

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 Лариса Александровна ФЕДОТОВА

Редакционная коллегия:

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	С. А. КРАСНЫЙ
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	А. И. КУБАРКО
С. ВЕКСНЕР (США)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
А. В. ВОРОБЕЙ	Т. В. МОХОРТ
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	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)

Зам. гл. редактора
Ю. К. АБАЕВ

Редакционный совет:

Н. И. БОЯРСКАЯ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Н. П. ЖУКОВА	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Е. Н. КРОТКОВА	А. В. СУКАЛО
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	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)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 8(881)/2020

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 Larisa A. FEDOTOVA

Editorial board:

M. V. BUHLER (Germany)	S. A. KRASNY
I. V. VASILEVSKIY	A. I. KUBARKO
S. VEKSNER (USA)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
A. V. VARABEI	T. V. MOKHORT
G. I. GERASIMOVICH	A. G. MROCHEK
G. L. GUREVICH	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	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)

Deputy Chief Editor
Yury K. ABAYEV

Executive Secretary

Editorial council:

N. I. BOYARSKAYA	D. L. PINEVICH
M. L. VISHNEVETSKY	A. V. SIKORSKIY
M. A. GERASIMENKO	V. A. SNEZHITSKIY
N. P. ZHUKOVA	A. G. STAROVOYTOV
E. N. KROTKOVA	A. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	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)	

От редакции 4

Клиническая медицина

Адащик В. Г., Строцкий А. В. Осложнения
чреспузырной аденомэктомии при использовании
различных методов гемостаза ложа железы 5

Фундаментальная наука — клинической медицине

Висмонт Ф. И. От адаптации к болезням 12

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Алехнович Л. И., Владимирская Т. Э.,
Адзерихо И. Э., Степанова Ю. И.** Значимость
клинических лабораторных исследований в оценке
состояния пациентов с COVID-19 25

Лекции и обзоры

Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 10.
Клиническое мышление 32

Шмак А. И. Кистозные опухоли поджелудочной
железы: эпидемиология, современные подходы
к диагностике и лечению. Часть 2 44

Обмен опытом

Жерко О. М. Ультразвуковая диагностика
глобального ремоделирования сердца
при хронической сердечной недостаточности
со сниженной фракцией выброса левого
желудочка 51

**Мохорт Т. В., Лихорад Н. М., Суходолова О. И.,
Юрениа Е. В., Шишко О. Н., Черенкевич С. А.**
Сложности диагностики хронической
надпочечниковой недостаточности 57

Юбилеи

Холодова Елена Алексеевна
(к 90-летию со дня рождения) 64

Олег Олегович Руммо
(к 50-летию со дня рождения) 66

Срочные публикации

Шишко В. И., Балабанович Т. И. Влияние синдрома
обструктивного апноэ/гипопноэ сна на течение
пароксизмальной формы фибрилляции
предсердий 67

Красильникова В. Л., Яроцевич А. Р. Коррекция
афакии у детей вследствие хирургического лечения
врожденной катаракты 74

Editorial Note

Clinical Medicine

Adaschik V. G., Strotsky A. V. Transvesical
adenomectomy complications after use of various
techniques for gland bed hemostasis

Fundamental Science to Clinical Medicine

Vismont F. I. From adaptation to diseases

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Aliakhnovich L. I., Vladimirskaia T. E., Adzerikho I. E.,
Stepanova Yu. I.** Importance of clinical laboratory studies
in assessing status of COVID-19 patients

Lectures and Reviews

Abayev Yu. K. Good doctor. Part 10. Clinical thinking

Shmak A. I. Cystic tumors of pancreas: modern
aspects of epidemiology, diagnosis, and treatment. Part 2

Sharing Experience

Zherko O. M. Ultrasonic diagnostics of global heart
remodeling in chronic heart failure with reduced left
ventricular ejection fraction

**Mokhort T. V., Likhorad N. M., Sukhodolova O. I.,
Yurenia E. N., Shishko O. N., Cherenkevich S. A.**
Difficult aspects in diagnosing chronic adrenal
insufficiency

Anniversaries

Elena A. Kholodova (to the 90th anniversary)

Oleg O. Rummo (to the 50th anniversary)

Urgent Publications

Shyshko V. I., Balabanovich T. I. Obstructive sleep
apnea/hypopnea syndrome impact on paroxysmal atrial
fibrillation

Krasilnikova V. L., Yarotsevich A. R. Correction
of childish aphakia due to congenital cataract surgical
management

Дорогие коллеги!

Каждая эпоха накладывает отпечаток на личность врача, однако неизменным всегда оставалось умение общаться с больным, сострадание, бескорыстие, высокая профессиональная и общая культура. Наше время характеризуется стремительным ростом технической оснащенности медицины. Это наложило отпечаток на формирование врача. Появилась генерация медиков, блестяще владеющих техникой, но утративших способность проникновения в душевный мир пациента (А. Ф. Сокол, 2014). «Что касается усредненных особенностей современного врача, то представляется возможным выделить следующее: все больший отход от классических методов диагностики с переоценкой аппаратно-инструментальных данных; все более выраженный примитивно-упрощенный экономический подход к врачеванию; тенденция к все большей дегуманизации («ветеринаризации») медицины, при которой игнорируются психологические, типологические, характерологические особенности пациента: нежелание врача вникать в домашний, рабочий «климат» и социальные условия жизни больного» (Н. В. Эльштейн).

Технологический прогресс и коммерциализация медицины привели к разобщенности врача и пациента. Чтобы стать настоящим целителем, врач должен, прежде всего, научиться слушать, однако о необходимости полной самоотдачи во время общения с пациентом не упоминается ни в одном учебнике по медицине. Анамнез стал самой большой жертвой медицинских технологий. По мнению американского кардиолога, лауреата Нобелевской премии Б. Лауна «искусство быть слушателем умирает, и медицина все больше полагается на показания приборов, которые не в состоянии разгадать тайны человеческого мышления и психики... Врач, дитя науки, не удовлетворяется общими положениями, а добывается однозначных фактических ответов. А между тем подчас проблемы больных легче понять, отталкиваясь от того, что дают нам литература и искусство, чем через научные факты. Наука может объяснить, как размножается вирус, но не может ответить, почему пролилась слеза ребенка». Врачевание принесено в жертву медицинской науке.

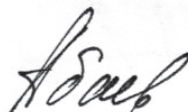
Писатель Н. Казинс, автор книги «Анатомия болезни с точки зрения пациента», подчеркивает: «Время, которое врач может уделить больному, — вот в чем, пожалуй, больной нуждается больше всего. К большому сожалению, как раз времени и не хватает слишком многим врачам — они увлекаются новой диагностической аппаратурой, ... им никак не удается выкроить достаточно времени на тщательный осмотр и подробную беседу с пациентом, что позволило бы им самим поставить диагноз». Акцент только на естественные науки лишил врача способности общаться с пациентом как человека с человеком.

Искусство общения основывается, прежде всего, на личной культуре медика, которая зачастую оставляет желать лучшего. Академик А. И. Воробьев пишет: «Предшествующее поколение полагало, что общечеловеческая культура является жизненной необходимостью в профессии врача. Вдруг я обнаружил, что подрастает поколение врачей, которое не знает, кто такие Альберт Швейцер, Федор Гааз, которым бесполезно рассказывать о «Записках врача» Вересаева и «Записках молодого врача» Булгакова, потому что эти врачи значительную часть своего интеллектуального багажа получили с телеэкрана». Лауреат Нобелевской премии физик Н. Бор считал, что «причина, по которой искусство может нас обогатить, заключается в его способности напоминать нам о гармониях, недостижимых для систематического анализа».

