профессора-хирурга на протяжении 2 лет беспокоили боли в животе и пояснице. В течение последних суток болевые ощущения усилились, появилась миграция боли по ходу позвоночника. Врачу скорой помощи профессор сразу сообщил диагноз: обострение пояснично-крестцового радикулита, после чего был госпитализирован в неврологический стационар, где находился в течение суток. Только после осмотра хирурга, консультировавшего другого пациента и обратившего внимание*



на анемичного больного с «радикулитом», выставлен правильный диагноз: «Разрыв аневризмы брюшной аорты».

Негативную роль играет чрезмерная вера в лабораторные и инструментальные методы исследования, весьма распространенная среди врачей. Привычка основывать диагноз на результатах всевозможных дополнительных обследований настолько вошла в обиход, что, желая сэкономить время коллеги, заболевший доктор извлекает из кармана кипу анализов и лечащий врач начинает знакомство с просмотра «документального подтверждения» заболевания и лишь затем приступает к беседе и осмотру. В итоге результаты дополнительных исследований изучаются гораздо лучше, чем сам пациент [8, 23, 24].

Обследовать заболевшего врача надо не по сокращенной программе («мы же свои люди, понимаем друг друга с полуслова»), а с особой тщательностью, только так можно обезопасить себя от навязывания чужого мнения и составить независимое суждение о болезни — залога правильной диагностики и лечения [2, 4]. Но на этом трудности не кончаются: после того, как выяснена суть болезни, надо сообщить больному диагноз и рекомендации. Иногда кажется, если пациент — доктор, то он относится к своей болезни объективно и беспристрастно. Беседа невольно приобретает характер консилиума, как будто два профессионала обсуждают на равных другого пациента. В такой ситуации обычно ограничиваются диагнозом и краткой рекомендацией — *sapienti sat* (разумному достаточно). К чему тратить время на подробные объяснения и психотерапию? Ведь он все знает не хуже меня, однако это глубокое заблуждение. Если заболевший доктор старается разговаривать на профессиональном языке, это вовсе не свидетельствует о его внутреннем спокойствии. Он тоже нуждается в психотерапии, порой даже больше, чем обычный пациент [25, 26].

Поучительную историю, свидетельствующую о том, как болезнь влияет на психику врача, рассказал о своем учителе профессор Н. А. Магазаник [4].

Академик М. С. Вовси (1897—1960), заболев, пригласил своего коллегу, которого очень уважал и ценил как опытного клинициста. Тот после осмотра сказал: «У Вас энтероколит, надо принимать фталазол по 2 таблетки 3 раза

в день». «А как принимать — до еды или после?», — спросил один из лучших терапевтов своего времени.

Следует очень внимательно относиться к заболевшему врачу и давать рекомендации, как любому другому пациенту, не обучавшемуся медицине — подробно, четко и даже в письменном виде. Необходимо точно указать, в какое время принимать лекарства, до или после еды, какое из них — на ночь, сколько времени и т.д. Лечащему врачу необходимо помнить: тем самым он не оскорбляет коллегу, не сомневается в его знаниях и опыте. Нужно понимать, что, став больным, врач неизбежно теряется перед обилием лекарств, которые можно применить при своей болезни. Кроме того, как и любой другой пациент, он хочет переложить бремя решения и ответственности на кого-то другого. Вот почему чем увереннее будут сделаны назначения, чем детальнее даны рекомендации, тем легче будет на душе у заболевшего доктора, тем охотнее и прилежнее он будет их выполнять. Ведь хаотичный, нерегулярный прием медикаментов — одна из причин неудовлетворительных результатов лечения и одно из оснований того, что врачи всегда болеют тяжелее [1, 8].

Но зачем заболевший доктор вообще обращается к коллеге по профессии? Ведь он сам может выписать себе рецепт и начать лечение, не прибегая к посторонней помощи. Просто каждый медик знает, что лекарство действует гораздо лучше, если его снабдить психотерапевтической «приправой». Уверенный вид врача, четкая, подробная рекомендация, безапелляционное отклонение других вариантов лечения — все это убеждает, что принято единственно правильное решение и избрано самое подходящее лекарство. Себя убедить трудно, вот он и обращается к коллеге, ибо нуждается не только в рецепте, но и в психологической поддержке. К сожалению, лечащий врач не всегда осознает это и нарушает медицинскую заповедь «*medice, cura aegrotum, sed non morbum*» (врач, лечи не болезнь, а больного) [27]. В этом же заключается причина того, что заболевшие медики лечатся, как правило, неохотно и нерегулярно. В глубине души они скептически относятся к целебному действию «голового» лекарства, то есть медикамента без психотерапевтической оболочки. Каждый доктор подсознательно ощущает исходящее от него

психотерапевтическое воздействие, которое вместе с лекарством и вызывает терапевтический эффект. Если заболевший врач принимает только медикаменты и ничего больше, откуда же взяться вере, энтузиазму и прилежанию, которые так необходимы для успеха лечения. Исключая возможность психологического воздействия по отношению к самому себе, заболевший доктор не ожидает лечебного эффекта от одного лишь медикамента и поэтому лечится кое-как. Сказанное подчеркивает особую важность психотерапевтического подхода к пациенту-врачу. Только так можно избежать многих досадных ошибок в диагностике и лечении [23, 28, 29].

Заболевшего доктора нужно обследовать и лечить как обычного пациента, не делая скидок на его медицинские знания. Более того, поскольку он посвящен в секреты медицинской профессии, психотерапевтическое воздействие должно быть особенно продуманным и тщательным. Пусть наш пациент считает данное лекарство неэффективным и не выписывает его другим, но если назначение сделать уверенным тоном и четко объяснить порядок его применения, он невольно подумает: «А может быть, мой врач имеет собственный опыт и в его руках данное лекарство не так уж плохо?» И скепсис, пусть даже обоснованный, не устоит перед желанием выздороветь. Даже если назначенный препарат не окажет желаемого фармакологического действия, психотерапевтический эффект будет несомненным [4, 30, 31].

И все же, общаясь с заболевшим врачом, для уменьшения необоснованного страха, и помня, что «люди охотно верят тому, чему желают верить» (Цезарь), в некоторых случаях можно апеллировать к его медицинским знаниям. Полезным может быть разговор с сознательным использованием профессиональных терминов. В этой беседе надо привлечь внимание к положительным факторам и уменьшить роль отрицательных, которые ему известны и которые пугают. Разговор «на равных», в духе коллегиального обсуждения производит на врача-пациента убедительное воздействие, он чувствует, что от него ничего не скрывают. Иногда именно таким путем легче зарядить спокойствием, уверенностью в благополучном исходе болезни, терпением и желанием точно выполнять все назначения [4].

Предположим, у медицинского работника развился гипертонический криз: тяжелая голо-

ва, мушки перед глазами, пошатывание при ходьбе, тошнота. Конечно, больше всего он боится мозгового инсульта, поэтому надо не только измерить артериальное давление и выслушать сердце, но и добросовестно провести неврологическое обследование: проверить функцию черепно-мозговых нервов, нистагм, сухожильные рефлексy и др. Тогда после осмотра можно авторитетно заявить: «Ничего тревожного нет. Сила в конечностях не нарушена, рефлексy симметричные, симптом Бабинского отрицательный, нистагма нет. Нарушение мозгового кровообращения Вам не грозит». И даже если пациент — опытный невролог, а вы всего лишь начинающий терапевт, больной вам поверит. Ведь в эти ужасные минуты он больше всего жаждет ободрения и потому с благодарностью и доверием воспримет ваши слова. Такое поведение будет не только актом сострадания и милосердия, но и реальным лечебным воздействием. После снятия тревоги уменьшится тахикардия и гипервентиляция, что предотвратит дальнейшее повышение давления. В результате пациент почувствует себя лучше еще до того, как начнут действовать таблетки или инъекции.

Заболевшего врача подстерегает еще одна опасность. Среди его друзей и знакомых, как правило, много медиков и они, искренне желая помочь, дают различные советы и рекомендации. Конечно, каждое пожелание может быть пригодно, но ведь невозможно использовать и выполнять их все. Должен быть один план лечения, которого следует твердо придерживаться до тех пор, пока он представляется правильным. Вот почему необходимо вежливо и решительно пресекать все «попытки со стороны улучшить лечение», если лечащий врач убежден в правильности собственного плана диагностики и лечения, хотя это может вызвать чувство обиды и недовольство. Если же проявить слабость и уступить, лечение станет хаотичным, а сам лечащий врач не будет чувствовать себя ответственным за благополучие своего пациента.

Коллективное лечение — плохая услуга. В лечебном процессе должен быть лидер, который объединяет все данные о пациенте и принимает решения. Необходимо четко разъяснить важность этого обстоятельства своему подопечному, чтобы сделать из него союзника. Английский философ и врач Б. МанDEVиль

(1670—1733) утверждал: «Чем больше у больного врачей, тем скорее окажется, что у него их мало или нет ни одного и если дело примет дурной оборот, то каждый себя оправдывает и считает невиноватым».

Приведем историю болезни выдающегося терапевта и блестящего диагноста С. П. Боткина (1832—1889), подтверждающую сложность лечения заболевшего врача.

При наличии классического течения ишемической болезни сердца и тяжелой сердечной недостаточности, Сергей Петрович считал, что у него желчнокаменная болезнь, печеночная колика и связанная с ними вторичная «функциональная болезнь сердца». В 50-летнем возрасте он впервые перенес приступ жесточайшей «грудной жабы». Через 4 года у него умер сын, переживания привели к возобновлению болевого синдрома в области сердца. После этого развивается сердечная недостаточность, в связи с чем лекции Сергей Петрович читал сидя. С большой вероятностью можно говорить о перенесенном повторном инфаркте миокарда. Несмотря на это, осень 1887 г. С. П. Боткин проводит в Беаррице (юг Франции), где лечится морскими купаниями, которые неизменно вызывали ухудшение состояния (удушье). В ноябре он перебирается в Париж, где «лечится холодными душами». На следующий год весной состояние ухудшается, возобновляются боли за грудиной, С. П. Боткин едет для климатического лечения в Палестину на Мраморное море. После морских купаний следует обострение болезни, усиление одышки, нарастают отеки на ногах.

6 апреля 1889 г. во время лекции у Сергея Петровича возник приступ сильнейших болей в области сердца, однако летом он лечится в окрестностях Берна (Швейцария) «восхождениями в горы». Состояние не улучшается. Доктор Боткин мечется по городам Франции (Аркашон, Биарриц, Ницца, Ментон), где принимает морские купания и климатическое лечение. Состояние остается тяжелым, беспокоят приступы удушья, боли в области сердца, ходит с трудом, не может спать лежа, в основном сидит в кресле. Биограф профессора С. П. Боткина пишет: «Молочное лечение опротивело, сердечные средства не принимает, раздражается, когда заходит разговор об их использовании. Как-то взял фонендоскоп, послушал свое сердце и сказал: «Да, шумок довольно резкий». Шум в сердце мог быть результатом относительной недостаточности клапанного аппара-

та вследствие аневризмы сердца, инфаркта сопочковых мышц, расширения полостей сердца на фоне кардиосклероза. А может быть, это был шум трения перикарда после очередного инфаркта миокарда. Для купирования болевого приступа вводят морфин. В декабре приглашен из Бирмингема известный английский хирург Лаусон Тэт для решения вопроса об операции по поводу, как предполагалось, ущемления камня в желчном протоке. Хирургическое вмешательство не было произведено в связи с выраженной недостаточностью кровообращения, хотя сам Сергей Петрович на нем настаивал, считая, что после удаления камня «пройдет функциональная болезнь сердца». 19 декабря его осматривает немецкий врач А. Куссмауль. 24 декабря 1889 г. С. П. Боткин умер. На вскрытии обнаружено: а) значительное жировое перерождение миокарда; б) выраженный атеросклероз и стеноз коронарных артерий; в) свободно лежащие камни в желчном пузыре.

Биограф С. П. Боткина врач Н. А. Белоголовый считал, что причиной болезни Сергея Петровича была постоянная чрезмерная умственная работа, малоподвижный образ жизни и полное пренебрежение диетой [5]. Из описания видно, как сильно болезнь изменила образ мышления знаменитого клинициста. При всей очевидности тяжелого поражения миокарда С. П. Боткин упорно считал, что у него «функциональная болезнь сердца», связанная с рефлексом с желчного пузыря. Изменить мнение его не заставила даже диагностика *ex juvantibus*: морские купания и отказ от приема сердечных средств. Климатическое лечение вдали от дома только ухудшало состояние.

Увы, профессия медика терпит неудачу в стремлении преодолеть болезни у тех, кого считают специалистами в оказании помощи другим. Тяжело больной туберкулезом А. П. Чехов, вопреки совету профессора А. А. Остроумова, поехал на курорт в Баден-Баден, где вскоре умер. Кардиохирург академик Н. М. Амосов, несмотря на преклонный возраст, немощь и перенесенную операцию на сердце, продолжал интенсивно тренироваться — последовали еще три операции, после которых наступила смерть. Приходится констатировать, что, заболев, многие врачи не могут объективно оценить свое состояние, не выполняют то, что сами рекомендуют своим пациентам, не хотят и не могут жить в соответствии

с известными лечебными правилами и рекомендациями.

Обсуждая проблему лечения заболевшего врача, необходимо привлечь внимание к детям медицинских работников, в отношении которых также существует мнение о том, что они болеют не так, как «обычные» пациенты детского возраста. Казалось бы, здесь всегда должны присутствовать ранняя диагностика и своевременное лечение, однако поздние поступления в стационар детей врачей, в том числе хирургов, с диагнозом «острый аппендицит», «гематогенный остеомиелит» и другими заболеваниями свидетельствуют, что это не так. Сознание того, что болен свой ребенок, приводит в смятение, трудно беспристрастно оценить тяжесть заболевания и выбрать оптимальную лечебную тактику. По-видимому, здесь присутствует определенная психологическая установка, недооценка тяжести состояния и нежелание смириться с наличием болезни у своего ребенка, требующего серьезного лечения, а порой и хирургического вмешательства. Отсюда наблюдение, самостоятельное лечение или надежда на самоизлечение, что в итоге приводит к развитию осложнений и поздней госпитализации. Не зря в зарубежных руководствах по абдоминальной хирургии детей медицинских работников относят к группе риска [32].

Французский философ М. Монтень (1533—1592) писал: «Хромые мало пригодны к тому, что требует тяжелых усилий; также и те, кто хромает душой, мало пригодны к тому, для чего требуются усилия духа. Душа ублюдочная и низменная не может возвышаться до философии. Встретив дурно обутого человека, мы говорим себе: неудивительно, если это сапожник. Равным образом, нередко бывает, что врач, менее чем всякий другой, печется о врачевании своих недугов, теолог — о самосовершенствовании, а ученый — о знаниях» [33]. Больные издавна говорили друг другу: «Не ходи к врачу, который выглядит хуже, чем ты». Выражение «он пережил всех, кому жаловался на свои болезни» подтверждает высказанную М. Монтенем мысль. Отсюда понятно, почему Гиппократ советовал врачу быть здоровым и опрятным [34].

Заболевший врач — нелегкий объект для лечения, при этом наибольшие трудности наблюдаются в области психологии. Древнеримский

ученый-энциклопедист А. К. Цельс (ок. 25—30 гг. до н.э. — 50 г. н.э.) писал: «Нигде не делается столько ошибок, сколько у постели коллег, родных, высокопоставленных лиц — во всех тех случаях, когда сосредоточенности врача мешают соображения и эмоции непосредственно к делу отношения не имеющие».

От лечащего врача требуются не только медицинские знания, но и понимание душевных переживаний заболевшего коллеги, и не нужно преувеличивать значение его профессионального образования, пусть даже он опытный клиницист. Если ситуация серьезная, самое правильное решение — госпитализировать его в стационар, где он будет находиться под наблюдением. При этом больному доктору лучше «притвориться» обыкновенным пациентом и довериться своим коллегам, а лечащему врачу «клянуть» на эту хитрость и лечить его как всех прочих больных, не отклоняясь от общепринятых подходов, без всяких скидок и исключений. «Стремясь к лучшему, мы часто портим хорошее» (У. Шекспир).

#### Контактная информация

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, главный редактор.

Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».

Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск.