На медицинских факультетах в США начали преподавать литературу и искусство. Такое новшество возмещает недостаток традиционной подготовки будущих врачей, при которой внимание уделяется исключительно медицинским дисциплинам, а на изучение личности пациента, его внутреннего мира времени не остается. Польский психиатр А. Кемпиньский полагал, что «наука — это лишь «первый том» врачебных знаний, «вторым томом» является традиция, переходящая от одного поколения врачей к другому. Однако есть еще личный опыт «встреч» с миром больных — это содержание «третьего тома».

В заключение приведем блестящую по форме и глубокую по содержанию молитву Н. Казинса о даровании медикам высоких душевных качеств. «Я молю Бога, чтобы студенты-медики никогда не давали своим знаниям стать помехой в общении с больными. Я молю Бога, чтобы никакие технические чудеса не отвращали их в случае необходимости от простых средств из старенького докторского чемоданчика. Я молю Бога, чтобы входя к больному, они помнили не о расстоянии от двери до постели, а о расстоянии от глаз больного до своих ... Пусть студенты-медики придадут огромное значение науке, но пусть они не забывают, что наука их такова, что она лучше всего действует в сочетании с их искусством, а это искусство — основа их профессии. В конечном итоге ценность медицины зависит от степени уважения медика к человеческой душе».

Зам. главного редактора
профессор



Ю. К. Абеев



¹В. Г. АДАЩИК, ²А. В. СТРОЦКИЙ

ОСЛОЖНЕНИЯ ЧРЕСПУЗЫРНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОСТАЗА ЛОЖА ЖЕЛЕЗЫ

¹4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко, Минск, Беларусь,
²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Проанализировать возникающие после проведения чреспузырной аденомэктомии с использованием различных методов интраоперационного гемостаза осложнения с помощью классификации Clavien — Dindo.

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование, включающее 177 пациентов, проходивших лечение в урологическом отделении № 1 УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко» с 2016 по 2019 г. В зависимости от метода, который использовался для достижения интраоперационного гемостаза при выполнении открытой аденомэктомии, пациенты разделены на 2 группы: в 1-ю (n=90) вошли пациенты, которым гемостаз выполняли при помощи тампона, установленного в ложе удаленной аденомы, пропитанного лекарственным средством «Гамастат»; во 2-ю (n=87) — пациенты, у которых гемостаз достигался путем прошивания шейки мочевого пузыря на 12 часах нитью ПГА (2/0) и временным тампонированием ложа марлевым тампоном, пропитанным 3% раствором перекиси водорода.

Результаты. Послеоперационный период без осложнений прошел у 61 (67,4%) пациента в 1-й группе и у 27 (31%) пациентов во 2-й; осложнения воспалительного характера возникли соответственно у 7 (7,7%) и 17 (21,9%) пациентов; переливание эритроцитарной массы понадобилось соответственно в 2 (2,2%) и 11 (12,6%) случаях. Суммарная кровопотеря в 1-й группе составила $242,3 \pm 130,4$ мл; во 2-й — $505,2 \pm 186,6$ мл.

Заключение. После выполнения аденомэктомии наиболее часто возникают воспалительные и геморрагические осложнения. Однако во 2-й группе осложнения I степени регистрировали в 2,7 раза чаще и частота гемотрансфузий была в 5,5 раза выше, чем в 1-й, что свидетельствует об антимикробном и гемостатическом эффекте гамастата.

Ключевые слова: аденомэктомия, гемостаз, осложнения, гамастат.

Objective. To study the frequency of complications arising after transvesical adenectomy by intraoperative hemostasis various methods using the Clavien — Dindo scale.

Materials and methods. A prospective randomized clinical trial was conducted, including 177 patients who had undergone open adenectomy. Depending on the method of intraoperative hemostasis, the patients were divided into 2 groups. In the first group (90 patients) hemostasis was performed using a swab impregnated with the GAMASTAT and installed in the bed of the removed adenoma. In the second group (87 patients) hemostasis was performed by standard stitching of the bladder neck and tamponing the bed with a swab soaked in 3% hydrogen peroxide solution.

Results. The postoperative period was uneventful in 61 patients (67.4%) in the first group and in 27 patients (31%) in the second group. Complications of the inflammatory nature occurred in 7 patients (7.7%) and 17 in patients (21.9%) in the first and second groups respectively. Red blood cell transfusions were needed in 2 patients (2.2%) of the first group and in 11 patients (12.6%) of the second group. The total blood loss were 242.3 ± 130.4 ml and 505.2 ± 186.6 ml respectively. The differences in the complications number and the blood loss in the groups were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion. Inflammatory and hemorrhagic complications after an adenectomy occur most often after open adenectomies. However, complications of the 1st degree in the second group were 2.7 times more frequent and the blood transfusion frequency was 5.5 times higher than in the first group indicating at the Gamastat antimicrobial and hemostatic effect.

Key words: open prostatmectomy, hemostasis, complications, Gamastat.

HEALTHCARE. 2020; 8: 5—11.

TRANSVESICAL ADENOMECTOMY COMPLICATIONS AFTER USE OF VARIOUS TECHNIQUES FOR GLAND BED HEMOSTASIS

V. G. Adaschik, A. V. Strotsky

У мужчин пожилого и старческого возраста доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных урологических заболеваний

органов мочеполовой системы (МПС). В возрасте 40—50 лет частота возникновения гиперплазии простаты составляет 11,3%, в возрасте 80 лет — 81,4% [1—3]. Актуальность данного

заболевания возрастает, поскольку, по прогнозам ВОЗ, к середине XXI в. прирост населения в возрасте 60 лет и старше увеличится в 2 раза [4—7].

Золотым стандартом хирургического лечения ДГПЖ считается трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы. Но при больших по критериям Европейской ассоциации урологов (EAU) размерах железы (свыше 80 см³) результаты ТУР становятся хуже, чаще возникают различные осложнения. Поэтому при ДГПЖ больших размеров EAU рекомендует в качестве операции выбора, наряду с малоинвазивными методиками (гольмиевая, тулиевая энуклеация, биполярная высокочастотная энуклеация и лазерная вапоризация), проводить открытую аденомэктомию [8—10].

По данным статистики, в различных регионах России доля открытых оперативных вмешательств при ДГПЖ колеблется от 30 до 70%, в Украине — 30—35%, в Беларуси — около 55% пациентов. В Европе частота открытых вмешательств составляет 14—32% [11].

Проблема открытого оперативного вмешательства при ДГПЖ наиболее часто связана с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде и возникновением кровотечений, частота которых колеблется от 0,2 до 10% [12—14]. По данным EAU, частота гемотрансфузий после открытой простатэктомии составляет 7—14%; временное недержание мочи после операции — до 10%; формирование стриктур уретры — 6%; смертность — не более 0,25% за последние два десятилетия [8].

Современные методы, используемые для достижения окончательного интраоперационного гемостаза при открытой аденомэктомии, не имеют достаточной эффективности, поэтому поиск наилучшего решения этой непростой задачи продолжается [14, 15].

Цель исследования — проанализировать осложнения, возникающие после проведения чреспузырной аденомэктомии с использованием различных методов интраоперационного гемостаза ложа предстательной железы.