Сл. тел. + 375 17 222-16-82.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долецкий С. Я. Мысли в пути. Минск: Беларусь, 1985. 637 с. [Doletskiy S. Ya. Thoughts along the Way. Minsk: Belarus, 1985. 637 s. (in Russian)]
2. Лаун Б. Утерянное искусство врачевания. Москва: Крон-пресс, 1998. 367 с. [Laun B. Lost Art of Doctoring. Moscow: Kron-press, 1998. 374 s. (in Russian)]
3. Corney R. (ed). Developing Communication and Counselling Skill in Medicine. London: Tavistock/Routledge, 1991. 378 s.
4. Магазаник Н. А. Диагностика без анализов и лечение без лекарств. Москва: Кворум, 2014. 354 с. [Magazanik N. A. Diagnosis without Analysis and Treatment without Drugs. Moscow: Kvorum, 2014. 354 s. (in Russian)]
5. Белоголовый Н. А. Воспоминания и другие статьи. СПб, 1901. 560 с. [Belogolovy N. A. Memories and other Articles. SPb, 1901. 560 s. (in Russian)]
6. Бабанов С. А., Ивкина О. Н., Агаркова И. А. Факторы риска здоровья медицинских работников. *Терапевт.* 2010; 8: 18—21. [Babanov S. A., Ivkina O. N., Agarkova I. A. Health risk factors for healthcare providers. *Terapevt.* 2010; 8: 18—21. (in Russian)]
7. Ермолина Т. А., Мартынова Н. А., Калинин А. Г., Красильников С. З. Состояние здоровья медицинских работников: обзор литературы. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012; 3: 197—200. [Ermolina T. A., Martynova N. A., Kalinin A. G., Krasilnikov S. Z. The health

status of health workers: a literature review. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; 3: 197—200. (in Russian)]

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

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

10. Рудницкий Н. М. Недисциплинированное врачебное мышление. Л., 1925. 31 с. [Rudnitskiy N. M. Unruly Medical Thinking. L., 1925. 31 s. (in Russian)]

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

12. Lloyd M., Bor R. *Communication Skill for Medicine*. London: Churchill Livingstone, 1996. 426 p.

13. Tate P. *The Doctor's Communication Handbook*. Oxford: Radcliffe Publishing, 2010. 357 p.

14. Харди И. Врач, сестра, больной. Психология работы с больными. Пер. с венгер. Будапешт, 1972. 286 с. [Hardy I. Doctor, Nurse, Patient. Psychology of Working with Patients. Per. s venger. Boodapesht, 1972. 286 s. (in Russian)]

15. Myerscough P. R. *Talking with Patients: a Basic Clinical Skill*. Oxford: Oxford University Press, 1992. 394 p.

16. Кюблер-Росс Э. О смерти и умирании. Пер. с англ. Киев: София, 2001. 316 с. [Kyubler-Ross E. About Death and Dying. Per. s angl. Kiev: Sofiya, 2001. 316 s. (in Russian)]

17. Толстой Л. Н. Собрание сочинений в 12 т. М.: Художественная литература, 1958. Т. 10. С.133—186. [Tolstoy L. N. Collected Works in 12 t. M.: Khudozhestvennaya literatura, 1958. T. 10. S.133—186. (in Russian)]

18. Дежерин Ж. Ж., Гоклер Е. Функциональные проявления психоневрозов, их лечение психотерапией. Пер. с франц. Москва: Космос, 1912. 517 с. [Dejeurine J. J., Gokler E. Functional Manifestations of Psychoneurosis, their Psychotherapeutic Management. Per. s s frants. Moscow: Kosmos, 1912. 517 s. (in Russian)]

19. Суханов С. А. Патологические характеры (очерки по патологической психологии). СПб., 1912. 371 с. [Sukhanov S.A. Pathological Characters (essays on pathological psychology). SPb., 1912. 371 s. (in Russian)]

20. Hofling C. K., Leininger M. M. *Basic Psychiatric Concepts in Nursing*. Philadelphia: Lippincott, 1960. 540 p.

21. Рейковский Я. Экспериментальная психология

эмоций: Пер. с польск. М.: Прогресс, 1979. 392 с. [Reykovskiy Ya. Experimental Psychology of Emotions. Per. s polsk. M.: Progress, 1979. 392 s. (in Russian)]

22. Чазов Е. И. Очерки диагностики. Москва: Медицина, 1988. 112 с. [Chazov E. I. Essays on the Diagnosis. Moscow: Meditsina, 1988. 112 s.]

23. Fielding R. *Clinical Communication Skills*. Hong Kong: University Press, 1995. 239 p.

24. Цвейг С. Врачевание и психика. СПб.: ТсОО «Гамма», 1992. 240 с. [Zweig S. Doctoring and the Psyche. SPb.: TsOO «Gamma», 1992. 240 s. (in Russian)]

25. Platt F. W., Gordon G. H. *The Field Guide to the Difficult Patient Interview*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004. 275 p.

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

27. Залманов А. С. Тайная мудрость человеческого организма (глубинная медицина): Пер. с франц. М.-Л.: Наука, 1966. 168 с. [Zalmanov A. S. The Secret Wisdom of the Human Body (Depth Medicine). Per. s frants. M.-L.: Nauka, 1966. 168 s. (in Russian)]

28. Ушаков Г. К. Пограничные нервно-психические расстройства. Москва: Медицина, 1978. 400 с. [Ushakov G. K. Borderline Neuropsychiatric Disorders. Moscow: Meditsina, 1978. 400 s. (in Russian)]

29. Hope T., Fulford K. M., Yates A. *The Oxford Practice Skills Course: Ethics, Law and Communication Skills in Health Care Education*. Oxford: Oxford University Press, 1996. 465 s.

30. Kleinman A., Eisenberg L., Good B. Culture, illness and care: clinical lessons from anthropologic and cross-cultural research. *Ann. Intern. Med.* 1998; 88: 251—8.

31. Ackner B. *Handbook for Psychiatric Nurses*. London, 1964. 368 p.

32. Тошовски В. Острые процессы в брюшной полости у детей. Прага: Авиценум, 1987. 471 с. [Toshovsky V. Acute Abdominal Processes in Children. Praga: Avitsenum, 1987. 471 s. (in Russian)]

33. Монтень Ш. Опыты в 3 кн. Москва: Наука, 1979. Кн. I—II. 703 с. [Montaigne Ш. Experiments in 3 books. Moscow: Nauka, 1979. Кн. I—II. 703 s. (in Russian)]

34. Гиппократ. Избранные книги: Пер. с греч. Москва: Биомедгиз, 1936. 736 с. [Hippocrates. Selected Books. Per. s grech. Moscow: Biomedgiz, 1936. 736 s. (in Russian)]

Поступила 28.11.2019.

Принята к печати 29.11.2019.

## ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В СУСТАВ И ПЕРИАРТИКУЛЯРНЫЕ ТКАНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Цель введения глюкокортикостероидов — получить минимальный риск осложнений при хороших анальгезирующем и противовоспалительном эффектах. Тем не менее в последнее время участились случаи некорректного подхода врачей к проведению процедуры. В связи с этим в статье сделан акцент на осложнениях, возникающих при локальном введении глюкокортикостероидов и некоторых наиболее частых ошибках, которые допускаются при этой манипуляции. Анализ ошибок проводился по данным обследования пациентов, находящихся на госпитализации в ревматологическом отделении 11-й городской клинической больницы г. Минска. Кроме того, приведены результаты последних исследований эффективности локального введения глюкокортикостероидов при лечении отдельных нозологических форм патологии костно-мышечной системы.*

**Ключевые слова:** осложнения, ошибки, введение глюкокортикостероидов в сустав и периартикулярные ткани, хондротоксичность, остеоартрит.

*Glucocorticosteroid administration is aimed at making the risk of complications minimal the analgesic and anti-inflammatory effects being good. However, many doctors are used to make the procedure exceedingly often last time. Therefore, the article is focused on complications after glucocorticosteroid local administration and the most frequent errors during those manipulations. The analysis is based on the records of the patients hospitalized into Rheumatologic Department of Minsk Municipal Clinical Hospital No 11. In addition, the outcomes of recent studies of efficiency of the glucocorticosteroid local administration for managing certain nosologic forms of musculoskeletal system pathology are demonstrated.*

**Key words:** complications, errors, glucocorticosteroid intra-articular and periarticular injections, chondrotoxicity, osteoarthritis.

HEALTHCARE. 2020; 2: 54—63.

ERRORS AND COMPLICATIONS AFTER GLUCOCORTICOSTEROID INTRA-ARTICULAR AND PERIARTICULAR INJECTIONS

E. A. Mikhnevich

Глюкокортикостероиды (ГКС) занимают прочное место в повседневной практике врачей разных специальностей для локальной, особенно внутрисуставной, терапии болевых и воспалительных патологических состояний костно-мышечной системы. Впервые они были внедрены в лечебную практику J. L. Hollander и соавт. в 1950-х гг. и стали активно использоваться в лечении заболеваний суставов, позвоночника, околосуставных тканей [1]. Проводимые в дальнейшем клинические исследования помогли более четко сформулировать подходы к лечению различных нозологических форм патологии скелета, уточнить показания и противопоказания к назначению внутрисуставных (в/с) инъекций ГКС, определить их эффективность и безопасность. Большинство осложнений, возникающих после таких манипуляций, связаны именно с некорректным их проведением. В связи с этим ниже рассмотрим осложнения, которые возникают при проведении локальной терапии ГКС, а также укажем на некоторые наиболее частые ошибки, допускаемые при ее выполнении.

К осложнениям, возникающим при локальном введении ГКС, относят инфекцию, подкожную атрофию, депигментацию кожи, разрывы сухожилий и др. Чаще всего эти осложнения связывают с несоблюдением техники выполнения инъекций, введением высоких доз ГКС, недостаточным встряхиванием ампулы с лекарством [2].

**Бактериальный артрит** является наиболее опасным осложнением из-за последствий, которые могут возникнуть со стороны как самого сустава, так и всего организма. Септические артриты любой этиологии ассоциируются с 15%-й смертностью и остаточными нарушениями функции суставов у более чем 50% выживших [3]. Развиваются они с частотой 1 случай на 1000 инъекций ГКС. Доля инфекционных осложнений возрастает у пациентов с такими факторами риска, как, например, преклонный возраст, сахарный диабет, системный прием ГКС или иммунодепрессантов, ревматоидный артрит и т. д. В серии описанных случаев развития септических артритов после в/с введения ГКС обращает на себя внимание возраст пациентов —

у всех превышал 70 лет. Именно эта группа пациентов, как правило, с серьезными сопутствующими заболеваниями должна заставить врача особенно педантично подойти к оценке соотношения пользы и риска при наличии показаний к в/с введению ГКС.

Важно своевременно отследить развитие такого осложнения. В некоторых ситуациях диагностика бывает запоздалой: во-первых, когда клинические признаки септического артрита не так ярко выражены (это имеет место у пациентов при лечении иммуносупрессорами); во-вторых, когда появившуюся симптоматику связывают с обострением основного заболевания, при этом усугубление симптомов такого артрита может спровоцировать вводимый стероид.

**Артриты, вызванные наличием кристаллов ГКС**, встречаются в 10% случаев от всех проведенных в/с инъекций ГКС [4]. Сегодня они диагностируются реже в связи со значительной модификацией используемых стероидов. Такие артриты возникают через 4—12 ч после введения ГКС и длятся в среднем 24—48 ч. Иногда они могут сопровождаться общими симптомами, такими как лихорадка и/или лейкоцитоз. При анализе синовиальной жидкости (СЖ) кристаллы кортикостероидов, особенно бетаметазона и триамцинолона, напоминают кристаллы моноурата натрия, в то время как производные метилпреднизолона ацетата (МПА) напоминают кристаллы пирофосфата кальция. По сути, имеет место микрокристаллический артрит. Более того, кристаллы ГКС могут персистировать в СЖ много недель и в связи с этим являться причиной диагностических ошибок при исследовании СЖ с временным интервалом. Замечено, что пациенты, у которых возникал подобный артрит, относились к старшей возрастной группе и имели в суставах существенные изменения артрозного характера. Течение такого рода артритов благоприятное, часто со спонтанным улучшением. В любом случае надлежит предупреждать пациента о возможности появления такого артрита и методах его лечения (ледяные аппликации и применение нестероидных противовоспалительных препаратов в течение нескольких дней).

Появление множественных кальцинатов в периартикулярных тканях (гидроксиапатитная артропатия) может регистрироваться в около-суставных тканях после локального введения

ГКС [5]. Они развиваются, как правило, поздно — в интервале от 2 мес до 2 лет после инъекций стероидов. Клиническая симптоматика гидроксиапатитной артропатии чаще носит невыраженный характер. Выявляются кальцинаты в периартикулярных тканях случайно при очередном рентгенологическом исследовании. Наиболее часто они возникают после введения препаратов триамцинолона. Возникновение кальцинатов связывают с экстракапсульным рефлюксом стероида из-за чрезмерного давления на вводимый локально стероид.

**Кожные и подкожные атрофии** встречаются в 1% случаев и, как правило, возникают при периартикулярных инъекциях ГКС. Такие локальные введения ГКС чаще носят поверхностный характер, а применяемый ГКС представляет собой производное фтора (дексаметазон и триамцинолон). Клинически они проявляются зонами депигментации кожи и атрофией нижележащих тканей. Наиболее частыми регионами инъекции являются области кисти при туннельных синдромах и локтя при эпикондилитах. Такое осложнение может как оставить следы, так и полностью исчезнуть в течение нескольких лет. В любом случае при уже возникшем осложнении повторные введения ГКС в этой области нецелесообразны.

Одним из редких осложнений (<1%) локальной терапии ГКС считаются **спонтанные разрывы сухожилий** [6]. Встречаются они у двух категорий пациентов: чаще в возрасте после 50 лет и/или при хронических артритах. Необходимо учитывать, что возникновение разрывов сухожилий происходит при введении стероида длительного действия прямо в сухожилие. Поэтому при патологии сухожилий важно соблюдать два правила: а) любая инъекция ГКС должна проводиться без сопротивления; б) выбирать следует такой ГКС, продолжительность действия которого не превышает 6—10 сут.

**Остеонекрозы** головок бедренной и плечевой кости также могут быть связаны с в/с, особенно повторным, введением ГКС [7]. Зарегистрирован случай деструкции головки бедренной кости после введения ГКС у женщины в возрасте 50 лет [8].

Существование **стероидной артропатии**, имеющей сходство с нейропатической артропатией Шарко, вызывает сомнение, тем не менее в научных публикациях упоминается

несколько случаев развития такой артропатии [9], например при введении стероида в плечевой сустав [10].

Нельзя не коснуться ставшего сегодня актуальным вопроса **хондротоксичности ГКС** при остеоартрозе (ОА). Результаты клинических и эпидемиологических исследований доказали присутствие воспаления в коленных суставах при ОА, которое ассоциировалось с прогрессированием дегенерации суставного хряща [11—14]. Применение инъекций ГКС при ОА базировалось на гипотезе, что их инъекции могут подавлять воспаление и тем самым замедлять катаболические эффекты воспаления в суставе. Это подтвердилось моделируемыми исследованиями на животных [15, 16]. Проведение двух рандомизированных клинических исследований на эту тему закончилось с разными результатами. В одном из них не зарегистрировано отрицательного действия введенных в сустав ГКС на прогрессирование ОА, что связывают с оценкой динамики изменений хряща с помощью рентгенографии, не являющейся достаточно точным методом [17].

Т. McAlindon и соавт. сравнили группу пациентов, которым в коленные суставы вводился триамцинолона ацетат (ТА) в дозе 40 мг каждые 3 мес в течение 2 лет, с группой плацебо, пациентам которой выполнялись в/с инъекции 0,9% раствора натрия хлорида [18]. Через 2 года после лечения проводилась оценка состояния хрящевой ткани по данным МРТ, которая показала существенное уменьшение высоты суставного хряща приблизительно в 2 раза. Следует заметить, что исследование продемонстрировало отрицательную динамику только со стороны хрящевой ткани, в то время как персистирующее воспаление в виде синовита сохранялось, несмотря на введение ГКС. Потеря хряща, регистрируемая после введения ГКС пациентам с ОА, хоть и не приводила к ухудшению клинических показателей, однако степень ее выраженности ассоциировалась с более высокой долей пациентов, которым была впоследствии проведена артропластика [19].

Интересным представляется исследование с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), которые являются прямыми предшественниками хондроцитов и других тканей скелета [20]. Они играют важную противовоспалительную роль при хронических воспалительных

процессах в организме. Выделенные из адипозной ткани пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, МСК были подвержены воздействию четырех наиболее используемых для в/с введения ГКС: бетаметазона фосфата натрия и ацетата, МПА, ТА и дексаметазона фосфата натрия. Исследуемые ГКС проявили дозозависимый, выраженный и дифференцированный эффект, подавляя врожденную регенеративную способность МСК. Бетаметазон оказался самым токсичным средством, а наиболее щадящим действием по сравнению с другими препаратами ГКС обладал дексаметазон.

Приведенные результаты исследований свидетельствуют о существовании потенциальной возможности нежелательного (и к тому же долгосрочного) воздействия на суставной хрящ вводимых в сустав ГКС.

Из **системных нежелательных реакций** чаще других могут диагностироваться *транзиторная артериальная гипертензия и тахикардия*. *Гиперемия лица* может возникать в 1—12% случаев. Все эти реакции проходят через несколько дней [21]. *Транзиторная гипергликемия* может наблюдаться в течение нескольких дней после в/с введения ГКС. Некоторые авторы не отметили колебаний концентрации глюкозы даже в крови пациентов с сахарным диабетом при введении 35 мг МПА субacroмиально [22].

Наиболее серьезные осложнения, вызванные системным действием инфильтрируемых локально ГКС, связаны в основном с *нарушением функционирования системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников*. Так, у пациентов с ревматоидным артритом и ювенильным артритом регистрировалось снижение концентрации кортизола в крови в течение 48 ч после инъекции, а ее восстановление занимало от 1 до 4 нед, иногда и дольше, что зависело от дозы, типа ГКС и количества инфильтрируемых суставов. Менее выраженными эти явления были при использовании МПА с нормализацией функционирования оси в срок от 1 до 2 нед [23]. Описан даже острый адреналовый криз после однократного введения ГКС с характерной клиникой, подтверждаемый резким снижением концентрации кортизола в крови и коротким Synacthen-тестом [24]. Подчеркнем, что именно это осложнение диктует необходимость определенных временных интервалов при повторных в/с введениях ГКС.



Из других системных эффектов у 2,2% подростков с ювенильным артритом после в/с введения триамцинолона гексацетонида (ТГ) развилась бессонница, также отмечались акнеформные высыпания [25]. Описан случай *анафилактического шока* после в/с введения МПА [26].

Интересными представляются также данные о связи между введением ГКС в суставы или структуры позвоночника и появлением *маточных кровотечений* у 17% женщин в постменопаузу (7% в контроле), тогда как у женщин в пременопаузу разница с контрольной группой не определялась [27].

Результаты ретроспективного исследования, которое провели Т. Sytsma и соавт., указали на то, что инъекции ГКС в суставы могут *снижать эффективность противогриппозных вакцин* [28]. У тех пациентов, кто вакцинировался непосредственно перед сезоном гриппа или в период сезона, введение ГКС в крупный сустав повышало относительный риск заболеть гриппом более чем в 1,5 раза. Наибольшему риску при этом подвергались женщины в возрасте до 65 лет.