Материал и методы

На базе урологического отделения № 1 УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» в период с сентября 2016 по январь 2019 г. проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование, в которое было включено 177 пациентов

(табл. 1). Методом случайных чисел при помощи компьютерной программы Random Number Generator v1.3. они были разделены на 2 группы. Всем участникам выполняли открытую операцию по поводу ДГПЖ — чреспузырную аденомэктомию.

Пациентам 1-й группы (n=90) гемостаз во время вмешательства выполняли при помощи тампона, который устанавливали в ложе удаленной аденомы, пропитанного лекарственным средством «Гамастат», на 2—3 мин. Пациентам 2-й группы (n=87) интраоперационный гемостаз осуществляли путем прошивания шейки мочевого пузыря на 12 часах нитью ПГА (2/0) и временным тампонированием ложа марлевым тампоном, пропитанным 3% раствором перекиси водорода.

В обеих группах в раннем послеоперационном периоде для достижения гемостаза использовали катетер Фолея, натянутый в течение 4—6 ч, баллон которого раздували до 40—50 см³.

Всем 177 пациентам до операции на амбулаторном или стационарном этапах выполняли посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. В 1-й группе рост микроорганизмов выявлен в 53 (58,8%) случаях, из них у 37 (69,8%) пациентов с цистостомой, у 16 (30,2%) — без нее. Во 2-й группе у 45 (51,7%) пациентов отмечен рост микроорганизмов: 30 (66,6%) пациентов с надлобковым свищем мочевого пузыря и 15 (33,4%) — без него. Степень бактериурии в обеих группах колебалась от 10³ до 10⁸ (рис. 1).

В обеих группах к основной сопутствующей патологии относили: ишемическую болезнь сердца с пороками и недостаточностью клапанов сердца, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, компенсированную стадию сахарного диабета 2-го типа, хронический гастрит и дуоденит, сосудистую патологию — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и варикозную болезнь ног, мочекаменную и желчнокаменную болезни, онкопатологию кишечника, почек и других локализаций, а также нарушение жирового обмена.

При оценке результатов исследования, когда распределение признаков отличалось от нормального, применяли непараметрические методы.

Для сравнения групп по одному признаку применяли критерий Манна — Уитни (U).

Таблица 1

Результаты клинического обследования пациентов с ДГПЖ

Показатель	1-я группа	2-я группа
Средний возраст, лет	69,4±7,1	70,3±7,4
Вес, кг	85,6±8,1	87,1±9,2
Троакарная цистостома	40 (44,4%)	34 (39%)
Длительность стояния, сут	69,4±45,8	76,8±46,6
Камни мочевого пузыря	24 (26,6%)	23 (26,4%)
Уровень IPSS, балл	27,4±5,5	29,5±2,8
Индекс качества жизни (QoL)	5,3±0,7	5,5±0,5
Средняя скорость мочеиспускания (Q med), мл/с	6,9±2,1	7,4±1,9
Максимальная скорость мочеиспускания (Q max), мл/с	8,6±2,0	8,9±1,8
Длительность мочеиспускания, с	103,7±46,5	105,0±59,1
Объем мочи, мл	249,8±61,1	247,3±60,3
Средний объем остаточной мочи (OOM), мл	124,7±91,1	133,4±98,1
Объем предстательной железы, см ³	116,4±36,2	112,7±42,2
Наличие средней доли предстательной железы	26 (28,8%)	35 (40,2%)
Средний уровень PSAобщ., нг/мл	7,3	8,1
PSAcв., нг/мл	1,9	2,2
Длительность оперативного вмешательства, мин	74,5±21,6	76,9±19,9*
Протеинурия	67 (74,4%)	54 (62%)
Среднее количество белка в моче, г/л	0,46	0,54
Лейкоцитурия	73 (81,1%)	67 (77%)
Бактериурия	71 (78,8%)	65 (74,7%)
Пациенты с ноктурией:	51 (56,6%)	51 (58,6%)
в том числе по эпизодам за ночь:		
2	15	21
3	19	18
4	13	8
5	4	3
6	—	1
Расширение верхних мочевых путей, % пациентов	12,2	21,8

* p>0,05.

Сравнение частот бинарных признаков проводили методом корреляционного анализа по Спирману (с). Для определения достоверности внутри группы использовали Wilcoxon Matched Paris Test. Различия считали достоверными при p<0,05.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили на персональном компьютере с помощью программ MS Excel 2010, STATISTICA 6.0.

Для оценки послеоперационных осложнений в данном исследовании использовали

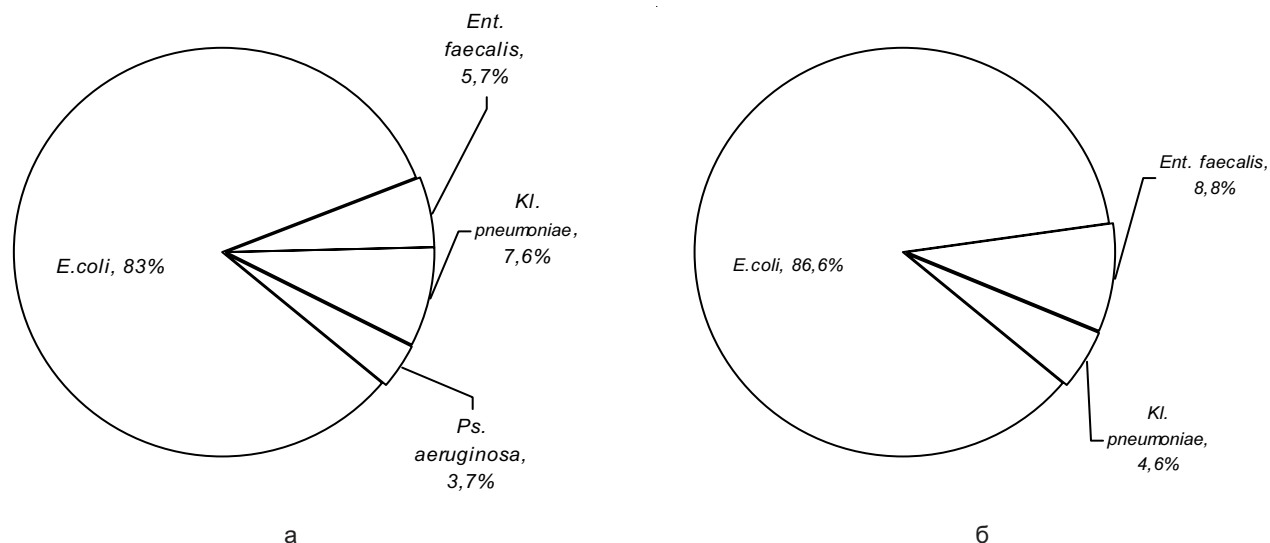


Рис. 1. Структура микроорганизмов, выявленных по данным посева мочи, у пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп

классификацию хирургических осложнений Clavien — Dindo в ее классическом изложении (табл. 2) [26, 27]. При этом следует отметить, что при урологических операциях осложнения I степени в большинстве своем носили закономерный характер, что обусловлено особенностями хирургических вмешательств в урологии (однократное повышение температуры в течение суток после вмешательства может быть обусловлено резорбцией мочи, которая попала в рану при вскрытии мочевого пузыря во время операции) и не может учитываться как осложнение. Из осложнений II степени в урологии имеет значение только гемотрансфузия, поскольку необходимости в парентеральном питании после урологических операций, как правило, не возникает.

Сравнительная оценка послеоперационных осложнений представляет собой сложную задачу, так как одни авторы считают некоторые патологические состояния осложнением, другие расценивают их как естественное течение послеоперационного периода и не учитывают. Поэтому данные у разных авторов и частота тех или иных осложнений иногда значительно различаются. Указанных недостатков можно избежать, если использовать классификацию хирургических осложнений Clavien — Dindo, хотя ее применение в различных специальностях (хирургии, гинекологии, урологии) имеет свои особенности.

Объективно оценить величину и степень тяжести интра- и послеоперационной кровопотери возможно при помощи учтенной кровопотери,

в состав которой входят: жидкая кровь, кровь в сгустках, резервуаре отсоса, на операционном материале, в промывных водах. Для определения кровопотери на операционном материале используется 4% антикоагулянт натрия цитрата в разведении с физиологическим раствором (соотношение 1:10), в который на 60 мин погружаются салфетки, шарики, простыни.

Зная процент гематокрита в полученных растворах (Hct1, %) и гематокрита красной крови до операции (Hct2, %), можно точно определить объем интра- и послеоперационной ($X_{и}$ и $X_{п}$, мл) кровопотери по формулам:

$$X_{и} = \text{Hct1} \cdot V;$$

$$X_{п} = M \cdot \text{Hct2} \text{ (мл)},$$

где V — объем раствора, мл; M — масса сгустка, г [17, 18].

Результаты и обсуждение

В обеих группах мочевины и креатинина, а также показатели свертывающей системы крови в пред- и послеоперационном периоде оставались в пределах нормы ($p > 0,05$). Ко 2-м суткам после операции отмечен незначительный лейкоцитоз $12,3 \pm 2,8 \cdot 10^9$ и $13,0 \pm 8,9 \cdot 10^9$ в 1-й и 2-й группах соответственно.

В 1-й группе на 2-е сутки после операции отмечено незначительное снижение показателей красной крови: уровень гемоглобина с 146 ± 12 г/л уменьшился до 122 ± 15 г/л; содержание эритроцитов — с $4,76 \pm 0,45 \cdot 10^{12}$ до $4,02 \pm 0,58 \cdot 10^{12}$; гематокрит — с $43,6 \pm 3,8$ до $36,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$).

Во 2-й группе в это же время после аденомэктомии зарегистрировано клинически

Таблица 2

Классификация хирургических осложнений Clavien — Dindo

Степень осложнений	Характеристика
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство
IIIA	Вмешательство без общего обезболивания
IIIB	Вмешательство под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа
IVA	Недостаточность одного органа
IVB	Полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

* Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки.

значимое снижение показателей гемоглобина, эритроцитов и гематокрита соответственно: с 145 ± 16 до 106 ± 15 г/л; с $4,73 \pm 0,64 \cdot 10^{12}$ до $3,42 \pm 0,60 \cdot 10^{12}$; с $43,4 \pm 4,8$ до $31,4 \pm 4,3\%$ ($p < 0,0001$).

В 1-й группе у 63 (69,6%) пациентов осложнений не наблюдалось. Осложнения I степени в виде лихорадки были у 5 (6,5%) пациентов и купировались путем назначения жаропонижающих препаратов и инфузионной терапии, II степень осложнений отмечалась в 4 (4,4%) случаях. Двум пациентам понадобилось переливание эритроцитарной массы с целью восполнения кислородной емкости крови. Острый орхоэпидидимит, купированный антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами, возник также у 2 (2,2%) пациентов. Осложнения III степени развились в 18 (19,4%) случаях. В частности, осложнения IIIA степени в форме острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) возникли у 11 (11,7%) пациентов и были ликвидированы установкой уретрального катетера Фолея на 2—3 сут. Осложнения IIIB степени наблюдались у 7 (7,7%) пациентов и были устранены путем проведения трансуретральной резекции клапана или резидуальной доли простаты (ТУРП), в том числе в 1 (1,1%) случае развился острый орхит, потребовавший выполнения орхэктомии.

Во 2-й группе у 34 (39%) пациентов осложнений не было. Осложнения I степени наблюдались в виде лихорадки в 12 (13,8%) случаях, II степени — у 18 (20,7%) пациентов. При этом трансфузию эритроцитарной массы проводили 11 (12,6%) пациентам, а явления орхита и эпидидимита возникли у 7 (8,1%). Осложнения III степени выявлены в 23 (26,4%) случаях. В частности, осложнения IIIA степени в форме ОЗМ развились у 12 (9,5%) пациентов и были устранены путем дренирования мочевого пузыря катетером. Осложнения IIIB степени возникли у 6 (6,9%) пациентов и были ликвидированы при проведении эндоскопического вмешательства под наркозом. Зарегистрированы 2 (2,3%) случая острого орхоэпидидимита, по поводу которых была проведена орхэктомия; 1 (1,1%) — ОЗМ (способ устранения — троакарная цистостомия). Проведены внутренняя оптическая уретротомия — у 1 (1,1%); открытая операция с тампонированием ложа простаты — у 1 (1,1%).

Осложнений IV степени, как и смертельных осложнений (V степень), в обеих группах не наблюдалось.

По данным российских ученых, кровопотеря во время аденомэктомии составляет около 250 мл, а в 1-е сутки после операции в зависимости от способов гемостаза может достигать 500 мл, при этом частота гемотрансфузий отмечается в 2,5—14,3% случаев [18—20].

По данным ЕАУ, частота гемотрансфузий при открытой аденомэктомии составляет 7—14% [8].

Лапароскопическая аденомэктомия требует от оперирующего хирурга большого опыта, она может применяться при выполнении симультанных вмешательств на органах брюшной полости (ОБП). Интраоперационная кровопотеря при данной методике колеблется от 200 до 487 мл [21—23].

Основываясь на данных белорусских ученых, после проведения трансуретральной резекции простаты объем кровопотери колеблется от 89 до 159 мл, в 2% случаев наблюдалось массивное послеоперационное кровотечение с тампонадой мочевого пузыря, частота гемотрансфузий — в 1,2—1,8% [25]. По данным А. А. Жебентяева, кровопотеря после выполнения ТУРП не превышала 265 мл, а частота гемотрансфузий составила 2—5% [26]. Важно отметить, что приведенные данные величины кровопотери после ТУРП не следует сравнивать с таковой при открытых аденомэктомиях, поскольку размеры ДГПЖ у пациентов, которым проведена ТУР, меньше 80 см³.

В 1-й группе интраоперационная кровопотеря составила $124,9 \pm 66,8$ мл; послеоперационная (1-е и 2-е сутки) — $117,5 \pm 78,1$ мл; суммарная — $242,3 \pm 130,4$ мл. Во 2-й группе пациентов кровопотеря во время операции составила $223,3 \pm 73,7$ мл; послеоперационная — $281,8 \pm 127,5$ мл; суммарная — $505,2 \pm 186,6$ мл ($p < 0,0001$). Различия статистически значимы между группами по показателям интра-, послеоперационной и суммарной кровопотери.

В послеоперационном периоде пациентам, у которых применялся препарат «Гамастат», цистостома удалена через $5,6 \pm 1,8$ сут, средний койко-день, проведенный в стационаре после операции, составил $6,1 \pm 2,2$ дня. У пациентов 2-й группы надлобковый свищ мочевого пузыря был закрыт через $11,4 \pm 2,1$ сут; длительность

пребывания пациентов в стационаре после операции — $13,2 \pm 3,5$ сут ($p < 0,0001$).