Все приведенные осложнения и/или нежелательные реакции необходимо прогнозировать при планировании любой инъекции ГКС и обязательно оценивать соотношение пользы и риска у конкретного пациента. К наиболее частым из осложнений при локальных инъекциях ГКС относятся:

- **локальные:** инфекция сустава; микрокристаллический артрит (кристаллы ГКС); остеонекроз; кальцификаты гидроксиапатита; разрывы сухожилий; атрофия кожная, подкожная и мышечная; хондротоксичность; стероидная артропатия;

- **системные:** гиперкортицизм; транзиторная гипергликемия; транзиторная гипертензия; маточные кровотечения; снижение эффективности вакцинации; анафилактические реакции.

Возникновение как локальных, так и системных осложнений связано с несоблюдением подходов и принципов при проведении данного вида лечения. Рассмотрим некоторые случаи нерационального, или ошибочного подхода при их выполнении, касающиеся именно профессиональной стороны вопроса.

**1. Введение ГКС проводится без уточнения диагноза и необходимого обследования, то есть без учета показаний.** Анализ выполненных локально инъекций показал, что 30%

инъекций в коленный сустав, осуществляемых на так называемом сухом суставе, некорректны и соответственно неэффективны [29]! При их проведении не учитывались показания, а это напрямую связано с эффективностью проводимых манипуляций.

Показаниями для проведения локальных инъекций ГКС, цель которой уменьшить боль, снизить воспаление и улучшить подвижность, являются:

- **патология суставов:** хронические артриты: ревматоидный артрит; псориатический артрит, спондилартриты; микрокристаллические артриты; синовит при артрозе; ретрактивный капсулит плечевого сустава; постинфекционные артриты;

- **периартикулярная патология:** тендинопатии и теносиновиты; бурситы; синовиальные кисты; болезнь Дюпюитрена; туннельные синдромы; триггерные точки;

- **патология позвоночника:** люмбагия и люмбоишиалгия (патология диска); узкий люмбальный канал; артроз задних интерапофизарных суставов.

Показания к проведению такой терапии должны быть в первую очередь оценены врачом, имеющим опыт и знания в этой области [2, 30]. Это предполагает, что врач может квалифицированно диагностировать и дифференцировать заболевания костно-мышечной системы, прогнозировать эффект от проводимой инъекции ГКС и главное — оценить возможные риски. Только с этих позиций можно четко объяснить пациенту необходимость и/или целесообразность планируемой манипуляции.

**2. Не учитываются сопутствующие заболевания и состояния, увеличивающие риск развития осложнений, а значит, противопоказания недооцениваются.** Противопоказанием к проведению локальной терапии ГКС является наличие следующих заболеваний и состояний:

- **абсолютные:** бактериальный артрит, локальное повреждение кожи, активная инфекция любой локализации, переломы, остеонекроз, протезный материал, планируемая артропластика (менее 12 мес), аллергия;

- **относительные:** нарушения коагуляции, неконтролируемый сахарный диабет, гастродуоденальные язвы, сустав нестабильный или плохо доступный, околосуставной остеопороз, неэффективность предыдущей инъекции,

тендинопатии ахиллова и сухожилия надколенника, иммуносупрессия любого генеза.

Наиболее серьезным абсолютным противопоказанием для введения ГКС интраартикулярно считается перенесенный или имеющийся бактериальный артрит. Во избежание септического артрита, связанного с прямой угрозой жизни, обязателен осмотр места инъекции для поиска повреждения или поражения кожи, что может привести к инокуляции внутрь сустава инфекционного агента. Более того, введение ГКС в сустав может спровоцировать гематогенную диссеминацию вне места инъекции. При возникновении таких патологических состояний выполнение данной процедуры нецелесообразно. Особенно следует взвешивать риски развития септического артрита у пациентов при сахарном диабете, при наличии хронической инфекции любой этиологии, а также при другой сопутствующей патологии, являющейся фактором риска развития бактериальной инфекции.

В случае остеонекроза или перелома кости применение ГКС способно замедлить механизмы репарации костной ткани. Кроме того, обезболивающий эффект в результате инъекции ГКС может привести к перегрузке пораженного сустава и, как следствие, к усугублению имеющихся повреждений.

Исследования показали прямую связь между инъекцией ГКС при коксартрозе перед протезированием и повышением риска инфицирования в постоперационный период [31, 32]. При этом повышенный риск инфекции не зависел от сроков инъекций: 3, 3—6 и 6—12 мес перед операцией [33].

Если говорить об относительных противопоказаниях к локальному введению ГКС, все зависит от лечащего врача и его способности оценить соотношение риска и пользы для каждого отдельного случая.

**3. Не проводится элементарное исследование СЖ при ее аспирации.** Инфильтрации суставов служат не только лечебным, но и диагностическим целям. Это неотъемлемая часть обследования пациентов с патологией суставов. Аспирация СЖ должна осуществляться перед инъекцией ГКС всегда, когда существует хоть малейшее подозрение на развитие инфекции в суставе. Кроме этого, удаление избыточного количества СЖ приводит к уменьшению боли и повышает эффективность вводимого стероида вследствие уменьшения его

разведения в СЖ. Более того, аспирация СЖ перед введением ГКС указывает на правильное положение иглы в суставе, что является положительным фактором при проведении манипуляции.

Если при заборе макроскопическая характеристика СЖ вызывает сомнения, то лучше отказаться от введения ГКС и подождать результатов исследования. К сожалению, в практической деятельности на амбулаторном этапе оно проводится крайне редко, даже при неоднократных пункциях суставов с удалением СЖ анализ ее на цитоз осуществляют ревматологи, а ведь при впервые возникшем синовите требуется обязательное и первоочередное исключение его инфекционной природы [34]. Даже при подтвержденном диагнозе ревматоидного артрита, подагры или другой хронической патологии суставов нельзя исключить сопутствующую инфекцию. Анализ аспирированной СЖ помогает в дифференциальном диагнозе и является золотым стандартом диагностики микрокристаллических и бактериальных артритов. При наличии невоспалительного характера СЖ при остро возникшем локальном воспалении области сустава в дифференциальной диагностике можно предполагать патологию периартикулярных структур (бурситы), костной ткани сустава (перелом, остеонекроз, остеомиелит) либо подкожное воспаление (узловатая эритема) и т. д. Анализ СЖ позволяет также уточнить степень суставного воспаления, что помогает в коррекции лечения.

P. S. McCabe и соавт. изучили уровень лейкоцитов в 1 мл СЖ (100 и менее; 101—250; 251—1000) при ОА коленных суставов и пришли к выводу, что он зависит от структурных изменений и ответа на лечение до введения МПА [35]. Пациенты, у которых до лечения был высокий уровень лейкоцитов, после инъекции МПА отмечали более существенное снижение болевого синдрома. Кроме того, если на МРТ регистрировались синовиты, то после введения МПА отмечено уменьшение их размеров. Таким образом, уровень лейкоцитов в СЖ (даже нормальный) может быть биомаркером, предсказывающим ответ на введение ГКС. Только цитоз СЖ позволяет с большой уверенностью предположить диагноз до получения результатов исследования культуры в совокупности с другими клинико-инструментальными данными и/или продолжить диагностический поиск,

назначить рациональное лечение, что может сократить сроки лечения и, возможно, исключить госпитализацию.

**4. Не соблюдается режим дозирования вводимых локально ГКС.** Нередки случаи, когда врачи вводят ГКС в дозах, в 2—5 раз превышающих рекомендуемые для данной локализации скелета. Некоторые врачи преследуют цель купировать боль любыми средствами, но забывают о долгосрочном результате и безопасности. В то же время эксперты утверждают, что малые интермиттирующие дозы несут малый риск серьезных побочных реакций. Результат, полученный при введении меньших доз ГКС, может оказаться идентичным введению больших доз. Например, при сравнении двух дозировок ТА 40 и 80 мг для лечения артрита коленных суставов введение 80 мг не приводило к более существенному улучшению показателей воспаления [36]. При поражении вращательной манжетки плеча улучшение после введения ТА субакромиально не пролонгировалось и не потенцировалось повторной инъекцией через 21 день [37]. Есть данные, свидетельствующие о пользе того, что при данной патологии 20 мг ТА являются оптимальной дозой [38]. Наблюдения подтверждают, что именно высокие дозы ГКС вызывают такие долгосрочные осложнения, как асептический некроз.

**5. Не соблюдаются интервалы между локальными инъекциями ГКС.** Наблюдения показывают, что врачи нередко выполняют инъекции длительно действующих ГКС ежедневно, через 1, 2 или 5 дней. Инfiltrации ГКС в суставы лучше проводить с интервалом в 4—6 нед между введениями. Это позволит предотвратить негативное воздействие на ось гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников [39]. Кроме того, как было замечено выше, повторные введения ГКС могут ускорить повреждение суставного хряща и течение ОА, а также привести к механическому повреждению структур сухожилий. В связи с этим не рекомендуется выполнять более 3 введений ГКС в один и тот же сустав или инfiltrировать сухожилия в течение 1 календарного года [2, 30, 33, 40]. Эксперты также считают, что в течение 1 мес вводить ГКС можно не более чем в 3 сустава.

**6. Не учитывается неэффективность предыдущих инъекций ГКС.** Участились случаи проведения третьей инъекции при отсутствии результата после первой и второй. Поскольку

инъекция ГКС является в то же время и диагностической процедурой, отсутствие результата должно заставить врача еще раз проверить правильность диагноза, провести дополнительные обследования, проконсультироваться со специалистами.

Эффективность инъекций ГКС хорошо изучена при лечении хронических артритов, таких как ревматоидный артрит, где она составляет 90% [9]. При ОА эта тема представляется наиболее дискуссионной. Проведено 40 рандомизированных клинических исследований, посвященных в/с введению ГКС при гонартрозе [41]. Это позволило сделать вывод о том, что в/с инъекции ГКС уменьшают боль на короткий период [42]. Например, в/с введение ГКС пациентам с ОА коленных суставов уменьшало боль на период до 4—6 нед; у пациентов с ОА тазобедренных суставов эффект длился более 3 мес [43].

Несколько исследований посвящены изучению факторов, ассоциированных с эффективностью в/с введения ГКС при ОА. J. Calvet предложил для прогнозирования эффекта локального введения ГКС через 1 год использовать такие признаки ОА коленных суставов, как боль и синовит [44]. В его исследовании индекс Lequesne и процент жира тела независимо ассоциировались с параметрами боли, а индекс Lequesne и гипертрофия синовио — с синовитом. Исследования показали, что ожирение и рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Kellgren — Lawrence влияли на эффективность лечения [45]. Введение ГКС интраартикулярно снижало показатели боли и улучшало функцию суставов при ОА I—II стадии, в то же время отсутствие эффекта наблюдалось у пациентов с III—IV стадией и/или при ожирении. Что касается ОА тазобедренных суставов, то ни вес, ни пол, ни рентгенологическая стадия артроза не предсказывали положительный результат инъекций ГКС в полость сустава [46]. Таким образом, данные исследования указывают на то, что введение ГКС пациентам с выраженными артрозными изменениями в коленных суставах и/или при ожирении нецелесообразно.

При сравнительном анализе введения в коленный сустав триамцинолона гексацетонида и МПА эффективность обеих была сравнима в отношении оценки боли и функции сустава после 24 нед [47].

Если ГКС при введении их в коленный сустав уменьшали боль на короткий период, то гиалуроновая кислота улучшала этот показатель на более длительный период (от 8 нед до 6 мес и более) [48]. Что касается оценки функции сустава, то для обоих лекарственных средств оно не различалось. При сравнении эффективности в/с введения ТА 80 мг и Hylan G-F 20 в коленный сустав на 12-й и 26-й неделе последний был эффективнее как в оценке боли и функции, так и качества жизни [49]. По результатам исследования коллег из БГМУ, локальное введение препарата гиалуроновой кислоты гиалартена при патологии вращательной манжеты оказалось более эффективным при долгосрочной оценке по сравнению с локальным применением ГКС [50].

Из новинок следует отметить одобрение Food and Drug Administration применения в практике первой extended-release, или медленно высвобождающейся, инъекционной суспензии ТА с брендовым названием Zilretta, изготавливаемой с помощью микросферных технологий. Опубликованные результаты третьей фазы исследования показали 50%-е снижение боли с 1-й до 12-й недели с максимальным периодом эффекта до 18 нед [51]. Кроме влияния на боль, Zilretta также улучшала мобильность сустава. Предназначенная только для введения интраартикулярно, показана пациентам с ОА коленных суставов в тех ситуациях, когда проведение хирургического лечения невозможно по разным причинам.

Кроме заболеваний суставов, показаниями к применению локальных инъекций ГКС является многочисленная периартикулярная патология. При поражении вращательной манжетки плеча в/с введение ТА субакромиально значительно снижало параметры боли и улучшало функцию сустава до 3 мес [52]. Введение 40 мг триамцинолона гексацетонида при адгезивном капсулите плечевого сустава значительно повышало эффективность лечения по сравнению только с одной физиотерапией при оценке через 1 год [53]. При сравнении интраартикулярного и субакромиального введения ГКС результат не различался [54]. Сравнение субакромиального введения 7 мг бетаметазона и 8 мг лорноксикама показало, что лорноксикам быстро нормализует функцию сустава, однако эффект бетаметазона оказался выше в отношении всех параметров [55]. Метаанализ использования инъекций

ГКС при других тендинопатиях показал хороший краткосрочный результат [56]. Описывается эффективность инъекций ГКС при трохантерном бурсите, при бурсите *pes anserinus*, латеральном эпикондилите локтевого сустава, карпальном канале. При тендинопатии de Quervain одна инъекция ГКС у 82% пациентов способствует полному исчезновению симптомов в течение 6 нед, а у 50% пациентов — в течение года [57].

Итак, успех манипуляции зависит от трех заданных себе вопросов.

- Что инфильтрируем? Это указывает на знание диагноза, оценку показаний, противопоказаний и рисков.

- Что вводим? Это предполагает не только выбор наиболее оптимального лекарственного средства, но и знание механизмов действия ГКС, их эффектов и осложнений, прогноза краткосрочной и долгосрочной эффективности.

- Как выполняем? Это предполагает корректное выполнение самой манипуляции.

Ниже приведем некоторые практические выводы.

- Строгая асептика обязательна. До использования местного дезинфекционного средства обычно выбирается место инъекции. Тщательный выбор места укола с осмотром поверхностных и глубоких анатомических структур представляется наиболее важным. Некоторые авторы считают, что использование стерильных перчаток и масок необязательно. Просто следуют двум правилам: не разговаривать во время манипуляции — принцип *no talk*, а после дезинфекции места укола иглы не дотрагиваться до кожи — принцип *no touch*.

- Владение методикой инъекций — самый важный аспект. Некоторые показания, особенно патология позвоночника и некоторые суставы (тазобедренный, локтевой, голеностопный, мелкие суставы кистей и стоп), являются прерогативой специалистов.

- Инфильтрация должна выполняться легко, без сопротивления, что позволяет избежать рефлюкса стероида и развития периартикулярных кальцинатов.

- Поскольку сама инъекция травматична и может приводить к местному отеку, первые 2 ч после введения ГКС боль обычно исчезает под действием анестетика, но затем сменяется усилением боли и часто более выраженной, чем перед манипуляцией. Обычно такое

усиление боли максимально длится 2 дня. Применение местно компрессов со льдом способствует уменьшению воспаления.

- После введения стероида движению в нем помогают диффузии препарата в полости сустава. Некоторые эксперты считают, что следует предусмотреть покой для сустава в течение 24—48 ч после инъекции, так это улучшает ее лечебный эффект. В то же время иммобилизация на 48 ч после инъекции ГКС не приводила к улучшению со стороны параметров боли и функции локтевого сустава [58]. Предполагается, что это связано с типом сустава: для коленного сустава как несущего нагрузку тела такой подход целесообразен.

- Всегда ли требуется ультразвуковая визуализация при выполнении инъекций ГКС в суставы? Выполнение ГКС инъекций с помощью такой визуализации улучшает исходы, эффективность процедуры [59]. W. Sibbitt и соавт. в рандомизированном исследовании продемонстрировали, что введение ГКС под ультразвуковым контролем уменьшало боль не только при проведении процедуры, но и боли основной патологии при оценке ее через 2 нед, по сравнению с группой контроля [60]. Такой контроль позволяет добиться 100%-й точности при пункции через верхнелатеральный доступ коленного сустава [61]. В то же время у пациентов с impingement syndrome он не влиял на исходы введения ГКС субакромиально [62].

Хочется надеяться, что, прочитав данную статью, врачи, выполняющие инъекции ГКС в/с, будут педантичнее относиться к выполнению этой процедуры. В действительности, локальные инъекции ГКС являются важной и неотъемлемой частью лечения патологии костно-мышечной системы. Тем не менее их эффективность и безопасность зависят не только от умелой техники выполнения манипуляции, но и от корректности диагноза и, следовательно, от четких показаний, правильной оценки соотношения пользы и риска, особенно долгосрочного. Все это определяет успех процедуры и минимизирует осложнения и/или нежелательные реакции.