Всем пациентам выполняли морфологическое исследование в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро». У 3 (3,33%) пациентов 1-й группы выявлен синхронный рак предстательной железы. В 42 (46,6%) гистологических исследованиях обнаружены признаки хронического воспаления различной степени. Патологических изменений тканей, связанных с применением препарата «Гамастат», не выявлено.

Во 2-й группе рак предстательной железы имел место у 5 (5,74%) пациентов. Воспалительные изменения в материале наблюдались в 58 (66,6%) случаях.

Частота выявления синхронного рака простаты в обеих группах составила 4,5%.

Выводы

1. Послеоперационный период без осложнений наблюдался у 69,6% пациентов, которым интраоперационно с гемостатической целью применялся препарат «Гамастат». Во 2-й группе осложнения не выявлены у 39% пациентов ($p < 0,05$).

2. Частота переливания эритроцитарной массы после операции во 2-й группе была в 5,5 раза выше, чем в 1-й (12,6 и 2,2% соответственно), что свидетельствует о несомненном влиянии лекарственного средства «Гамастат» на величину кровопотери после чреспузырной аденомэктомии.

3. Осложнения I степени воспалительного характера (по классификации Clavien — Dindo [27, 28]) во 2-й группе выявлены в 2,1 раза больше, чем в 1-й, что бесспорно указывает на антимикробный эффект лекарственного средства «Гамастат» ($p = 0,003$).

4. Уменьшение частоты осложнений позволило сократить длительность пребывания пациентов в стационаре с $13,2 \pm 3,5$ до $6,1 \pm 2,2$ сут.

Контактная информация:

Адащик Вадим Григорьевич — врач-уролог урологического отделения № 1.
4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко.
Ул. Р. Люксембург, 110, 220089, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 208-28-74.

Участие авторов:

Концепция дизайна исследования: В. Г. А.
Сбор и обработка материала: В. Г. А.
Статистическая обработка материала: В. Г. А.
Написание текста: В. Г. А.
Редактирование текста: А. В. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Novara G., Calfano A., Gardi M. et al. Critical review of guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. *Eur. Urol.* 2006; 5(Suppl.): 418—29.
2. Строчкий А. В., ред. Урология. Минск; 2018: 91—2. [Strotsky A. V., red. *Urology*. Minsk; 2018: 91—2. (in Russian)]
3. Лопаткин Н. А., Сивков А. В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Москва; 1999: 99—102. [Lopatkin N. A., Sivkov A. V. *Benign Prostatic Hyperplasia*. Moscow; 1999: 99—102. (in Russian)]
4. WHO. Ageing and health. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
5. Gravas S., Bachmann A., Descazeaud A. et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. 2014. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/Non-Neurogenic-Male-LUTS_2705.pdf.
6. Lee S. H., Chung B. H., Kim C. S. et al. Survey on benign prostatic hyperplasia distribution and treatment patterns for men with lower urinary tract symptoms visiting urologists at general hospitals in Korea: a prospective, noncontrolled, observational cohort study. *Urology*. 2012; 79(6): 1379—84.
7. Аляев Ю. Г., ред. Болезни предстательной железы. Москва; 2009. 240 с. [Alyayev Yu. G., red. *Prostate Diseases*. Moscow; 2009. 240 s. (in Russian)]
8. Marien T., Kadrihasanoglu M., Miller N. L. Holmium laser enucleation of the prostate: patient selection and perspectives. *Res. Rep. Urol.* 2016; 8: 191—2.
9. Сергиенко Н. Ф., Бегаев А. И., Щекочихин А. В., Васильченко М. И. К вопросу о выборе способа операции при аденоме предстательной железы. *Воен. мед. журнал.* 2006; 7: 38—42. [Sergienko N. F., Begaev A. I., Shchekochikhin A. V., Vasilchenko M. I. The choice of the method of operation for benign prostatic hyperplasia. *Military medical journal*. 2006; 7: 38—42. (in Russian)]
10. Gravas S., Cornu J. N., Gacci M. et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). 2019. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2019.pdf>.
11. Asimakopoulos A. D., Mugnier C., Hoepffner J. L. et al. The surgical treatment of a large prostatic adenoma: the laparoscopic approach — a system review. *J. Endourol.* 2012; 26(8): 960—7.
12. Певзнер П. Н. Чреспузырная аденомэктомия. Новые предложения профилактики осложнений. Великий Новгород; 2005: 15—8. [Pevzner P. N. *Open Prostatectomy. New Suggestions for the Complications Prevention*. Velikiy Novgorod; 2005: 15—8. (in Russian)]
13. Gratzke C., Schlenker B., Seitz M. et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J. Urol.* 2007; 177(4): 1419—22.
14. Лопаткин Н. А., Лоран О. Б., Мартюв А. Г. Руководство по урологии. Москва; 1998. Т. 3. 470 с. [Lopatkin N. A., Loran O. B., Martov A. G. *Guidelines in Urology*. Moscow; 1998. Т. 3. 470 s. (in Russian)]
15. Хинман Ф. Оперативная урология. Атлас. Москва; 2007: 436—7 [Hinman F. *Operative Urology. Atlas*. Moscow; 2007: 436—7. (in Russian)]

16. Жебентяев А. А., Голдыцкий С. О. Доброкачественная гиперплазия простаты: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Минск; 2014: 63—5. [Zhebentyaev A. A., Goldytsky S. O. Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathogenesis, Clinic, Diagnosis and Treatment. Minsk; 2014: 63—5. (in Russian)]
17. Рагимов А. А., ред. Аутодонорство и аутогемотрансфузии. Москва; 2011: 35—40. [Ragimov A. A., red. Autodoning and Autohemotransfusion. Moscow; 2011: 35—40. (in Russian)]
18. Назаров Е. И. Способ гемостаза абсорбирующим гемостатическим покрытием в профилактике осложнений чреспузырной аденомэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009: 12—3. [Nazarov E. I. The method of hemostasis with an absorbent hemostatic coating in the prevention of complications of open prostatectomy. Abstract of diss. ... candidate of medical sciences. Moscow; 2009: 12—3. (in Russian)]
19. Джарбусынов Б. Чреспузырная аденомэктомия. Алма-Ата; 1975: 82—5. [Dzharbusynov B. Open Prostatectomy. Alma-Ata; 1975: 82—5. (in Russian)]
20. Соколов А. Е., Велиев Е. И. 5-летние результаты использования модифицированной техники позадилоной аденомэктомии в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров. Современные проблемы науки и образования. 2016; 5: 34—8. [Sokolov A. E., Veliev E. I. 5-year results of using the modified technique of open adenomectomy in the treatment of large BPH. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 5: 34—8. (in Russian)]
21. Котов С. В., Мамаев И. Э., Юсуфов А. Г. и др. Сравнение результатов лапароскопической и открытой позадилоной аденомэктомии. Материалы XIII съезда и XVII конгресса Российского общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов» (8—10 ноября 2017 г.). Москва; 2017: 364. [Kotov S. V., Mamaev I. E., Yusufov A. G. et al. Comparison of the results of laparoscopic and open posterior prostatectomy. Materials of the XVII Congress of the Russian Society of Urology. «110 years of the Russian Society of Urology». November 8-10, 2017, Moscow; 2017: 364. (in Russian)]
22. Мамаев И. Э., Кравец А. А., Пронкин Е. А. и др. Лапароскопическая позадилоная аденомэктомия. Хирургические и функциональные результаты. Материалы XIII съезда и XVII конгресса Российского общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов» (8—10 ноября 2017 г.). Москва; 2017: 368. [Mamaev I. E., Kravets A. A., Pronkin E. A. et al. Laparoscopic retropublic prostatectomy. Surgical and functional results. Materials of the XVII Congress of the Russian Society of Urology. «110 years of the Russian Society of Urology». November 8—10, 2017, Moscow; 2017: 364. (in Russian)]
23. Петряев А. В., Трифонов Е. Ю. Эндовидеохирургическая аденомэктомия — наш выбор в лечении гиперплазии простаты больших размеров. Материалы XIII съезда и XVII конгресса Российского общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов» (8—10 ноября 2017 г.). Москва; 2017: 370. [Petryaev A. V., Trifonov E. Yu. Endovideosurgical prostatectomy, our choice in the treatment of large BPH. Materials of the XVII Congress of the Russian Society of Urology. «110 years of the Russian Society of Urology». November 8-10, 2017, Moscow; 2017: 364. (in Russian)]
24. Пранович А. А., Симченко Н. И., Шуринык Н. М. и др. Биполярная трансуретральная резекция предстательной железы. Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине. В кн. Материалы Республиканской научно-практической конференции. Минск; 2010: 219—21. [Pranovich A. A., Simchenko N. I., Shurinyuk N. M. et al. Bipolar transurethral resection of BPH. Actual issues of specialized medical care, new directions in medicine. In: Materialy Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Minsk; 2010: 219—21. (in Russian)]
25. Ермолов А. С., Сахарова Е. А., Худенко Н. В. и др. Количественная оценка объема и степени тяжести интраоперационной кровопотери в хирургической практике. Гематология и трансфузиология. 2004; 50(4): 27—32. [Ermolov A. S., Sakharova E. A., Khudenko N. V. et al. Quantitative assessment of the volume and severity of intraoperative blood loss in surgical practice. Gematologiya i transfuziologiya. 2004; 50(4): 27—32. (in Russian)]
26. Clavien P. A., Sanabria J. R., Strasberg S. M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. Surgery. 1992; 111(5): 518—26.
27. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann. Surg. 2004; 240(2): 205—13.