#### Контактная информация:

Михневич Элеонора Анатольевна — к. м. н., доцент 1-й кафедры внутренних болезней. Medical Doctor Женевского Университета. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 447311660

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hollander J. L., Brown E. M., Jessar R. A., Brown C. Y. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA*. 1951; 147(17): 1629—35.
2. Courtney P., Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2009; 23(2): 161—92.
3. Shemesh S., Heller S., Salai M., Velkes S. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13(12): 757—60.
4. White D., Munroe S. Clinical image: crystal arthritis induced by intraarticular corticosteroid. *Arthrit. Rheum.* 2011; 63(8): 2539—44.
5. Gerster J. C., Fallet G. H. Periarticular hand hydroxyapatite deposition after corticosteroid injection. *J. Rheumatol.* 1987; 14(6): 1156—9.
6. Bhatia M., Singh B., Nicolaou N., Ravikumar K. J. Correlation between rotator cuff tears and repeated subacromial steroid injections: a case-control study. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2009; 91(5): 414—6.
7. Laroche M., Arlet J., Mazieres B. Osteonecrosis of the femoral and humeral heads after intraarticular corticosteroid injections. *J. Rheumatol.* 1990; 17(4): 549—51.
8. Yamamoto T., Schneider R., Iwamoto Y., Bullough P. G. Rapid destruction of the femoral head after a single intraarticular injection of corticosteroid into the hip joint. *J. Rheumatol.* 2006; 33(8): 1701—4.
9. Gray R. G., Terenbaum J., Gottlieb N. L. Local corticosteroid injection treatment in rheumatic disorders. *Semin. Arthrit. Rheum.* 1981; 10(4): 231—54.
10. Parikh J. R., Houpt J. B., Jacobs S. et al. Charcot's arthropathy of the shoulder following intraarticular corticosteroid injections. *J. Rheumatol.* 1993; 20(5): 885—7.
11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis). *Osteoarthrit. Cartil.* 2013; 21(1): 16—21.
12. Hill C., Hunter D., Niu J. et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66(12): 1599—603.
13. Roemer F., Guermazi A., Felson D. et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(10): 1804—9.
14. Juni P., Hari R., Rutjes A. et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD005328.
15. Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol. Rev.* 2016; 96(2): 409—47.
16. Larsson E., Erlandsson H., Larsson A. et al. Corticosteroid treatment of experimental arthritis retards cartilage destruction as determined by histology and serum COMP. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(4): 428—34.
17. Raynauld J., Buckland-Wright C., Ward R. et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthrit. Rheum.* 2003; 48(2): 370—7.
18. McAlindon T., LaValley M., Harvey W. et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage

- volume and pain in patients with knee osteoarthritis. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317(19): 1967—75.
19. Eckstein F., Boudreau R., Wang Z. et al. Trajectory of cartilage loss within 4 years of knee replacement—a nested case-control study from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthrit. Cartil.* 2014; 22(10): 1542—9.
20. Wyles C., Houdek M., Wyles S. Differential cytotoxicity of corticosteroids on human mesenchymal stem cells. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015; 473(3): 1155—64.
21. Habib G. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin. Rheumatol.* 2009; 28(7): 749—56.
22. Habib G., Abu-Ahmad R. Lack of effect of corticosteroid injection at the shoulder joint on blood glucose levels in diabetic patients. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26(4): 566—8.
23. Mader R., Lavi I., Luboshitzky R. Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthrit. Rheum.* 2005; 52(3): 924—8.
24. Wicki J., Droz M., Cirafici L. et al. Acute adrenal crisis in a patient treated with intraarticular steroid therapy. *J. Rheumatol.* 2000; 27(92): 510—11.
25. Goldzweig O., Carrasco R., Hashkes P. et al. Systemic adverse events following intraarticular corticosteroid injections for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: two patients with dermatologic adverse events and review of the literature. *Semin. Arthrit. Rheum.* 2013; 43(1): 71—6.
26. Mace S., Vadas P., Pruzanski W. Anaphylactic shock induced by intraarticular injection of methylprednisolone acetate. *J. Rheumatol.* 1997; 24(6): 1191—4.
27. Suh-Burgmann E., Liu J. Prospective case-control study of abnormal bleeding after outpatient corticosteroid injection. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2016; 23: 1238—43.
28. Sytsma T., Greenlund L., Greenlund L. Joint corticosteroid injection associated with increased influenza risk. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2018; 2(2): 194—8.
29. Chapelle T. Intra-articular injections. *Rev. Med. Brux.* 2015; 36(4): 281—7.
30. Chiodo C., Logan C., Blauwet C. Aspiration and injection techniques of the lower extremity. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2018; 26(15): e313—20.
31. Ravi B., Escott B., Wasserstein D. et al. Intra-articular hip injection and early revision surgery following total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *Arthrit. Rheumatol.* 2015; 67(1): 162—8.
32. Lai W., Arshi A., Wang D. et al. Efficacy of intraarticular corticosteroid hip injections for osteoarthritis and subsequent surgery. *Skeletal Radiol.* 2018; 47(12): 1635—40.
33. Schairer W., Nwachukwu B., Mayman D. et al. Preoperative hip injections increase the rate of periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2016; 31(9): 166—9.
34. Genes N., Chisolm-Straker M. Monoarticular arthritis update: Current evidence for diagnosis and treatment in the emergency department. *Emerg. Med. Pract.* 2012; 14(5): 1—19; quiz 19-20.
35. McCabe P., Parkes M., Maricar N. et al. Brief report: synovial fluid white blood cell count in knee osteoarthritis: association with structural findings and treatment response. *Arthrit. Rheum.* 2017; 69: 103—7.
36. Gialanella B., Prometti P. Effects of corticosteroids injection in rotator cuff tears. *Pain Med.* 2011; 12(10): 1559—65.
37. Popma J., Snel F., Haagsma C. et al. Comparison of 2 dosages of intraarticular triamcinolone for the treatment of knee arthritis: results of a 12-week randomized controlled clinical trial. *J. Rheumatol.* 2015; 42(10): 1865—8.
38. Sharma S., Bxrhheim A., Moe-Nilssen R. et al. Adhesive capsulitis of the shoulder, treatment with corticosteroid, corticosteroid with distension or treatment-as-usual; a randomised controlled trial in primary care. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016; 26(17): 356—61.
39. Godwin M., Dawes M. Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. *Can. Fam. Physician.* 2004; 50: 241—8.
40. Siry B. The intraarticular and local administration of glucocorticosteroid preparations. *Orv. Hetil.* 2009; 150(6): 251—60.
41. Juni P., Hari R., Rutjes A. W. et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD005328.
42. Hermann W., Lambova S., Muller-Ladner U. Current treatment options for osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2018; 14(2): 108—16.
43. Lambert R. G., Hutchings E. J., Grace M. G. et al. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthrit. Rheum.* 2007; 56(7): 2278—87.
44. Calvet J., Orellana C., Galisteo C. et al. Clinical and ultrasonographic features associated to response to intraarticular corticosteroid injection. A one year follow up prospective cohort study in knee osteoarthritis patient with joint effusion. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0191342.
45. Matzkin E., Carry E., Kong Q. et al. Efficacy and treatment response of intra-articular corticosteroid injections in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2017; 25(10): 703—14.
46. Lai W., Arshi A., Wang D. Efficacy of intraarticular corticosteroid hip injections for osteoarthritis and subsequent surgery. *Skeletal Radiol.* 2018; 47(12): 1655—40.
47. Lomonte A., de Morais M., de Carvalho L. et al. Efficacy of triamcinolone hexacetonide versus methylprednisolone acetate intraarticular injections in knee osteoarthritis: a randomized, double-blinded, 24-week study. *J. Rheumatol.* 2015; 42(9): 1677—84.
48. He W., Kuang M., Zhao J. et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2017; 39: 95—103.
49. Razzaque A., Islam N., Devnath N. et al. Comparison of intraarticular hylan g-f 20 with triamcinolone acetonide. a real life study in a developing country. *Curr. Orthop. Pract.* 2018; 29(4): 329—36.
50. Савчук А., Даниленко О., Макаревич Е. и др. Отдаленные результаты консервативного лечения дегенеративных повреждений ротаторно-бицепитального комплекса препаратами низкомолекулярного гиалуроната натрия. *Медицинский журнал.* 2019; 1(67): 93—6. [Savchuk A., Daniilenko O., Makarevich E. i dr. Long-term results of conservative treatment of degenerative injuries of the rotator-bicipital complex with low-molecular-weight sodium hyaluronate preparations. *Med. Zhurnal.* 2019; 1(67): 93—6. (in Russian)]
51. Conaghan P., Hunter D., Cohen S. et al. Effects of a single intra-articular injection of a microsphere formulation of triamcinolone acetonide on knee osteoarthritis pain:

a double-blinded, randomized, placebo-controlled, multinational study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2018; 100(8): 666—77.

52. Gialanella B., Prometti P. Effects of corticosteroids injection in rotator cuff tears. *Pain Med.* 2011; 12(10): 1655—65.

53. Carette S., Moffet H., Tardif J. et al. Intraarticular corticosteroids, supervised physiotherapy, or a combination of the two in the treatment of adhesive capsulitis of the shoulder: a placebo-controlled trial. *Arthrit. Rheum.* 2003; 48(3): 829—38.

54. Goyal T., Singh A., Negi P., Kharkwal B. Comparative functional outcomes of patients with adhesive capsulitis receiving intra-articular versus sub-acromial steroid injections: case-control study. *Musculoskelet Surg.* 2019; 103(1): 31—5.

55. Aksakal M., Ermutlu C., Ozkaya G. et al. Lornoxicam injection is inferior to betamethasone in the treatment of subacromial impingement syndrome: A prospective randomized study of functional outcomes. *Orthopedic.* 2017; 46(2): 179—85.

56. Coombes B. K., Bisset L., Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010; 376(9754): 1751—67.

57. Earp B. E., Han C. H., Floyd W. E. et al. De quervain tendinopathy: survivorship and prognostic indicators of

recurrence following a single corticosteroid injection. *J. Hand Surg. Am.* 2015; 40(6): 1161—5.

58. Wietoft T., Forsberg C. Importance of immobilization after intraarticular glucocorticoid treatment for elbow synovitis: a randomized controlled study. *Arthrit. Care Res.* 2010; 62(5): 735—7.

59. Cunnington J., Marshall N., Hide G. et al. A randomized, double-blind, controlled study of ultrasound-guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthrit. Rheum.* 2010; 62(7): 1862—9.

60. Sibbitt W. L., Band P. A., Chavez-Chiang N. R. et al. A randomized controlled trial of the cost-effectiveness of ultrasound-guided intraarticular injection of inflammatory arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38(2): 252—63.

61. Curtiss H. M., Finnoff J. T., Peck E. et al. Accuracy of ultrasound-guided and palpation-guided knee injections by an experienced and less-experienced injector using a superolateral approach: a cadaveric study. *PMR.* 2011; 3(6): 507—15.

62. Cole B., Peters K., Hackett L. et al. Ultrasound-guided versus blind subacromial corticosteroid injections for subacromial impingement syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Am. J. Sports Med.* 2016; 44(3): 702—7.

Поступила 17.04.2019.

Принята к печати 25.10.2019.

## Читайте в следующих номерах:

### Клиническая медицина

- ✓ Д. А. Давыдов и соавт. Прогностическое значение экспрессии  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

### Лекции и обзоры

- ✓ А. И. Довнар, Р. И. Довнар Пластика костей черепа: история, современные аспекты и перспективы

### Обмен опытом

- ✓ В. Ю. Земко и соавт. Опыт ингаляционного применения антибактериальных лекарственных средств у пациентов с тяжелыми пневмониями

### В помощь практическому врачу

- ✓ О. М. Жерко Ультразвуковая диагностика повреждения почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

### Сокровища медицинской мысли

- ✓ С. П. Федоров Хирургия на распутьи

### История медицины

- ✓ Ю. К. Абаев Профессор С. П. Федоров и его статья «Хирургия на распутьи»



<sup>1</sup>В. В. ПОНОМАРЕВ, <sup>1</sup>А. В. БОЙКО, <sup>1</sup>М. М. ЗАФРАНСКАЯ, <sup>1</sup>Д. Б. НИЖЕГОРОВОДА,  
<sup>1</sup>Н. Е. АЛЕЙНИКОВА, <sup>1</sup>В. А. ЧИЖИК, <sup>2</sup>Р. П. ШМАРЛОВСКИЙ, <sup>2</sup>А. Е. БАРАНОВСКИЙ, <sup>2</sup>С. С. ЖУКОВСКАЯ

## ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,  
5-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить ближайшие результаты введения мезенхимальных стволовых клеток и их влияние на моторные симптомы у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Материал и методы.** Выполнена трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток двум пациентам с болезнью Паркинсона. Путь введения — интраназальный. Неврологический осмотр пациентов в динамике проводили в утреннее время после 12(24)-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов, затем через 1 ч после их приема. Выраженность моторных симптомов объективизировали с помощью III раздела унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений — Unified Parkinson's disease rating scale.

**Результаты.** За период наблюдения выявляется положительная динамика по общему баллу III части шкалы UPDRS.

**Заключение.** Лечение пациентов с болезнью Паркинсона с использованием мезенхимальных стволовых клеток — перспективный метод воздействия на многие звенья патогенеза заболевания. В то же время это сложный и пока малоизученный процесс.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, мезенхимальные стволовые клетки, интраназальная трансплантация.

**Objective.** Assess the immediate effects of the mesenchymal stem cells injection on motor symptoms in patients with Parkinson's disease.

**Material and methods.** Autologous mesenchymal stem cells were transplanted to two patients with Parkinson's disease. The way of administration was intranasal. The patients neurological examinations in the dynamics were carried out in the morning after 12/24-hour breaks in taking anti-Parkinsonian drugs followed by those an hour after the drugs administrations. The motor symptoms intensity was assessed using section III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale of the International Society for Movement Disorders.

**Results.** A positive dynamics was detected in the overall score of the third part of the UPDRS scale during the observation period.

**Conclusion.** Treatment of patients with Parkinson's disease using mesenchymal stem cells is a perspective method to influence on a variety of the disease pathogenesis elements. At the same time, this is a complex process still studied insufficiently.

**Key words:** Parkinson's disease, mesenchymal stem cells, intranasal transplantation.

HEALTHCARE. 2020; 2: 64—70.

CELL THERAPY FIRST RESULTS PARKINSON'S DISEASE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

V. V. Ponomarev, A. V. Boyko, M. M. Zafranskaya, D. B. Nizhegorodova, N. E. Aleynikova, V. A. Chizhik, R. P. Shmarlovsky, A. E. Baranovsky, S. S. Zhukovskaya

Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к выраженным двигательным нарушениям, социально-бытовой дезадаптации и снижению качества жизни пациентов. Текущая стратегия лечения БП в настоящее время в основном симптоматическая и направлена на уменьшение двигательных и немоторных проявлений болезни. При этом долгосрочные последствия современной заместительной или симптоматической

медикаментозной терапии нередко приводят к моторным флуктуациям и лекарственным дискинезиям, не изменяя, к сожалению, течения БП [1, 2]. Эти обстоятельства обосновывают необходимость поиска новых стратегий терапии БП, направленной на замедление или остановку прогрессирования заболевания — терапии, изменяющей течение заболевания [3, 4]. Существующие к настоящему времени стратегии воздействия на БП условно можно разделить на следующие группы: 1) исследование зарегистрированных



лекарственных препаратов; 2) терапия генных нарушений; 3) использование дофаминергических трофических факторов; 4) воздействие на альфа-синкулеин; 5) клеточная терапия [4].

В настоящее время одним из наиболее перспективных способов терапии БП является направление, основанное на использовании клеточных технологий [5, 6]. Клеточная терапия БП впервые применена в 1979 г. [7]. За последнее время, благодаря развитию биотехнологии, клеточная терапия стремительно развивается как вариант лечения, в перспективе изменяющего течение БП.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях терапии БП применяют дофамин-секретирующие клетки различного происхождения, клетки фетального мезенцефалона, эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, стволовые клетки костного мозга (гемопозитические и мезенхимальные), стволовые клетки из прочих источников, генетически модифицированные клетки [8]. Среди них использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является одним из перспективных направлений клеточной терапии многих неврологических расстройств по следующим причинам:

- их легко получить из различных тканей [9];
- они способны самостоятельно мигрировать в зону повреждения при введении в организм человека любым путем [10];
- они секретируют различные биологические факторы [11];
- они могут дифференцироваться в нейронные фенотипы при надлежащих условиях [12];
- их применение не сопровождается этическими проблемами, такими как использование эмбриональных или фетальных клеток.

В последние годы интерес к МСК в экспериментальных и клинических исследованиях значительно возрастает [13, 14]. Клинические испытания продемонстрировали возможность безопасной трансплантации аутологичных МСК при мозговом инсульте [15, 16], рассеянном склерозе [17], детском церебральном параличе [18], амиотрофическом боковом склерозе [19]. При БП получены данные о возможности введения МСК внутримозговым [20] и интратектальным [21], интратектальным, внутривенным путем. Эффективность МСК оценивали на моделях паркинсонизма у лабораторных животных [22, 23].

В конце 2018 г. нами завершен доклинический этап исследований в рамках выполнения НИОК(Т)Р по заданию 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» на базе научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО) и Института физиологии НАН Беларуси [24]. В ходе выполнения проекта установлены валидность экспериментальной модели синдрома паркинсонизма для оценки эффектов использования МСК, соответствие картины олиго-брадикинезии формирующимся патоанатомическим изменениям, возможность использования в клинической практике как интраназального, так и внутривенного и интратектального путей доставки клеток при синдроме паркинсонизма.

Цель исследования — оценить ближайшие результаты введения МСК и их влияние на моторные функции у пациентов с БП.

#### Материал и методы

В ноябре 2018 г. начат клинический этап данного исследования на базе 5-й городской клинической больницы г. Минска (5ГКБ), проведение которого было одобрено этическими комитетами БелМАПО и 5ГКБ. Клиническое обследование пациентов на этапе отбора включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, неврологический осмотр, нейровизуализацию (СКТ и/или МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл).

Уточняли возраст, в котором проявилась БП, ее продолжительность и тип течения, семейный анамнез по БП, наличие немоторных нарушений, хронические воспалительные заболевания, значимые стрессовые ситуации, работа с гербицидами в анамнезе. Выясняли длительность применения противопаркинсонических средств, схему назначения, их побочные эффекты, использование другой терапии. Диагноз БП устанавливали в соответствии с критериями Банка мозга Общества болезни Паркинсона Соединенного королевства (Великобритания) [25]. Клиническую стадию заболевания определяли в соответствии с модифицированной шкалой Хена — Яра [26], при которой моторные нарушения варьируются от 0 (нет признаков паркинсонизма) до 5.0 (не может передвигаться без

посторонней помощи, прикован к креслу или кровати). До проведения интраназальной трансплантации МСК (ТМСК) осуществляли повторный неврологический осмотр, а также осмотр оториноларинголога, повторно выполняли МРТ по стандартным программам.