Поступила 24.03.2020.

Принята к печати 23.04.2020.



Ф. И. ВИСМОНТ

ОТ АДАПТАЦИИ К БОЛЕЗНЯМ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Изучение состояний предболезни и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляет для современной профилактической медицины особую актуальность. Нам нужны идеи и программы, направленные на сохранение здоровья, а не только способствующие лечению болезней.

Результаты выполненных на кафедре патологической физиологии многочисленных исследований значимости бактериальной эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и патологии дают основание говорить о том, что изменения в аппарате нервной и эндокринной регуляции процессов энергетического и пластического обеспечения организма при бактериальной эндотоксинемии зависят от ее выраженности, нейромедиаторного и гормонального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, а также формирования различных состояний организма. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевым звеном в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс и в возникновении дисрегуляторной патологии. Неоднозначная направленность и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма, процессах теплообмена, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии во многом обусловлены изменением хемореактивных свойств нейронов и, в частности, активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга.

Полученные данные дают основание полагать, что эндотоксинемия является обязательным компонентом механизма развития общего адаптационного синдрома, продромального периода (предболезни) и патогенеза неспецифического симптомокомплекса различных важнейших заболеваний человека и животных. Экспериментально обоснована значимость эндотоксинемии, недостаточности детоксикационной функции печени в формировании предболезни как облигатного универсального фактора патогенеза заболеваний. Это определяет новые возможности для профилактики и лечения важнейших заболеваний человека и животных.

Ключевые слова: эндотоксинемия, дисрегуляция, терморегуляция, детоксикационная функция печени, тиреоидный статус, лихорадка, хемореактивные свойства церебральных нейронов, аргинин, пептидергические механизмы, предболезнь.

Studying the pre-disease conditions and the disease early stages as well as their mechanisms is of particular relevance for modern preventive medicine. We need ideas, health preserving programs and not those just favoring curing diseases. The outcomes of numerous studies carried out at the Department of Pathological Physiology devoted to the bacterial endotoxemia importance for dysregulation and pathology appearance suggest that changes in the apparatus of nervous and endocrine regulation of the energy and plastic processes in the body during bacterial endotoxemia depend on its severity, on the accompanying neurotransmitter and hormonal imbalance relevant to ensure the interaction of various organs and systems, forms of various states of the body. Lack of detoxification and endotoxin-eliminating liver function is a key link in the transformation of endotoxemia as a physiological phenomenon into a pathogenic process and in the dysregulation pathology occurrence. The ambiguous orientation and nature of changes in the body energy and plastic support, heat transfer processes, their neurotransmitter, hormonal and humoral support in the development of endotoxemia are largely due to changes in the chemoreactive properties of neurons and, in particular, the activity of adrenoreactive systems of the hypothalamic region of the brain. The data obtained suggests that endotoxemia is an essential component of the mechanism of development of the general adaptation syndrome, the prodromal period (pre-illness) and the pathogenesis of the nonspecific symptom complex of various major human and animal diseases. The significance of endotoxemia, of the insufficiency of the detoxification function of the liver in the formation of pre-disease as an obligate universal factor in the pathogenesis of diseases is experimentally substantiated. This defines new opportunities for preventing and treating major diseases of humans and animals.

Key words: endotoxemia, dysregulation, thermoregulation, liver detoxification function, thyroid status, fever, chemoreactive properties of cerebral neurons, arginine, peptidergic mechanisms, pre-illness.

Тенденция развития современной мировой медицинской науки состоит в том, что все в большей мере возникает необходимость изучения фундаментальных закономерностей жизнедеятельности организма как в нормальных условиях, так и при возникновении патологии. Это веление времени.

Известно, что нарушения жизнедеятельности развиваются на основе процессов, протекающих в здоровом организме, которые, изменяясь по интенсивности, длительности, локализации или по характеру взаимоотношений, не имеют адаптивного характера и становятся патогенными, то есть болезнетворными. Изучение переходных состояний между здоровьем и болезнью и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляет для современной профилактической медицины особую актуальность. Нам нужны идеи и программы, направленные на сохранение здоровья, а не только способствующие лечению болезней.

Как известно, адаптационный процесс обеспечивает повышение резистентности организма к воздействию на него фактору и как следствие — приспособление его к меняющимся условиям существования. Важным и необходимым компонентом адаптационного синдрома является стресс. В условиях стресса одни органы и системы становятся гиперактивными за счет других, а иногда и в ущерб себе. При этом их ресурсы быстрее истощаются и к тому же производится больше шлаков и токсинов, что увеличивает нагрузку на органы и системы детоксикации, элиминации, что делает организм слабым и уязвимым.

Необходимую меру осуществления процессов деятельности и функций структур организма обеспечивает регуляция. Изменение меры, обусловленное нарушением регуляции, представляет собой выражение и результат дисрегуляционной патологии. Центральные дисрегуляционные влияния на орган могут заключаться либо в недостаточности контролирующих механизмов, либо в усилении патогенной стимуляции. В конечном итоге дисрегуляция приводит к перенапряжению приспособительных — саногенетических механизмов организма в связи с действием на него повреждающих факторов. На фоне такого состояния воздействие какого-либо агента (в других условиях — непатогенного) может вызвать болезнь. Это не-

редко наблюдается после перенесенного ранее заболевания, при хроническом, повторном стрессе.