При включении пациента в программу учитывали также отсутствие очаговых и выраженных атрофических изменений в головном мозге по данным нейровизуализации и добровольное подписание письменного информированного согласия.

Критерии исключения были следующие: психические нарушения — когнитивный дефицит, деменция (MMSE < 25), галлюцинации, расстройства поведения, выраженная депрессия; вторичный паркинсонизм или «паркинсонизм плюс»; тяжелые соматические или аутоиммунные заболевания; склонность к кровоточивости и/или сепсис в анамнезе; сопутствующие онкологические заболевания; наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса придаточных пазух носа и/или полости рта; алкоголизм, наркомания, уголовная ответственность в анамнезе пациента; положительный результат на ВИЧ, гепатит В (HBV), гепатит С (HCV), цитомегаловирус (ЦМВ), сифилис (VDRL); беременность и/или лактация.

Забор клеточного материала у пациентов с БП, которым впоследствии планировали провести трансплантацию МСК, осуществляли из средней части задней трети гребня подвздошной кости по стандартной методике.

Неврологический осмотр с оценкой моторных функций выполняли в утреннее время после 12(24)-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов (off-период), затем через 1 ч после их приема (on-период). Выраженность моторных симптомов БП объективизировали с помощью III раздела унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS, 2008) [27]. Подобную оценку повторно проводили на 8-е сутки после выполнения интраназальной ТМСК, а также через 1 мес после данной процедуры. Динамику вычисляли по разнице показателей на этих этапах лечения.

17 января 2019 г. на базе нейрохирургического отделения 5 ГКБ проведена первая ТМСК в Республике Беларусь пациенту с БП с ранним началом (пациент 1). Основываясь на данных литературы и собственном опыте, полученном в результате проведения исследований на

экспериментальных животных, нами был выбран трансназальный путь введения МСК [28]. После предварительной гигиены полости носа и носоглотки, подготовки слизистой носа турундами с раствором нафтизина внутрислизисто в область верхнего носового хода введено 5,5 мл клеточной суспензии в равных количествах с двух сторон. Контроль введения МСК осуществляли с помощью эндоскопической ассистенции (эндоскопическая стойка Karl Storz). Для премедикации использовали диазепам 2,0 мл внутримышечно, атропин 1 мг и фентанил 0,1 мг внутривенно. Анестезиологическое пособие осуществляли с помощью пропофола и эсмерона. Длительность анестезии составила 1 ч 45 мин. Непосредственная продолжительность введения стволовых клеток — 20 мин. Пластика мест инъекций МСК осуществлена пластиной «Тахокомб», после чего пациенту выполнили переднюю тампонаду носа с обеих сторон и наложили пращевидную повязку. Для профилактики возможных послеоперационных инфекционных осложнений назначен цефтриаксон 1,0 мл внутримышечно за 30 мин до процедуры и затем по 2,0 мл внутривенно ежедневно в течение 8 сут (по 24.01.2019).

29.01.2019, через 12 сут после интраназального введения МСК пациенту 1 дополнительно осуществили внутривенное введение аутологичных МСК ( $38,0 \cdot 10^6$  клеток на 20 мл стерильного физиологического раствора), что оказалось возможным благодаря достаточному росту клеточной культуры у этого пациента.

24.01.2019 выполнена трансплантация аутологичных МСК второму пациенту с БП с ранним началом (пациент 2). Ему введено  $6,1 \cdot 10^6$  клеток на 5 мл. Путь введения — интраназальный, внутрислизисто в область верхнего носового хода с двух сторон по описанной выше методике. Анестезиологическое пособие осуществляли с помощью дормикума, пропофола и фентанила. Длительность анестезии составила 1 ч 20 мин. Продолжительность введения МСК — 20 мин. Послеоперационная тактика была сходной с описанной выше для пациента 1.

### Результаты и обсуждение

На данный момент под наблюдением находятся оба пациента с БП после ТМСК. Их паспортные, эпидемиологические, клинические данные и результаты обследования приведены в табл. 1.

*Пациент 1* болен с 2011 г. (возраст начала БП — 22 года). Заболевание дебютировало с неловкости и дрожания в левой руке. Пациент неоднократно консультировался в различных медицинских центрах Беларуси, где были исключены заболевания из группы «паркинсонизм плюс», а также вторичный паркинсонизм. С течением времени имеющиеся симптомы усиливались, а в 2017 г. присоединилось дрожание и неловкость контралатеральной руки. Отмечает прогрессирование симптомов БП несмотря на максимальные дозы агонистов дофаминовых рецепторов. Наследственный анамнез по БП, не отягощен.

*Пациент 2* болен с 2014 г. (возраст начала БП — 30 лет). Заболевание дебютировало с неловкости и дрожания в левой руке. Пациент консультировался в различных медицинских центрах республики, где были исключены заболевания из группы «паркинсонизм плюс», а также вторичный паркинсонизм. Постепенно симптомы усиливались, в 2016 г. присоединились дрожание и неловкость правой руки. Кроме того, отмечает прогрессирование симптомов БП несмотря на комбинированную медикаментозную терапию. Наследственный анамнез по БП также не отягощен.

Таким образом, пациенты, подобранные для первого в Республике Беларусь использования МСК при лечении БП, страдали БП с ранним началом. Заболевание имело быстро прогрессирующее течение и за короткий срок привело к ограничению профессиональной деятельности. Пациенты отмечали значимый психологический дискомфорт, связанный с внешними проявлениями дрожания и брадикинезии. Стандартная терапия пациентов молодого возраста агонистами дофаминовых рецепторов и амантадинами себя истощала, и дальнейшая тактика могла включать либо добавление препаратов других групп, включая леводопу, либо нейрохирургическое лечение — стимуляцию глубоких структур головного мозга. При всей своей возможной первоначальной эффективности эти методы лечения являются симптоматическими и не влияют на патогенетический процесс, приведший к развитию и прогрессированию БП. Основываясь на вышеизложенном, считаем применение клеточной терапии у данных пациентов этически оправданным.

Динамика оценки некоторых позиций и общего балла по III части шкалы UPDRS до и после проведения МСК отражена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что за указанный период наблюдения выявлена положительная динамика

Таблица 1

## Характеристика пациентов до проведения ТМСК

Показатель	Пациент 1	Пациент 2
Возраст, лет	29	35
Пол	Мужской	Мужской
Образование	Среднее	Среднее
Диагноз	БП с ранним началом, ригидно-дрожательная форма	БП с ранним началом, ригидно-дрожательная форма
Стадия заболевания по шкале Хена — Яра	2	2
Немоторные проявления	Нет	Нет
Длительность заболевания, лет	7	5
Первые симптомы БП	Тремор левой руки	Тремор левой руки
Присоединение контралатеральной стороны	Через 4,5 года	Через 2 года
Семейные случаи БП	Нет	Нет
Хронические воспалительные заболевания	Отрицает	Отрицает
Работа с гербицидами	Отрицает	Отрицает
Значимые стрессовые ситуации	Отрицает	Длительный стресс за 4 года до начала заболевания
Получаемая терапия, мг/сут: мирапекс ПД мидантан	4,5 —	4,5 300
Результаты МРТ головного мозга	Очаговых изменений со стороны базальных ганглиев и других отделов головного мозга не выявлено	Очаговых изменений со стороны базальных ганглиев и других отделов головного мозга не выявлено

по общему баллу III раздела унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS, 2008) в off- и on-периодах, которая связана в большей степени с улучшением выполнения двигательных проб пациентами. Так, для обоих пациентов общий балл по истечению 1 мес после ТМСК снизился на 4 как для off-, так и для on-периода. При этом если сравнивать клинические показатели первой недели после ТМСК и период, начиная со 2-й недели до 1 мес после ТМСК, то значимая положительная динамика четко прослеживается только в первые 7—8 сут, второй промежуток можно условно охарактеризовать стабилизацией полученного за первую неделю результата. Интересно, что на 8-е сутки отмечено уменьшение ригидности в конечностях, однако через 1 мес этот показатель несколько повысился. Субъективно пациенты также отметили улучшение состояния, увеличение работоспособности. Дозировка медикаментозной терапии за это время не изменилась.

Серьезных осложнений, связанных с процедурой ТМСК, не отмечено. В первые дни после ТМСК у обоих пациентов наблюдались переходящая отечность лица, особенно выраженная в области носа, периорбитальной области и чувство сухости в носоглотке. У обоих пациентов при проведении ТМСК отмечались кратковременные носовые кровотечения.

Важно, что после дополнительного внутривенного введения аутологичных МСК 29.01.2019 пациент 1 не заметил изменения неврологического статуса, при этом инфузия клеточного материала сопровождалась чувством сухости слизистой оболочки носоглотки, как и при интраназальном введении.

Проанализируем полученные результаты. В настоящее время на экспериментальных моделях грызунов показано, что при интраназальном пути введения МСК мигрируют в головной мозг уже в первые сутки после введения и присутствуют в очаге поражения до 3 нед и более [22, 28, 29]. Сложно представить наличие прямого заместительного эффекта стволовых клеток в ранние сроки после трансплантации, при котором они дифференцируются в зрелые нейроны, встраиваются в нейрональную сеть и начинают продуцировать дофамин. В исследованиях показан выраженный трофический эффект стволовых клеток [30]. Продуцируя такие нейротрофические факторы, как GDNF, BDNF, NGF, IGF-1, VEGF и др., МСК поддерживают структурную организацию как отдельных клеток головного мозга, так и нейрональной сети в целом, способствуют повышению выживаемости нейронов и олигодендроцитов в условиях нейродеструкции. Кроме того, оказывая иммунорегуляторное воздействие как на местном, так и на системном уровне [31], можно

Таблица 2

### Динамика показателей моторной функции по разделу III MDS UPDRS до и после проведения ТМСК

Двигательная функция	За 1 день до введения, балл		На 8-е сутки после введения, балл		Через 1 мес после введения, балл	
	off-период	on-период	off-период	on-период	off-период	on-период
<b>Пациент 1</b>						
Постукивание пальцами	1	1	1	1	1	1
Кистевые движения	4	4	3	3	1	1
Пронация — супинация	4	4	3	3	3	3
Ригидность в конечностях	3	3	2	2	3	3
<b>Общий балл</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>31</b>
<b>Пациент 2</b>						
Постукивание пальцами	5	5	3	2	3	3
Кистевые движения	4	3	2	2	3	3
Пронация — супинация	5	5	4	3	4	3
Ригидность в конечностях	5	4	3	3	5	4
<b>Общий балл</b>	<b>34</b>	<b>31</b>	<b>25</b>	<b>23</b>	<b>30</b>	<b>27</b>

предположить уменьшение воспалительного ответа со стороны микроглиальных клеток и тем самым восстановление функциональной активности нейронов в очаге нейродеструкции и нейровоспаления.

Необходимо принять во внимание и возможное рефлекторное действие на подкорковые ганглии манипуляций в зоне иннервации I пары черепных нервов. Возможно, активация нейрональной активности при механической сенсорной стимуляции в области верхнего носового хода, изменяет активность структур нигростриальной системы и также способствует уменьшению ригидности у пациентов. Данное предположение нуждается в дальнейшем изучении.

Можно предположить, что на ранних сроках после ТМСК на состояние мышечного тонуса могут оказывать влияние также препараты, выбранные для проведения анестезии. У пациента 1 при проведении анестезиологического пособия применялся «Эсмерон» (рокурония бромид) — быстродействующий, недеполяризующий миорелаксант промежуточного действия. Некоторое миорелаксирующее действие может оказывать диазепам, однако его период полувыведения слишком мал, чтобы заметно влиять на мышечный тонус на следующий день или тем более на 8-е сутки после введения. Стоит отметить, что у пациента 2 длительность анестезиологического пособия была меньше и использовались препараты, которые оказывали лишь косвенный кратковременный миорелаксирующий эффект (дормикум). Следует указать, что фентанил, как и другие опиоидные анальгетики, используемые для наркоза, может усиливать ригидность мышц в зависимости от дозы и скорости введения. Однако эти эффекты быстро проходящие.

На данном этапе проведения исследования, учитывая короткий послеоперационный катамнез, мы не можем исключить влияние возможного эффекта плацебо, который наиболее часто имеет место на ранних этапах открытых исследований [32]. Причем в данном случае оба пациента имеют трудоспособный возраст и отвержены выбранному методу лечения. Оценка пациентов по унифицированным шкалам и длительный период посттрансплантационного наблюдения поможет разрешить этот вопрос.

На сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) при проведении поиска по ключевым словам «Parkinson's disease mesenchymal stem cells» доступна информация

о пяти исследованиях, проводимых в настоящее время в разных странах мира (США, Китай и др.) и посвященных применению МСК при БП. Предварительные данные этих исследований, а также единичные случаи наблюдения эффективности МСК в других работах [33—35] свидетельствуют о положительном влиянии данного вида терапии на симптомы БП у человека. Несомненно, полученные нами данные имеют только предварительный характер и нуждаются в более детальном и продолжительном изучении. Учитывая положительные первоначальные результаты, считаем оправданным дальнейший дополнительный набор практического и теоретического материала, проведение большего числа ТМСК. Кроме того, планируется доработать критерии включения пациентов для проведения клеточной терапии по мере накопления результатов и опыта в освоении этой инновационной методики лечения БП.

Таким образом, лечение пациентов с БП с использованием ТМСК — перспективный метод воздействия на многие звенья патогенеза БП, способный модифицировать течение заболевания и обеспечить контроль над проявлением моторных симптомов болезни. В то же время применение ТМСК при БП — сложный и пока малоизученный процесс как на этапе отбора подходящих кандидатов, проведения процедуры трансплантации, так и в процессе динамического наблюдения пациентов.

#### Контактная информация:

Пономарев Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220103, Минск.  
Сл. тел. +375 17 295-90-16.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. П., М. М. З.

Сбор и обработка материала: А. В. Б., Р. П. Ш., Н. Е. А., В. А. Ч., А. Е. Б., С. С. Ж.

Написание текста: А. В. Б., Н. Е. А., В. А. Ч.

Редактирование: В. В. П., А. В. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Connolly B. S., Lang A. E. *Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA. 2014; 311(16): 1670—83.*
2. Herz D. M., Haagenen B. N., Christensen M. S. et al. *The acute brain response to levodopa heralds dyskinesias in Parkinson disease. Ann. Neurol. 2014; 75(6): 829—36.*
3. Lang A. E., Espay A. J. *Disease modification in Parkinsons disease: Current approaches, challenges, and future considerations. Mov. Disord. 2018; 33(5): 660—77.*
4. Бо́йко А. В. *Терапия, изменяющая течение болезни Паркинсона. Медицинские новости. 2019; 1: 42—5.*

- [Boyko A. V. Therapy that changes the course of Parkinson's disease. *Meditsinskie novosti*. 2019; 1: 42—5. (in Russian)]
5. Stoker T. B., Barker R. A. Cell therapies for Parkinsons disease: how far have we come? *Regen. Med.* 2016; 11(8): 777—86.
  6. Yasuhara T., Kameda M., Sasaki T. et al. Cell therapy for Parkinsons disease. *Cell Transplant.* 2017; 26(9): 1551—9.
  7. Perlow M. J., Freed W. J., Hoffer B. J. et al. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science.* 1979; 204(4393): 643—7.
  8. Yan Shen, Jinsha Huang, Ling Liu et al. A compendium of preparation and application of stem cells in Parkinsons disease: current status and future prospects. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8: 117.
  9. Jones E. A., Kinsey S. E., English A. et al. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells. *Arthrit. Rheum.* 2002; 46(12): 3349—60.
  10. Hellmann M. A., Panet H., Barhum Y. et al. Increased survival and migration of engrafted mesenchymal bone marrow stem cells in 6-hydroxydopamine-lesioned rodents. *Neurosci. Lett.* 2006; 395(2): 124—8.
  11. Wang F., Yasuhara T., Shingo T. et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells exerts therapeutic effects on parkinsonian model of rats: focusing on neuroprotective effects of stromal cell-derived factor-1alpha. *BMC Neurosci.* 2010; 11: 52.
  12. Barzilay R., Kan I., Ben-Zur T. et al. Induction of human mesenchymal stem cells into dopamine-producing cells with different differentiation protocols. *Stem Cells Dev.* 2008; 17(3): 547—54.
  13. Imran Ullah, Raghavendra Baregundi Subbarao, Gyu Jin Rho. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective. *Biosci. Rep.* 2015; 35(2): e00191.
  14. Li-Tzu Wang, Chiao-Hsuan Ting, Men-Luh Yen et al. Human mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment towards immune- and inflammation-mediated diseases: review of current clinical trials. *J. Biomed. Sci.* 2016; 23: 76.
  15. Lee J. S., Hong J. M., Moon G. J. et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells.* 2010; 28(6): 1099—106.
  16. Шанько Ю. Г., Кульчицкий В. А., Новицкая В. В. и др. Стволовые клетки в лечении инфаркта головного мозга: аналитический обзор литературы. *Медицинские новости*. 2019; 1: 9—11. [Shanko Yu. G., Kulchitskiy V. A., Novitskaya V. V. i dr. Stem cells in the treatment of cerebral infarction: an analytical review of the literature. *Meditsinskie novosti*. 2019; 1: 9—11. (in Russian)]
  17. Connick P., Kolappan M., Crawley C. et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2012; 11(2): 150—6.
  18. Huang L., Zhang C., Gu J. et al. A randomized, placebo-controlled trial of human umbilical cord blood mesenchymal stem cell infusion for children with cerebral palsy. *Cell Transplant.* 2018; 27(2): 325—34.
  19. Mazzini L., Mareschi K., Ferrero I. et al. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Cytotherapy.* 2012; 14(1): 56—60.
  20. Venkataramana N. K., Kumar S. K., Balaraju S. et al. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinsons disease. *Transl. Res.* 2010; 155(2): 62—70.
  21. Brazzini A., Cantella R., De la Cruz A. et al. Intraarterial autologous implantation of adult stem cells for patients with Parkinson disease. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010; 21(4): 443—51.
  22. Blandini F., Cova L., Armentero M. T. et al. Transplantation of undifferentiated human mesenchymal stem cells protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in the rat. *Cell Transplant.* 2010; 19(2): 203—17.
  23. Salama M., Sobh M., Emam M. et al. Effect of intranasal stem cell administration on the nigrostriatal system in a mouse model of Parkinsons disease. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13(3): 976—82.
  24. Алейникова Н. Е., Бойко А. В., Нижегородова Д. Б. и др. Получение токсической хронической модели синдрома паркинсонизма у крыс. *Вестник ВГМУ*. 2018; 17(6): 92—9. [Aleynikova N. E., Boyko A. V., Nizhegorodova D. B. i dr. Obtainment of a toxic chronic model of parkinsonism in rats. *Vestnik VSMU*. 2018; 17(6): 92—9. (in Russian)]
  25. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *JNNP.* 1992; 55(3): 181—4.
  26. Goetz C. G., Poewe W., Rascol O. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord.* 2004; 19(9): 1020—8.
  27. Goetz C. G., Tilley B. C., Shaftman S. R. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinsons Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 2008; 23(15): 2129—70.
  28. Стукач Ю. П., Шанько Ю. Г., Пархач Л. П. и др. Технология доставки мезенхимальных стволовых клеток к различным отделам головного мозга в передней или задней черепных ямках. В кн.: *Медэлектроника — 2016. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сборник научных статей IX Международной научно-технической конференции*. Минск: БГУИР; 2016: 121—4. [Stukach Yu. P., Shanko Yu. G., Parkhach L. P. et al. A technology of delivery mesenchymal stem cells to different parts of the brain in the anterior or posterior cranial fossa. In: *Medelectronics — 2016. Medical electronics and new medical technologies: a collection of scientific articles IX International Scientific and Technical Conference*. Minsk: BSUIR; 2016: 121—4. (in Russian)]
  29. Shanko Yu., Navitskaya V., Zamara A. et al. Somatotopic principle of perineural implantation of stem cells in patients with brain injuries. *J. Neurol. Stroke.* 2018; 8(5): 259—61.
  30. Koniusz S., Andrzejewska A., Muraca M. et al. Extracellular vesicles in physiology, pathology, and therapy of the immune and central nervous system, with focus on extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as therapeutic tools. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 109.
  31. Castro-Manrreza M. E., Montesinos J. J. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 394917.
  32. Goetz C. G., Wu J., McDermott M. P. et al. Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Mov. Disord.* 2008; 23(5): 690—9.
  33. Pantcheva P., Reyes S., Hoover J. et al. Treating non-motor symptoms of Parkinson's disease with transplantation of stem cells. *Expert. Rev. Neurother.* 2015; 15(10): 1231—40.
  34. Mendes Filho D., Ribeiro P. D. C., Oliveira L. F. et al. Therapy with mesenchymal stem cells in Parkinson disease: history and perspectives. *Neurologist.* 2018; 23(4): 141—7.
  35. Glavaski-Joksimovic A., Bohn M. C. Mesenchymal stem cells and neuroregeneration in Parkinsons disease. *Exp. Neurol.* 2013; 247: 25—38.

Поступила 10.07.2019.

Принята к печати 25.10.2019.



## ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**1226. Coronavirus Infections — More Than Just the Common Cold. Коронавирусные инфекции — больше чем простуда.** Коронавирус (CoVs) считался несущественным патогеном, вызывающим простуды. Но в XXI веке он привел к двум глобальным эпидемиям: в 2002 г. — тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV), когда заболело 8098 человек и 774 умерли; в 2012 г. был выявлен ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) — 2494 случая заболеваний и 858 смертей, большинство в Саудовской Аравии. В 2017 г. ВОЗ стимулировала разработку вакцины против CoV. Новый коронавирус (2019-nCoV) идентифицирован 31 декабря 2019 г. в Ухане (Китай). Он вызвал новую вспышку заболеваний, окончательный масштаб и последствия которой еще предстоит оценить. Опираясь на опыт предыдущих зоонозных эпидемий CoV, начаты мероприятия по их локализации. С оперативной информацией о распространенности эпидемии можно ознакомиться на сайте ВОЗ <https://www.who.int>.



**1227. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Семейное заболевание пневмонией, связанное с новым коронавирусом 2019 г., указывающее на передачу возбудителя от человека к человеку.** Проведен анализ эпидемиологических, клинических, лабораторных, радиологических и микробиологических результатов исследования пяти членов одной семьи, заразившихся коронавирусом. Один из заболевших, который не был в провинции Ухань, заразился после контакта с другими членами семьи. Симптомы болезни проявлялись лихорадкой, поражением верхних или нижних дыхательных путей, диареей. У ребенка (до 10 лет) отмечено бессимптомное течение. У пациентов в возрасте старше 60 лет наблюдались манифестирующие симптомы, рентгенологически — обширное затемнение легких, а также лимфопения, тромбоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы.



**1228. Questions for Artificial Intelligence in Health Care. Искусственный интеллект в здравоохранении.** Искусственный интеллект (ИИ) — технологии, которые имитируют интеллект человека компьютерными системами, значительно превышающими его возможности. ИИ активно внедряется в систему здравоохранения: наибольшие успехи достигнуты в радиологии, офтальмологии и кардиологии. Последующие разработки ИИ должны улучшить качество, вырабатывать стандарты оказания медицинской помощи, прогнозировать и способствовать профилактике непредвиденных рисков, повысить эффективность лечения.



**1229. The Responsibility of Physicians to Maintain Competency. Ответственность врачей за поддержание профессиональной компетентности.** Система медицинского образования переходит к модели непрерывного обучения, совершенствования клинических навыков, постоянному контролю профессиональной компетентности. Врачам необходимо постоянно обновлять базовые знания и быть осведомленными о новых развивающихся медицинских технологиях. Авторы анализируют факторы, которые могут привести к снижению профессиональной компетентности: 1) ухудшение ментальных и физических способностей с возрастом; 2) уменьшение возможностей для поддержания и самосовершенствования профессиональных компетенций.



**1230. The Future of Care — Preserving the Patient-Physician Relationship. Будущее здравоохранения — сохранение доверительных отношений между пациентом и врачом.** Доверительные отношения между врачом и пациентом — основополагающий принцип медицины. Незыблемым остается основной принцип медицины: интересы пациента — превыше всего. Особое внимание необходимо уделять пациентам, когда диагноз неясен, имеют место осложнения лечения, пациент находится в терминальной стадии заболевания. Подчеркивается роль лечащего врача в координации действий узких специалистов в процессе диагностики и лечения «сложных» пациентов.



**1231. Mobile Devices and Health. Мобильные устройства и здоровье.** Использование мобильных устройств в здравоохранении получает широкое распространение. Смартфон (или его приложение — «умные» часы) является датчиком движения, определяет географическое положение субъекта, различные параметры голоса и дыхания, частоту сердечных сокращений и дыхания. Потенциал «мобильного здравоохранения» позволил врачам применять его при контроле за физиологическими параметрами человека (сердечно-сосудистой и дыхательной системы), что существенно повышает качество наблюдения за пациентами.



**1232. Ethical and Legal Aspects of Ambient Intelligence in Hospitals. Этические и правовые аспекты использования искусственного интеллекта в стационарах.** Искусственный интеллект — информационные технологии, имитирующие интеллект человека, направленные на расширение его возможностей с помощью цифрового кодирования. Рассматриваются этические и правовые аспекты использования интеллектуальных систем наблюдения: конфиденциальность, идентификация личности, информированное согласие, ответственность врачей и пациентов. Стационары могут использовать системы наблюдения для улучшения ухода за пациентами при соблюдении следующих условий: запись происходит в общественных помещениях (операционных, палатах, коридорах); имеются надлежащие гарантии защиты личной жизни; работники информированы об использовании систем наблюдения.



В дайджесте изложено краткое содержание публикаций из журналов «The New England Journal of Medicine», JAMA, «The Lancet» за январь 2020 года, вызвавших наибольший интерес.



## ПРОБЛЕМЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОБЪЕМНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Объединяться вместе — начало,  
быть вместе — прогресс, и работать вместе — успех.

Henry Ford

*Сложность диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы требует оптимизации взаимодействия врачей разных специальностей. В редакции журнала «Здравоохранение» состоялась дискуссия за круглым столом, посвященная оказанию медицинской помощи пациентам с объемными образованиями эндокринных желез. Модератор: профессор Т. В. Мохорт.*

*С материалами дискуссии можно ознакомиться на сайте журнала «Здравоохранение. Healthcare» [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by).*

**Т. В. Мохорт**, зав. кафедрой эндокринологии БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Эндокринная система человека представлена различными эндокринными железами, что определяет спектр приглашенных специалистов, работающих с разными категориями пациентов. Хотелось бы обсудить проблемы, которые возникают при диагностике, логистике обследования, последующем мониторинге. Сегодня отсутствует единая система диспансерного наблюдения пациентов с объемными образованиями эндокринных желез, в том числе после лечения — оно разбросано по разным учреждениям. Но любой шаг пациента начинается с врача первичного звена. Вадим Эдуардович, как вы видите возможность диагностики пациентов с патологией эндокринных желез на первичном звене и их дальнейшую передачу на следующие этапы?

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

— Международная практика такова, что в 80%, а в развитых странах — до 90% пациентов начинают и заканчивают лечебный путь у врача, оказывающего первичную медицинскую помощь. Эндокринные заболевания в ряде случаев протекают без значимых клинических симптомов. Объемные образования часто выявляются при помощи специальных методик. Важно, чтобы врач общей практики сумел заподозрить эту патологию. Клиническая картина нередко выявляется уже на поздних стадиях заболевания. Наша задача — увидеть патологию как можно раньше. Поэтому отталкиваемся от внешнего вида пациента: сухой кожи, изменения яркости волос, яркого блеска глаз. Тогда врач думает, какая патология приводит к развитию таких симптомов. Разнообразные клинические симптомы делают эндокринные заболевания сложно диагностируемыми. Если врач первичного звена видит, что пациент имеет клинические проявления, важно использовать дополнительные методы обследования. В первую очередь необходимо думать о тех органах, где эти взаимосвязи наиболее значимы. Это может быть поджелудочная железа, надпочечники и т. д. Выявление объемного заболевания зачастую основано на инструментальной и/или лабораторной диагностике. Самое главное, как мне кажется, чтобы врач не был черствым к проблемам паци-

ента, проявил должное внимание, сделал первый и самый важный шаг для диагностики болезни.

**Т. В. Мохорт:**

— Насколько врачи общей практики и первичного звена владеют методикой пальпации щитовидной железы? Выполняют ли пальпацию и отражают ли в медицинской документации? Ведь это первый шаг к выявлению наиболее распространенной патологии — объемных образований щитовидной железы, которые относятся к органам «визуальной доступности».

**В. Э. Сушинский:**

— Если быть объективным, то владеют не в полной мере. Сегодня мы действительно много уделяем внимания проблемам патологии щитовидной железы, увеличивается количество часов в университете, посвященных этому методу диагностики. Тем не менее, пальпация щитовидной железы не может решить все проблемы. Часто даже специалист высокого класса не отвечает на все вопросы. Обследование щитовидной железы должно быть отражено в медицинской документации, в сомнительных случаях важно вовремя отправить пациента на дополнительное обследование.

**Т. В. Мохорт:**

— Объемные образования эндокринных желез включают в себя и надпочечники. Ольга Степановна, как проходит обследование пациентов с артериальной гипертензией и диагностика ее форм, обусловленных эндокринной патологией?

**О. С. Павлова**, зав. лабораторией артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология», кандидат медицинских наук, доцент:

— Вопросы обследования пациентов с артериальной гипертензией и эндокринными патологиями неоднократно обсуждали в кардиологическом сообществе и на междисциплинарном уровне. Поэтому приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О совершенствовании работы по оказанию медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией», который был утвержден в октябре 2018 г., подробно отражает возможности диагностики симптоматических форм артериальной гипертензии для практических врачей. При наличии определенных клинических проявлений, которые также детально описаны в приказе,



проводятся диагностические обследования для своевременного направления пациента к эндокринологу. Следует отметить, что наша образовательная деятельность для практических врачей включает лекции, которые затрагивают вопросы вторичных форм заболевания. Мы обращаем внимание на дополнительные методы исследования. Суточное мониторирование артериального давления и подробный анализ полученных результатов предоставляют дополнительную возможность заподозрить наличие симптоматической артериальной гипертензии. Первый шаг на пути к своевременному выявлению объемных образований эндокринных желез, который помогает в большинстве случаев полностью излечить пациента, зависит от врача общей практики. Важно правильно собрать анамнез, в том числе и наследственный, тщательно осмотреть пациента, выслушать все жалобы. В действующем приказе также определены показания для госпитализации пациента при подозрении на вторичные формы заболевания. Клинические ситуации бывают разные, у врачей должна быть настороженность, особенно при рефрактерной артериальной гипертензии, если три препарата в терапевтических дозах с включением диуретика не оказывают должного эффекта. Для нас важно умение врачей правильно действовать при наличии артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней у молодых пациентов и вовремя их направить на консультацию к эндокринологу. Необходимо создать единую информационную систему, которая позволит скоординировать междисциплинарное взаимодействие таким образом, чтобы во время приема любой врач владел данными выполненных обследований в других учреждениях страны.

**Т. В. Мохорт:**

— В РНПЦ «Кардиология» имеется возможность полного цикла обследования пациентов с эндокринными артериальными гипертензиями надпочечникового генеза?

**О. С. Павлова:**

— В настоящее время есть возможность определения альдостерона и ренина, а с 2020 г. и метанефрина. Хотелось бы, чтобы такая возможность была и в областных клиниках.

**Т. В. Мохорт:**

— Регулярно сталкиваюсь с тем, что подготовка пациента к проведению гормонального исследования не проводится в нужном объеме. Пациент с резистентной артериальной гипертензией продолжает лечение, в том числе ингибиторами АПФ, диуретиками, и на этом фоне сдает анализы для гормонального тестирования, что заведомо делает их результат нерепрезентативным. Обращается ли на это внимание? Ведется ли работа с кардиологами?

**О. С. Павлова:**

— Да, мы начинаем эту работу. Раньше на республиканском уровне не было таких широких возможностей для ведения гормональных обследований. Существует также проблема развития гиперплазии надпочечников на фоне длительного течения артериальной гипертензии тяжелой степени. Таким сложным пациентам необходимо уделять больше внимания, чтобы терапевты или врачи общей практики подключали терапию третьего шага с применением дополнительных классов антигипертензивных препаратов.

К врачам первичного звена есть вопросы по достижению целевого уровня артериального давления. Если это не удастся сделать тремя и более препаратами, то необходима консультация кардиолога и эндокринолога. Эти вопросы нужно контролировать.

**Т. В. Мохорт:**

— Более половины пациентов с сахарным диабетом, которые лежат в отделении эндокринологии, получают 3 и более препарата.

**О. С. Павлова:**

— Проблема контроля артериальной гипертензии также подробно отражена в приказе № 1000. Первый шаг — артериальное давление менее 140/90 мм рт. ст., затем и ниже при хорошей переносимости, но не ниже 120/70 мм рт. ст. Наши главные проблемы — это контроль артериального давления, назначение адекватных доз антигипертензивных препаратов и исключение вторичных форм артериальной гипертензии при первичной постановке диагноза.

**Т. В. Мохорт:**

— Эндокринологи находятся в ситуации просителя у коллег. Эндокринологическая служба не имеет возможности проведения компьютерных томографических исследований, сцинтиграфических, ПЭТ-исследований в условиях эндокринологических учреждений. Виктор Александрович, как в Минске оказывается помощь пациентам с эндокринными заболеваниями?

**В. А. Кондратович, главный врач Минского городского клинического онкологического диспансера.**

— На базе Минского городского клинического онкологического диспансера на функциональной основе работает Республиканский центр опухолей щитовидной железы, где оказывают специализированную помощь пациентам, которые приходят с подтвержденным диагнозом рака, подозрением на него или с доброкачественным опухолевым процессом. Врачи первичного звена не в полном объеме владеют методиками обследования пациента с опухолевой эндокринной патологией, а также знаниями по общей онкологической патологии. Количество ежегодных запущенных случаев тому подтверждение. Высокий уровень запущенности констатируем у пациентов со злокачественными опухолями визуальных локализаций, к которым относится и щитовидная железа. В Минске запущенность рака щитовидной железы составляет более 30%. Если спросить у пациентов, каким образом они попали к хирургу, эндокринологу, то редко можно услышать, что врач общей практики заподозрил узловую патологию железы. Как правило, выявление происходит случайно, либо при ультразвуковом исследовании, либо при других видах обследования. Практически никто из врачей первичного звена не осматривает щитовидную железу, не проводит параллельный онкоосмотр, то есть не выполняет свои функциональные обязанности. В стремлении хорошо лечить пациентов давайте в первую очередь обратимся к тому, как мы правильно будем направлять и контролировать работу первичного звена, которое, на мой взгляд, работает недостаточно хорошо.