Переходное состояние между здоровьем и болезнью, предшествующее возникновению болезни, получило название предболезни (преморбидное, «ни болезнь, ни здоровье»). Состояние предболезни не имеет специфических признаков. Оно может быть выявлено при так называемых нагрузочных, функциональных пробах, позволяющих обнаружить ослабление и/или критическое снижение эффективности адаптивных механизмов организма.

В последние годы появляется все больше данных о значимости токсинов бактериального происхождения в жизнедеятельности здорового и больного организма [1—4]. Как называется, фактор эндотоксинемии (содержание токсинов бактериального происхождения в циркулирующей крови) имеет важное значение для взаимодействия различных органов и систем и, как следствие, для формирования различных состояний организма. Считается, что поступающие в кровоток и там циркулирующие эндотоксины бактериального происхождения в небольших количествах выполняют функцию «гормона адаптации», то есть фактора приспособления к меняющимся условиям жизнедеятельности. Однако поступающие в больших количествах из кишечника или откуда-то еще токсины бактериального происхождения в условиях недостаточности обезвреживающей (детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей) функции клеток печени, особенно клеток Купфера (КК), становятся патогенным (болезнетворным) фактором, который запускает механизмы развития целого ряда патологических состояний и болезней.

Основной источник таких эндотоксинов в организме человека и животных — кишечник [1], в его просвете освобождаются структурные компоненты микроорганизмов, среди которых находится и эндотоксин. Без каких-либо преувеличений можно сказать, что человек и животные живут в окружении эндотоксинов и эндотоксинемия является атрибутом жизни.

Как известно, в условиях стресса изменяется проницаемость гистогематических барьеров (от др.-греч. «ткань» и «кровь»). В таких условиях происходит поступление из кишечника в порталный кровоток значительных количеств

бактериальных эндотоксинов и в условиях его шунтирования может наступить интоксикация организма. Однако печень благодаря своим детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функциям ограничивает поступление токсических веществ в общий кровоток.

Поступающие с кровью из системы *v. portae* бактериальные эндотоксины активируют клетки печени (гепатоциты и КК) и крови (лейкоциты) — клетки, защищающие организм от всего чуждого. Такие активированные клетки выделяют цитокины — вещества, регулирующие процессы жизнедеятельности, обеспечивающие жизнедеятельность в новых условиях существования (интоксикации токсинами бактериального происхождения). Однако образующиеся в больших количествах, они оказывают токсическое, повреждающее действие, нарушая процессы энергообеспечения клеток, органов и систем. Избыточное образование цитокинов приводит не только к непосредственному повреждению клеток, но и к расстройству гармоничных, скоординированных в интересах целостного организма, процессов в деятельности нервной и иных регуляторных систем. Примечательно, что еще основоположник клеточной патологии Р. Вирхов пришел к заключению, что болезни начинаются с расстройства регуляции (дизрегуляции).

На современном этапе развития медицинской науки уже ни у кого не вызывает сомнения то, что дизрегуляция лежит в основе многих патологических процессов [5, 6], ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия [1—3], ее выраженность во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени [7].

Имеющиеся в научной литературе сведения дали основания полагать, что избыточное поступление в общий кровоток, в частности из кишечника, токсинов бактериального происхождения, особенно при недостаточности обезвреживающей функции печени, приводит к расстройству регуляции процессов жизнедеятельности, нарушению взаимодействия различных органов и систем, возникновению такого состояния организма как предболезнь, а в последующем — самой болезни.

Основной целью исследования было выяснение значимости детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дизрегуляции и формировании предболезни.

Материал и методы

Опыты выполнены на взрослых беспородных ненаркотизированных белых крысах с массой тела 160—180 г и взрослых кроликах обоего пола с массой тела 2,5—3,0 кг. Животные до постановки эксперимента в течение недели адаптировались к условиям вивария. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 20—24°C, что находится в пределах термонейтральной зоны крыс и кроликов. Соблюдались световой и шумовой режим. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных [8].

Согласно данным литературы о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, нейромедиаторном обеспечении регуляторных процессов, опыты проводили утром в строго определенное время (8.00—12.00). Все наблюдения проводили в термонейтральных условиях (20—22°C). Предметом исследования были процессы терморегуляции, детоксикации, обмена белков и липидов печени и плазмы крови, активность адрено- и холинореактивных, ренин-ангиотензиновой, опиоидной систем гипоталамической области мозга, а также активность системы гипофиз — цитовидная железа. В работе использованы известные экспериментальные модели: бактериальная эндотоксинемия, эндотоксиновая лихорадка, острое токсическое поражение печени четыреххлористым углеродом (CCl₄) и депрессия КК гадолиния хлоридом (GdCl₃), гипер- и гипотиреоз, а также применены современные биохимические, физиологические, радиоиммунные, иммуноферментные методы исследования, использован фармакологический подход.

Для создания модели бактериальной эндотоксемии и эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин *E. coli* (серотип 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам — внутривенно, кроликам — в крайнюю вену уха.

Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1% крахмальном растворе

вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 сут. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат «Трийодтиронина гидрохлорид» (Liothyronin, Berlin Chemie, Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 сут в дозе 30,0 мкг/кг.

Острое токсическое поражение печени у животных вызывали однократным интрагастральным введением раствора CCl_4 (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1 : 1) в дозе 5,0 мл/кг — крысам и 2,0 мл/кг — кроликам, селективную депрессию КК — введением в кровоток раствора гадолиния хлорида (GdCl_3 , Sigma) в дозе 10,0 мг/кг. Считается, что GdCl_3 избирательно блокирует КК [7, 9].

В опытах на кроликах и крысах изучали динамику показателей физической и химической терморегуляции: для оценки процесса теплоотдачи определяли температуру мочки уха у кроликов или корня хвоста у крыс, частоту дыхания, для оценки процессов термогенеза — объем потребляемого животным кислорода, активность дыхательных ферментов митохондриальной печени, уровень глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови.

Для оценки вегетативных показателей при бактериальной эндотоксинемии наряду с определением частоты дыхания регистрировали потребление животными кислорода и частоту сердечных сокращений. Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени. Частоту сердечных сокращений контролировали по ЭКГ. Потребление животными кислорода определяли камерным способом методом Миропольского, описанным О. Н. Елизаровой [10].

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции средних молекул (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Содержания СМ определяли методом кислотного-этанольного осаждения, разработанным В. М. Мойным и соавт. [11], СТК — способом, предложенным О. А. Радьковой и соавт. [12]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении [13].

Опыты с регистрацией импульсной активности нейронов мозга выполняли на кроликах под хлоралозо-уретановым наркозом (60/600 мг/кг, внутрибрюшинно). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1—3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам $A_3L_{1,5}H_{14}$ [14]. Влияние веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали каждые 4 с с помощью анализатора АМГ-1.

Взятие для исследований крови и тканей (мозг, печень) у животных проводили за возможно минимальное время после декапитации. Кровь собирали в охлажденные пробирки и центрифугировали 10 мин (5000 g при +4°C). Полученную сыворотку или плазму отбирали пипеткой и использовали в дальнейшем: сыворотку — для определения НЭЖК, мочевины, общего белка, липидов и глюкозы, в плазме определяли активность трипсиноподобных ферментов, содержание интерлейкинов, нейропептидов, гормонов, концентрацию свободных аминокислот и нитратов/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$).

Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс и ликворе у кроликов выявляли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈, активность аргиназы в печени — спектрофотометрически [15]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови [16].