В г. Минске нормальная ситуация с оказанием специализированной помощи пациентам с эндокринной опухолевой патологией. В 2013 г. Комитет по здравоохранению Мингорисполкома издал приказ, согласно

которому вся хирургическая помощь с эндокринологической опухолевой патологией сосредоточена в одном учреждении здравоохранения: Минском городском клиническом онкологическом диспансере, на базе которого функционирует «Республиканский центр опухолей щитовидной железы». Поэтому в Минске логистика пациента проста. При выявлении опухоли эндокринного органа пациенту проводятся необходимые обследования, которые так или иначе доступны — это КТ, ультразвуковое исследование, определение уровней гормонов надпочечников и щитовидной железы. Жители г. Минска, нуждающиеся в хирургическом лечении патологии щитовидной железы, приходят для хирургического лечения в наше учреждение. Пациентов с опухолями надпочечников оперируем совместно с 10-й городской клинической больницей, которая традиционно занималась данной патологией. Опухоли поджелудочной железы достаточно редки, за 1 год в Минске встречается около 15 пациентов. Год назад сотрудники Центра посетили все региональные эндокринологические учреждения страны. В регионах проблем больше, хотя работают они хорошо и даже забирают часть работы у онкологов. Но первичное звено не выполняет свои функции надлежащим образом, логистика пациента к специалисту в регионе запутанная.

**В. Э. Сушинский:**

— Обязанность измерять артериальное давление прописана для врачей всех специальностей. Перекадывать ответственность за диагностику только на первичное звено — это путь в никуда. Только совместными усилиями можно достичь результата. «Узкие» специалисты тоже не должны оставаться в стороне от диагностики эндокринных патологий. Получается, что врачу первичного звена нужно обладать экстрасенсорными способностями, чтобы, основываясь на визуальной локализации, заподозрить рак щитовидной железы, даже если он имеет навыки пальпации. Проблемы эндокринных заболеваний заключаются как раз в том, что клиническая картина одних представлена достаточно ярко, а другие заподозрить непросто.

**Т. В. Мохорт:**

— Какая доля карцином щитовидной железы не может быть выявлена пальпацией? Какова доля микрокарцином?

**В. А. Кондратович:**

— Доля непальпируемых малых раков щитовидной железы составляет около 30% от их общего количества. Мы спорим, относится ли патология щитовидной железы к визуальной локализации. Но опухоли полости рта точно являются визуальной локализацией. При этом доля онкозапущенных пациентов с опухолями полости рта составляет более 70%. Цифры говорят о том, что врачи на приеме даже не пользуются шпателем, и однозначно дают ответы на все вопросы по качеству работы первичного звена.

**В. Э. Сушинский:**

— Вынужден с вами не согласиться. Мы должны говорить и об обучении пациентов: вместе работать над повышением уровня их знаний, помогать в организации самоконтроля.

**Т. В. Мохорт:**

— Абсолютно согласна. Роль пациента важна в диагностике и ведении любой патологии, но определять так-

тику обследования должен не грамотный пациент, а все же врач! РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова — учреждение высшего класса по уровню диагностики. Часто обращаемся в центр со сложными и дискуссионными вопросами по визуализации эндокринных желез (надпочечников, поджелудочной железы) различными методами, включая позитронно-эмиссионную томографию. Александр Анатольевич, расскажите о возможностях вашего учреждения.

**А. А. Минич, ведущий научный сотрудник РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, кандидат медицинских наук:**

— Сегодня разговаривал с руководителем Республиканского центра **позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) Синайко Валерием Васильевичем**. В течение ближайших нескольких лет вопрос о рассмотрении синтеза препаратов для проведения ПЭТ с целью визуализации нейроэндокринных опухолей обсуждать не планируется, что обусловлено сравнительно невысокой потребностью. Рассмотрение этого вопроса связано с тем, что процесс регистрации нового препарата для ПЭТ трудоемкий и дорогой, поэтому применение его обоснованно лишь при наличии не менее 100 пациентов в год.

**Т. В. Мохорт:**

— Я ожидала такого ответа. Это абсолютно логично. Пользуясь тем, что мы можем поднимать проблемные вопросы и ставить их перед Минздравом в лице главного специалиста, стоит зафиксировать мысль о том, что те пациенты, которые в этом нуждаются (у которых мы не находим объемного образования с клиническими и лабораторными проявлениями эндокринной неоплазии, чаще всего симпто-адреналовой опухоли внеадреналочечниковой локализации или инсулиномы), должны направляться на обследование за рубеж. В Беларуси в год выявляется 2—3 пациента, которым необходимо проведение ПЭТ с октреотидом. Это нерентабельно.

Возникает практический вопрос по логистике пациентов с надпочечниковой патологией. Спасибо отделению онкоурологии за то, что никогда не отказывают в помощи и пациенты могут госпитализироваться с объемным образованием надпочечников. Если при морфологических исследованиях выявляется злокачественный процесс, пациент не оплачивает свое лечение. Возможно ли, чтобы пациенты с доброкачественной гормонально-активной патологией эндокринных желез тоже получали специализированное лечение бесплатно?

**А. А. Минич:**

— Боюсь, что некомпетентен дать окончательный ответ на этот вопрос. Руководство на данном этапе не заинтересовано в дополнительном потоке пациентов.

**Т. В. Мохорт:**

— Как быть в таком случае пациентам, которые живут не в Минске, но хотели бы оперироваться в столице?

**В. А. Кондратович:**

— Не стоит преуменьшать роль хирургической помощи в областных больницах. Они могут выполнять эту хирургическую процедуру.

**Т. В. Мохорт:**

— Тем не менее все международные эксперты указывают, что в специализированных отделениях, занимающихся хирургическим лечением редкой патологии (инсулиномы, феохромоцитомы), результаты лучше,

не стоит и нам искать «свой путь». На мой взгляд, количество таких пациентов в общем потоке онкологических больных РНПЦ онкологии незначительно и, возможно, следует обсудить этот вопрос с администрацией дополнительно.

**А. П. Шепелькевич**, профессор кафедры эндокринологии БГМУ, доктор медицинских наук:

— Это пациенты онкологического профиля.

**Т. В. Мохорт:**

— Онкологи не выполняют диагностический поиск, который проводят эндокринологи, определяющие дальнейшую тактику лечения, и должны проводить последующее динамическое наблюдение.

Хотела бы озвучить мнение главного внештатного специалиста по ультразвуковой диагностике Министерства здравоохранения, кандидата медицинских наук А. Н. Чуканова, который не смог принять участие в разговоре, касающемся готовности службы ультразвуковой диагностики внедрить системы TI-RADS по диагностике узловых образований щитовидной железы. Бесспорно, что это потенциально могло бы оптимизировать диагностику и ограничить количество пункционных биопсий и снизить количество пункций. По его мнению, 30% амбулаторных учреждений нашей страны готовы сегодня расшифровывать ультразвуковые исследования щитовидной железы по системе TI-RADS. Я в этом сомневаюсь, так как, встречаясь с заключениями ультразвуковых исследований из региональных специализированных эндокринологических диспансеров, редко вижу такое заключение. А. Н. Чуканов просил меня довести до сведения собравшихся, что в Минздраве на финальном пути утверждение разрешения врачам разных специальностей проводить ультразвуковое исследование без 4-месячной специализации при наличии соответствующих возможностей.

**М. Л. Луцик**, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук

— Система TI-RADS — существенное подспорье врачам-эндокринологам и организациям здравоохранения. Система TI-RADS, оценивая структуру изображения узла (в связи с частотными ассоциациями особенностей изображения и злокачественного роста) за счет четкого распределения всего спектра узлов на нуждающиеся в биопсии или просто требующие наблюдения, уточняет и упрощает построение цикла наблюдения пациента. Эта система достаточно проста, удобна и специалисты УЗД амбулаторных учреждений в состоянии классифицировать узловое образование в соответствии с ее алгоритмом. Вопрос остается за утверждением новых протоколов УЗД — в структуре обновленного протокола УЗ-исследования щитовидной железы содержится графа для обозначения категории или класса TI-RADS для каждого узлового образования. Как только это поле начнет заполняться, появится возможность двигаться вперед. Система поможет врачу-эндокринологу или ВОП регламентировать сроки наблюдения пациента, уменьшить количество массовых повторных УЗИ. С учетом этих перспектив подготовлены и новые протоколы оказания эндокринологической помощи.

**В. В. Валуевич**, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

— Международная система TI-RADS легитимирована клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным Постановлением МЗ РБ от 6 июля 2018 г. № 60.

**Т. В. Мохорт:**

— Утверждена, но не работает, к огромному сожалению. Но движение вперед по дальнейшему внедрению TI-RADS надо продолжать! Рядом со щитовидной железой находятся паращитовидные железы, которые определяют развитие первичного и вторичного гиперпаратиреоза. Роль первичного доказала диссертантка Е. В. Бруцкая-Стемпковская, защитившая диссертацию на тему «Характеристики костных проявлений первичного гиперпаратиреоза у женщин в постменопаузальном периоде, обоснование ранней диагностики заболелания», доказавшая необходимость первичного скрининга по уровню кальцемии и выделила группы риска для обследования. Существуют проблемы с выявлением вторичного и третичного гиперпаратиреоза. Кирилл Сергеевич, как вы ведете таких пациентов?

**К. С. Комиссаров**, заведующий отделом нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки, кандидат медицинских наук, доцент:

— При активном участии присутствующих здесь эндокринологов (Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович) система выявления вторичного или третичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек в республике была запущена в 2005 г. До этого в Беларуси паратиреоидный гормон (ПТГ), сывороточный фосфор и кальций в клинической практике рутинно не определялись. Сейчас областные центры имеют возможность определять ПТГ, что важно для категории пациентов с хронической болезнью почек, получающих диализную терапию. Действия в таких случаях четко определены в инструкциях Минздрава. Всем пациентам проводится ежегодный скрининг вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и в случае неэффективности медикаментозного лечения существует алгоритм подготовки к оперативному вмешательству. Однако хроническая болезнь почек (далее — ХБП) предполагает и додиализные стадии. Амбулаторная нефрологическая служба еще не так широко представлена в Беларуси, тем не менее у специалистов должна быть настороженность к развитию минерально-костных нарушений, развивающихся на всех стадиях ХБП. В настоящее время можно констатировать определенные упущения в диагностике этого важного нефрологического синдрома, который наблюдается уже на третьей, четвертой стадиях ХБП, когда отмечается задержка фосфатов в организме, снижение синтеза витамина D, рост ПТГ, начинается гиперплазия паращитовидных желез (ПЩЖ), что ведет к развитию кальцификации сосудов и нарушает нормальное ремоделирование костной ткани. Всех пациентов, которые обращаются за амбулаторной помощью нефролога, имеющих скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, следует обследовать на наличие ВГПТ.

**Т. В. Мохорт:**

— Хотела бы задать вопрос шире. Отделение занимается и трансплантацией почек. По количеству трансплантаций центр лидирует, пациенты приезжают на трансплантацию из всей Беларуси. Как налажена работа в других регионах? Оттуда приходят пациенты с недиагностированным или неадекватно корригируемым вторичным, третичным гиперпаратиреозом?

**К. С. Комиссаров:**

— Подготовкой пациентов к трансплантации занимаются нефрологи, работающие в диализных отделениях. Они осуществляют скрининг, ведется учет ВГПТ. Особых проблем в настоящее время мы не видим, все специалисты следуют Национальным протоколам лечения пациентов с ХБП, что, безусловно, привело к снижению количества пациентов с тяжелыми осложнениями ВГПТ. Важно отметить, что до сих пор не известно, что происходит с ВГПТ после успешно выполненной трансплантации, когда полностью восстанавливается почечная функция и разрывается патологическая цепочка от задержки фосфатов до гиперплазии ПЩЖ. Статистика показывает, что у части пациентов происходит инволюция гиперплазии и нормализация уровня ПТГ. Четкий процент таких пациентов назвать сложно. Мы не всегда знаем, кому из пациентов из листа ожидания донорской почки нужно проводить хирургическую коррекцию ВГПТ, не исключено, что после выполненной трансплантации у него может нормализоваться уровень ПТГ.

**Н. В. Карлович**, главный врач Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения, кандидат медицинских наук:

— Если у пациента сформировался третичный гиперпаратиреоз, то есть автономная аденома ПЩЖ, тогда нормализация паратгормона после успешной трансплантации почки не произойдет. В настоящее время врачи не всегда располагают данными о динамике развития гиперпаратиреоза у диализных пациентов для того, чтобы сравнить показатели паратгормона до трансплантации и после. Не имея таких данных, сделать вывод о формировании третичного гиперпаратиреоза проблематично. Оптимальной тактикой в данном случае будет динамическое наблюдение за показателями фосфорно-кальциевого обмена и паратгормона. При длительной (1 год и более после успешной трансплантации почки) персистенции гиперпаратиреоза и сохранении нарушения фосфорно-кальциевого обмена велика вероятность функциональной автономии ПЩЖ, поэтому необходимо рассмотреть вопрос о паратиреоидэктомии. Оптимальной тактикой является своевременная диагностика данной патологии на диализной и додиализной стадиях хронической болезни почек и принятие всех необходимых мер по коррекции вторичного гиперпаратиреоза до проведения трансплантации почки.

**К. С. Комиссаров:**

— Возникает проблема потери данных на амбулаторном этапе и во время динамического наблюдения, что было до трансплантации и что стало после. Если после трансплантации функция почек нормальная, уровень паратиреоидного гормона около 500. Стоит ли делать акцент на автономном состоянии ПЩЖ или нет? Теоретически есть возможность консервативного ведения, но в сегодняшней ситуации для этого нет условий.

**Н. В. Карлович:**

— Если сформировалась автономия, то консервативное лечение будет бесперспективным.

**Т. В. Мохорт:**

— При снижении уровня гормона все равно будет происходить патологический процесс в костной ткани. Патологией надпочечников, ПЩЖ, инсулиномами, узловыми зобами занимается Гомельский РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. Мария Григорье-

вна, какие вопросы, проблемы и сложности в преемственности и ведении этих больных у вас возникают?

**М. Г. Русаленко**, заместитель директора по медицинской части РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, кандидат медицинских наук, доцент:

— Мы в своей работе сталкиваемся с такими же проблемами, как и остальные. Являясь многопрофильным учреждением республиканского уровня и выполняя задачи по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с эндокринной патологией, в том числе хирургической помощи, хочется обратить внимание на некоторые проблемы. Как показывает анализ качества догоспитального обследования, только около 45% пациентов на должном уровне подготовлены к проведению проб для дифференциальной диагностики опухлей надпочечников. Как правило, это пациенты, направленные эндокринологами нашего учреждения или республиканского эндокринологического центра; пациенты, которым было уделено должное внимание на амбулаторном этапе, подготовленные и мотивированные. И здесь вопрос в уровне квалификации и опыте специалистов первичного звена...

К вопросу хирургического лечения гормонально активных образований надпочечников хочется отметить, что результат хирургического лечения кортикостеромы и феохромоцитомы напрямую зависит от качества предоперационной подготовки пациентов в условиях стационара, интраоперационного и раннего послеоперационного ведения анестезиологами, послеоперационного ведения хирургами совместно с эндокринологами. Необходимо иметь хороший опыт и условия для сопровождения таких пациентов, соответственно данную патологию необходимо оперировать в условиях специализированного учреждения. Иначе такого пациента легко потерять. И для этого на сегодня нет проблем, логистика обследования известна, в республике имеется возможность во всех регионах обследовать пациента, направить его в РНПЦ радиационной медицины в эндокринологическое отделение, а по мере подготовки пациент будет переведен в хирургическое отделение для проведения операции. Для выполнения данных задач в РНПЦ подготовлены и имеют уже хороший опыт и эндокринологи, и хирурги, и анестезиологи. Кроме того, есть возможности проведения консультации пациента специалистом любого профиля, проведения всего спектра лабораторных и инструментальных обследований, в том числе нейровизуализации, функциональной диагностики.

**А. В. Величко**, зав. отделением трансплантации, эндокринной и реконструктивной хирургии РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, кандидат медицинских наук, доцент:

— Возможности хирургического отделения РНПЦ радиационной медицины и экологии человека — хирургическое лечение заболеваний щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, поджелудочной железы, синдрома МЭН с использованием минимально инвазивных методик. Следует отметить, что наше отделение занимается также трансплантацией почки. При постановке в лист ожидания на трансплантацию обращаем внимание на проявления у реципиентов вторичного гиперпаратиреоза, корригируем его при помощи минимально инвазивных методик. Эти пациенты также находятся под диспансерным наблюдением. После трансплантации

почки у большинства пациентов происходит инволюция гиперплазированных ПЩЖ с последующим нивелированием явлений гиперпаратиреоза. Однако у части пациентов после трансплантации почки патология ведет себя как первичный гиперпаратиреоз с высоким кальцием, низким фосфором, формированием аденомы. Коррекция в этих случаях проводится также хирургическими минимально инвазивными способами.

**Т. В. Мохорт:**

— Важный вопрос касается невизуализируемых форм первичного гиперпаратиреоза. Мы видим пациентов с высоким уровнем паратгормона, выраженной гиперкальциемией, гипофосфатемией. Расскажите о результатах ваших исследований по этому направлению.

**А. В. Величко:**

— Сейчас мы используем методику конфокальной лазерной микроскопии, которая позволяет визуализировать морфологическую структуру ткани *in vivo*. Эта методика применяется для дифференциальной диагностики нормы и патологии ПЩЖ при ревизии шеи. Пункция ПЩЖ с определением паратиреоидного гормона дополняет конфокальную лазерную микроскопию.

**Н. В. Карлович:**

— Вы тот отважный хирург, который берет на операцию пациента с невизуализированными парацистовидными железами?

**А. В. Величко:**

— Если патологически измененная парацистовидная железа локализуется в области шеи или верхнего средостения, то ее удается визуализировать и удалить при цервикотомии. При врожденной атипичской локализации глубоко в средостении для диагностики должны применяться инвазивные роботизированные технологии.

**Т. В. Мохорт:**

— Хотелось бы попросить Аллу Петровну озвучить результаты работы с множественными эндокринными неоплазиями.

**А. П. Шепелькевич:**

— Вопрос первичного гиперпаратиреоза на этом круглом столе достоин внимания. До 2016 г. по данным проведенного нами сплошного эпидемиологического исследования кальциемии у 1207 пациентов 31-й городской поликлиники, выполненного в течение 1 мес, до постановки диагноза у пациентов проходило 7,5 года. В то же время всем понятно, что диагноз первичного гиперпаратиреоза прост, нужно только посмотреть уровень кальция. Что может произойти за эти 7,5 года? Тяжелейшие переломы, 50% которых приводят к летальному исходу в течение года, прободные язвы желудка, мочекаменная болезнь, желчнокаменная болезнь, когнитивная дисфункция. Логистика проста. Врач первичного контакта обращает внимание на факторы риска и отправляет к узкому специалисту. Мы также проанализировали срок установления диагноза от появления первых клинических проявлений после 2016 г., этот показатель составил 3 года. Да, отмечается положительная динамика, но за 3 года тоже формируются осложнения гиперпаратиреоза. За рубежом более 90% диагноза первичного гиперпаратиреоза устанавливается на стадии мягких (доклинических) форм. Эндокринологическая служба в Беларуси в течение длительного времени имеет хорошо организованную статистическую отчетность. По официальным данным, у нас наблюдается всего лишь

250 человек с первичным гиперпаратиреозом. Если экстраполировать данные о распространенности первичного гиперпаратиреоза из стран с внедренным популяционным скринингом кальциемии, то в Республике Беларусь это примерно 9 000 пациентов. И у меня риторический вопрос — где эти пациенты? Этот вопрос касается не только врачей-терапевтов и врачей общей практики, а также урологов, гастроэнтерологов, хирургов, травматологов, ревматологов, даже психиатров.

И далее хочу остановиться на некоторых научных аспектах. В 30—50% случаев первичный гиперпаратиреоз встречается в составе синдрома множественной эндокринной неоплазии. Множественная эндокринная неоплазия — это наследственно-детерминированная патология с доминантным типом наследования, при которой поражены две и более эндокринные железы. Образование может быть как доброкачественным, так и злокачественным. Не всегда в условиях практического здравоохранения имеется возможность оказывать помощь пациенту с так называемой «редкой патологией». В то же время современная международная практика показывает целесообразность отработки оптимальной стратегии медицинской помощи таким категориям пациентов в рамках научных исследований. В республике с июля 2019 г. начато выполнение популяционного исследования «Разработать и внедрить метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2а типа» в рамках государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» 2016—2020 гг., подпрограмма «Онкологические заболевания». Исследование будет проводиться на протяжении 5 лет междисциплинарной научной группой (сотрудниками кафедры эндокринологии БГМУ, УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова).

В настоящее время сформирован первый промежуточный отчет, результатом которого является база данных пациентов с медуллярной карциномой, с учетом которой дальше будут выполняться различные исследования, в том числе молекулярно-генетические. Последние стали возможны после создания в нашей стране республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза. На конец 2019 г. проведено 90 молекулярно-генетических исследований у пациентов с МЭН 2а типа и их родственников. Толчком для запуска проекта стали обращения за медицинской помощью пациентов, в том числе детей, у которых были выявлены RET-мутации при обследовании в других странах, чаще в России. Согласно международным стандартам таких пациентов нужно было оперировать. Врачи понимают степень сложности беседы с родителями, когда нужно сказать о необходимости удалить ребенку с клинической точки зрения здоровую щитовидную железу. В результате в условиях УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» по заключению междисциплинарного консилиума впервые в 2016 г. была обоснована превентивная тиреоидэктомия. Я уже упоминала, что на сегодняшний день проведено 90 молекулярно-генетических исследований пациентов с МЭН 2а типа и их родственников и выявлено почти 25%

мутаций. Такие цифры характерны для зарубежных исследований. Мы ведем исследование не только уже известных мутаций, важно посмотреть возможность формирования новых, в том числе специфических для нашей популяции, поскольку последние исследования в этой области показали существование популяционных особенностей. Интересно будет посмотреть, есть ли или отсутствуют популяционные особенности в Беларуси.

**В. В. Валувечич:**

— На каком уровне выполняется тестирование мутаций, в каком объеме? Возможны ли такие исследования в Беларуси?

**А. П. Шепелькевич:**

— Сегодня это рамки научных исследований. Статистических данных о синдромах МЭН в республике нет, мы планируем получить их после завершения проекта. Важно не путать уровень научного исследования и клинический протокол. Клинический протокол — это минимальный стандарт помощи, который должен быть понятен на всех уровнях и четко выполняться. При проверке врачей по клиническому протоколу мы их не только благодарим, но и наказываем. То есть мы, априори, не можем в этот документ включить то, что невозможно выполнить на всех уровнях.

**Т. В. Мохорт:**

— Владимир Анатольевич, какие у вас возникают проблемы?

**В. А. Журавлев, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии БелМАПО, кандидат медицинских наук:**

— Такие встречи мне кажутся очень важными. Заниматься хирургией гипофиза на современном технологическом уровне в Республике Беларусь начали с 2006 г. В настоящее время в РНПЦ неврологии и нейрохирургии проводится серьезная работа. Хорошо отлажено взаимодействие с эндокринологической службой для передачи пациентов с уровня на уровень. Сейчас работает система оказания помощи пациентам с аденомами гипофиза, предусматривающая предоперационное эндокринологическое и лабораторное обследование у эндокринолога, консультацию эндокринолога Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения с последующим направлением на консультацию либо оперативное лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. После проведения оперативного лечения пациенты отправляются на дальнейший этап лечения через консультацию эндокринолога Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения. Об этом знают нейрохирурги не только Минска, но и регионов.

Среди проблем, возникающих на региональном уровне, — нехватка реактивов для выполнения ряда гормональных исследований. Чаще это касается пациентов с болезнью Кушинга и акромегалией, которые ожидают результатов постановки анализов несколько недель. Эти вопросы решаются в рабочем порядке. Мы далеко уже продвинулись в нашей работе. Поддерживаем продуктивное взаимодействие и с детской эндокринологической службой, увеличилось количество консультаций и операций. После хирургического вмешательства часть пациентов требует стационарного лечения в эндокринологическом отделении республиканского уровня, то есть в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека в Гомеле. Сейчас этот вопрос решается в рабочем порядке, но важно наличие законодательного до-

кумента. При болезни Кушинга и при акромегалии пациентов полностью обследуют и готовят к хирургическому вмешательству: проводят анализы, кардиологическую компенсацию, УЗИ сердца, определяют функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, компенсацию диабета. Это важно сделать для того, чтобы нейрохирурги и анестезиолог могли понять потенциал пациента при проведении хирургической операции.

**Т. В. Мохорт:**

— Был затронут вопрос об акромегалии. Дмитрий Владимирович, что бы вы хотели добавить?

**Д. В. Радюк, кандидат медицинских наук кафедры эндокринологии БелМАПО, доцент:**

— Благодаря тесному сотрудничеству с доцентом В. А. Журавлевым эндокринологическая служба получила возможность проведения качественного оперативного вмешательства у пациентов с акромегалией. Начинали с выявления гормонально-активных соматотропином и ограничения количества гормонально неактивных аденом, которые достаточно распространены и поэтому создают дополнительную нагрузку. По вопросам выявления акромегалии проводятся научные конференции, информация отображается на сайтах. Есть вопросы, которые мы хотим поднять, среди них и самообразование пациентов. Мы попытаемся ввести в регистр и отразить в протоколах гормональную неактивную патологию для того, чтобы снять вопросы, связанные с аденомами, которые не имеют клинических проявлений.

**В. А. Журавлев:**

— Широко известен факт, что каждый 4-й житель нашей планеты имеет свои особенности строения гипофиза. Сейчас основная борьба идет за снижение гипердиагностики. Во многих зарубежных странах в клинических рекомендациях заложено, что образование в гипофизе размером менее 6—5 мм, не вызывающее гормональных нарушений, считается нормой. Оценивать заключение по патологии гипофиза должен, мне кажется, эндокринолог. Если пациентку с гиперпролактинемией посмотрит гинеколог и увидит анатомическую особенность гипофиза и даже незначительно повышенный уровень пролактина, то последуют неверные диагностические и терапевтические назначения. На первичном консультативном приеме нейрохирурга встречаются 2 из 10 пациентов с подозрением на микроаденому, то есть не по показаниям. Есть возможность освободить много ресурсов при оптимизации качества диагностики.

**Т. В. Мохорт:**

— В эндокринологии идет глобальный процесс по разработке национальных протоколов. Виктор Владимирович, как вопросы, связанные с методикой диагностики и лечения объемных эндокринных образований желез, отражены в протоколах?

**В. В. Валувечич:**

— Год назад была создана рабочая группа, в состав которой вошли более 30 лучших специалистов страны, в том числе сотрудники кафедр эндокринологии БелМАПО и БГМУ, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Республиканского центра эндокринологии, работающего на функциональной основе, главные внештатные специалисты областей и Минска. За год было разработано более 25 вариантов протоколов. Их число обусловлено тем, что протоколы обсуждаются публично всей эндокринологической службой, в том числе и региональной, специалисты

активно участвуют, высказывают свои пожелания, замечания, предложения. В настоящее время работа над ними находится на завершающем этапе, главные внештатные специалисты по лабораторной и ультразвуковой диагностике, клинической фармакологии пишут свои рецензии. Внесено более 50 замечаний и предложений. Все специалисты отмечают детальность протоколов. Их объем составит около 300 листов. Работа над протоколами завершается, устраняются замечания, поступившие на предварительных этапах подготовки, и я думаю, что в скором времени мы отдадим их на утверждение.

**Т. В. Мохорт:**

— С вашего позволения я передаю слово Наталье Викторовне, которая расскажет о координирующей роли Республиканского эндокринологического центра, работающего на функциональной основе, но который выполняет колоссальную работу в подготовке протоколов, в организации работы с выявлением и мониторингом пациентов с объемными образованиями эндокринных желез.

**Н. В. Карлович:**

— Республиканский центр эндокринологии работает на функциональной основе на базе нашего Центра с 2005 г. Порядок организации работы республиканского уровня оказания медицинской помощи определен приказом Минздрава Республики Беларусь от 03.09.2014 № 910 «О совершенствовании оказания медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями». Эндокринологическая служба страны сегодня обладает хорошими кадровыми ресурсами. Замечательно, что создана четкая система логистики между различными организациями здравоохранения, которая позволяет обеспечить достойный уровень медицинской помощи практически при любой эндокринной патологии.

Проблемой является территориальная разбросанность службы, в первую очередь республиканского уровня, и в том, что многие важные для службы диагностические и лечебные процедуры выполняются в организациях здравоохранения не эндокринологического профиля, то есть на аутсорсинге.

В то время как все ключевые службы страны имеют профильные РНПЦ, республиканский уровень амбулаторной и стационарной эндокринологической помощи оказывается в разных учреждениях, не имеющих в названии упоминания об эндокринологии и размещенных территориально в Минске (Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения) и Гомеле (РНПЦ радиационной медицины и экологии человека). Пациент с патологией, которая требует оказания помощи на республиканском уровне, приезжает в Минск на консультацию в Республиканский центр эндокринологии. В ходе консультации выясняется, что ему нужна госпитализация и после этого он едет в Гомель на госпитализацию в эндокринологическое отделение. Конечно, для пациента это неудобно. При этом не могу не отметить, что у нас налажено хорошее взаимодействие с РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, точно так же, как и с большинством организаций здравоохранения, представители которых сегодня находятся здесь. Взаимодействие с городским онкологическим диспансером организовано в лучшем виде. С РНПЦ онкологии и медицинской радиологии есть много точек соприкосновения, которые еще не проработаны, и это задача на ближайшее будущее.

Назрела необходимость пересмотра приказа № 910, над которым мы сейчас работаем. Это позволит уточнить логистику взаимодействия организаций здравоохранения, задействованных в оказании эндокринологической помощи. Проект документа планируем обсудить с представителями этих учреждений.

В Республиканском центре эндокринологии организовано оказание медицинской помощи в первую очередь для диагностики и лечения так называемой редкой эндокринной патологии. Также мы являемся организационно-методическим центром эндокринологической службы, ведем и анализируем сводную статистическую отчетность по службе, а также сводную информацию республиканского регистра «Сахарный диабет».

Поскольку частота встречаемости ряда наиболее сложной эндокринной патологии невелика, организовывать диагностику на областном и районном уровнях этих заболеваний экономически не целесообразно. По крайней мере, лабораторной диагностики. Сегодня прозвучало, что в РНПЦ «Кардиология» делаются анализы на альдостерон, ренин и метанефрины. Это хорошо. Но приведу такой пример. В нашем центре за 2018 г. сделано 2200 исследований на альдостерон. Это не много. С учетом количества исследований и специфики выполнения тестов организация исследований на областном уровне в настоящее время экономически не целесообразна. И неизбежно приведет к длительному периоду ожидания результатов исследования. Целесообразно организовать централизованное выполнение исследований, объемы которых невелики, на республиканском уровне, на базе нашей лаборатории, а забор биологического материала осуществлять на базе областных и межрайонных эндокринологических центров.

При этом в регионах необходимо продолжить работу по обучению специалистов грамотному определению показаний для назначения диагностических тестов. Сегодня это проблема, ее подтверждает тот факт, что при выполнении значимого числа исследований регистрируется небольшое число случаев заболеваний. По данным службы статистики в год это 30 случаев вновь выявленной феохромоцитомы, 12 случаев первичного гиперальдостеронизма. Мы назначаем довольно много исследований, а выявление патологии остается на низком уровне.

Первичное звено здравоохранения, а также врачи-эндокринологи районного уровня загружены большим объемом работы, поэтому необходимо разработка простого и четкого алгоритма действий врачей первичного звена, чтобы правильно назначать первичные исследования для диагностики подозреваемой эндокринной патологии. Это касается не только вторичных артериальных гипертензий, связанных с заболеваниями надпочечников. Нужно научить врачей первичного звена, кому и каким образом пальпировать щитовидную железу, как проводить ее осмотр в рамках параллельного онкоосмотра. Сегодня принято, что щитовидная железа — орган визуальной локализации, а значит, врачи первичного звена обязаны проводить осмотр и пальпацию щитовидной железы в рамках параллельного онкоосмотра пациентов. Значит, врач должен как минимум опросить пациента, осмотреть и пальпировать щитовидную железу. Подчеркивая отсутствие знаний и навыков владения определенными методиками у врача общей

практики, мы констатируем, что система здравоохранения не работает на уровне высшего образования и интернатуры. Важно сосредоточиться на специалистах первичного звена, создать понятный инструмент, как заподозрить эндокринную патологию, какое обследование назначить и в каких случаях направить к эндокринологу. Если мы это сделаем, в наш центр увеличится поток профильных пациентов. Сегодня это зачастую не так.

#### **М. Г. Русаленко:**

— Я вспоминаю времена, когда только был создан Центр радиационной медицины, и ввиду недоверия к Гомелю нам приходилось доказывать, что мы можем работать на должном уровне. И тогда казалась странной идея директора А. В. Рожко, которая сегодня себя полностью оправдала, идея выездов в регионы заведующих отделениями с образовательной целью. Такие выездные образовательные семинары не только помогли проинформировать специалистов первичного звена, но и способствовали налаживанию личных контактов, обмену опыта, обсуждению проблем диагностики, выделению в регионах координаторов по тем или иным вопросам. И не стоит недооценивать роль телемедицинского консультирования, в том числе в онлайн-режиме, когда всем вместе можно обсудить сложную ситуацию и найти совместное правильное решение вместо того, чтобы направлять пациента в Минск или Гомель.

#### **Т. В. Мохорт:**

— В заключение следует отметить колоссальную заинтересованность врачей различных специальностей в оптимизации междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациентам с объемными образованиями эндокринных желез.

• Первоочередные задачи врачей первичного звена включают:

необходимость пальпации щитовидной железы; направление на специализированное обследование пациентов с артериальными гипертензиями, подозрением на надпочечниковую патологию; оценку уровня кальциемии в группах риска.

• При гормональном тестировании пациентов с подозрением на гиперальдостеронизм и феохромоцитому важно соблюдать правила забора проб для исследования.

• Необходимо дальнейшее внедрение системы TI-RADS при оценке узловых образований в проекции щитовидной железы.

• Обосновано развитие работы по выявлению вторичного и третичного гиперпаратиреоза не только у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, но и в других группах риска (синдром мальабсорбции, панкреатит, длительное использование диуретиков, бисфосфонатов и др.).

• Необходимы организационные решения по оптимизации междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациентам с объемными образованиями эндокринных желез (сложности в дообследовании единичных пациентов, нуждающихся в проведении ПЭТ с октреотидом, необходимость проведения хирургического лечения гормонально-активных доброкачественных опухолей надпочечников и инсулином на бесплатной основе).

Основные показания для исключения артериальных гипертензий эндокринного генеза:

артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии; артериальная гипертензия и семейный анамнез раннего начала артериальной гипертензии, нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте (40 лет); инциденталомы надпочечников (независимо от наличия артериальной гипертензии); наличие феохромоцитомы в анамнезе или у родственников первой линии родства; наличие нескольких прогрессирующих симптомов, патогномоничных для гиперкортицизма или сочетание задержки роста и увеличения веса у детей; не соответствующие возрасту патологические состояния (остеопороз и др.); выявление гипокалиемии в сочетании с артериальной гипертензией, спонтанной или индуцированной мочегонными препаратами; с артериальной гипертензией и апноэ во сне; родственники первой степени родства пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, имеющих артериальную гипертензию.

Показания для исследования уровня кальция в сыворотке крови:

женщины старше 50 лет; переломы в анамнезе, особенно низкоэнергетические или уменьшение роста; мочекаменная болезнь, особенно рецидивирующая; желчно-каменная болезнь; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; рецидивирующий панкреатит; нефрогенный несахарный диабет.

**Подготовила М. Елистратова.  
Фото автора.**

#### **Адрес редакции:**

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка

на «Здравоохранение» обязательна.

#### **Подписные индексы:**

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, Ю. В. Граховская, С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 03.02.2020. Тираж 1494 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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