Для оценки процессов обмена белков плазмы крови определяли концентрацию в крови животных общего белка, альбумина, свободных аминокислот, активность α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ).

Для определения содержания интерлейкинов в крови использовали метод иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов — радиоиммунологический метод с помощью наборов различных фирм. Активность системы гипофиз — щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (T_3) и тетраiodтиронина (T_4). Уровни ТТГ, T_3 и T_4 в плазме крови определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Выделение гипоталамуса при температуре от 0 до +4°C проводили по методу J. Glowinsky и соавт. [17]. Ткань гипоталамуса замораживали в жидком азоте и хранили до использования

при температуре -15°C . Для определения протеолитической активности взятую ткань сразу гомогенизировали и определяли в ней кислую и нейтральную пептидгидролазную активность. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования на холоде в триссахародной среде. Активность сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени определяли колориметрически по методике, разработанной Ф. Е. Путилиной и Н. Д. Ещенко [18], активность цитохром-с-оксидазы — методом, предложенным В. И. Малюк [19].

Содержание катехоламинов норадреналина (НА) и дофамина (ДА) в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом, описанным R. Laverty, K. Taylor [20]. Для изучения скорости оборота НА в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-*n*-тирозин («Regis», США) и ингибитор моноаминоксидазы паргалин (внутрибрюшинные инъекции). Радиоактивность в пробах определяли на жидкостном сцинтилляционном счетчике LS-5500 фирмы «Beckman» (США).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных систем использовали холино- и адреномиметики, адреноблокаторы, нейропептиды, а также аминокислоту L-аргинин, водные растворы которых вводили однократно: крысам под местной анестезией (новокаин раствор 5% подкожно) в правый боковой желудочек мозга в объеме 20 мкл или в боковую вену хвоста — 0,2 мл; кроликам — в полость правого бокового желудочка через вживленные химитроды в объеме, не превышающем 50 мкл, или в краевую вену уха — 1,0 мл.

Для изучения распределения ^{14}C -аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мкКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченого углеродом аргинина животных декапитировали, а затем выделяли гипоталамус по вышеописанной методике. Определение величины радиоактивности в пробах проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике LS-5500 фирмы «Beckman» (США).

С целью выяснения значимости аргиназы печени в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела использовали ингибитор аргиназы N^{G} -гидрокси-нор-L-аргинин

(nor NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин фирмы Carl Roth GmbH+Co.KG (Германия). Для изучения влияния L-аргинина и NO на показатели детоксикации и терморегуляции кроликам внутривенно, а крысам внутрибрюшинно вводили раствор L-аргинина моногидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) или неспецифического ингибитора NO-синтазы метилового эфира N^{G} -нитро-L-аргинина (L-NAME, Sigma, США).

Температуру кожи, как и ректальную температуру, измеряли у крыс и кроликов с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию температуры тела у бодрствующих крыс на протяжении всего опыта осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Эксперименты на крысах и кроликах проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными.

Полученные цифровые данные обработаны при помощи общепринятых методов вариационной биологической статистики с использованием критерия Стьюдента. Все данные представлены в виде среднего арифметического и средней ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность и характер изменений процессов теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональная и гуморальная регуляция под влиянием ЛПС зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Показано, что в условиях действия ЛПС в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз — щитовидная железа [2—4, 21, 22]. Внутрибрюшинное введение крысам ($n=12$) бактериального эндотоксина в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3, 1,2, 1,8, 1,2 и $0,7^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина и составляла $38,9 \pm 0,11$, $38,8 \pm 0,12$, $39,4 \pm 0,10$, $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ соответственно.

Введение в кровотоки ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n=9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС увеличивалась на 0,6, 1,3, 1,6 и 1,2°C ($p<0,001$) и составляла соответственно $39,2\pm 0,12$, $39,9\pm 0,10$, $40,2\pm 0,11$ и $39,8\pm 0,12$ °C. Развитие эндотоксической лихорадки у крыс и кроликов сопровождалось, наряду с повышением температуры тела, активацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержание СМ в плазме крови [2—4, 22].

Развитие эндотоксической лихорадки вызывало уменьшение концентрации общего белка, альбуминов, свободной аминокислоты аргинина и увеличение содержания α_1 -АТ и α_2 -МГ в плазме крови [23—25].

Установлено, что для выявленных изменений важное значение имеет повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 β , а также повышение активности системы гипофиз — щитовидная железа [21, 26, 27]. В опытах на гипо- и гипертиреодных животных выявлено, что именно повышение концентрации трийодтиронина в крови играет важную роль в активации термогенеза и процессов детоксикации [21, 27].

Опыты показали, что в условиях эндотоксической лихорадки повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность тиреотропной функции гипофиза и изменяется содержание в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы [21, 27], имеющих важное значение в механизмах терморегуляции, детоксикации и адаптации к экстремальным условиям существования. Внутривенное введение ЛПС (5,0 мкг/кг) крысам ($n=7$) приводило через 120 и 180 мин после инъекции к повышению на 32,1% ($p<0,05$) и 40,7% ($p<0,05$) уровня ТТГ в плазме крови. Содержание T_3 в крови животных снижалось на 33,3% ($p<0,05$), а концентрация T_4 повышалась на 24,2% ($p<0,05$) только на 180-й минуте лихорадки.

Эндотоксин в большой дозе (100 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. В условиях выраженной эндотоксинемии (о чем свидетельствовало значительное повышение уровня СМ в плазме крови, степени ее токсичности и ПНС) имело место значительное повышение уровня

ИЛ-1 β , но не ИЛ-6 в крови, угнетение тиреотропной функции гипофиза, повышение уровня T_4 и снижение концентрации T_3 . Выявленные изменения свидетельствовали о том, что в условиях выраженной бактериальной эндотоксинемии и снижения температуры тела угнетается функциональная активность печени, ее детоксикационная функция, а также процессы метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Полученные данные дали основание полагать, что бактериальный эндотоксин в малых дозах является неспецифическим мультипотентным активатором метаболических систем клетки, активатором макрофагов, детоксикационной функции печени, а его действие в больших дозах, сопровождающееся резким повышением уровня ИЛ-1 β в крови, приводит к плюриорганный недостаточности и угнетению процессов жизнедеятельности [2, 4, 26].

Складывается впечатление, что температура тела, процессы терморегуляции, энергетического и пластического обеспечения организма зависят от выраженности эндотоксинемии. А, как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровотоки избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и антиэндотоксической защиты. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функций [4, 22, 26].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1 : 1) CCl_4 (5,0 мл/кг), угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия [4, 22, 26]. Установлено, что развитие гипотермии в условиях поражения печени CCl_4 сопровождается также выраженным угнетением системы гипофиз — щитовидная железа, процессов дейодирования йодсодержащих гормонов. В этих условиях отмечалось понижение концентрации ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-1 β в крови [26].

Учитывая, что КК играют важную роль в инактивации эндотоксинов бактериального происхождения и образовании цитокинов, участвующих в регуляции температуры тела [7, 9], можно предположить, что в выявленных изменениях температуры тела, тиреоидного статуса

организма в условиях поражения печени CCl_4 могут иметь значение и КК.

Обнаружено, что действие в организме селективного ингибитора КК GdCl_3 (10 мкг/кг) [9] сопровождается активацией энергетических процессов в печени, процессов химической терморегуляции, повышением активности системы гипофиз — щитовидная железа, снижением концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышением температуры тела [26].

В опытах на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 пиритическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции, действие ЛПС в одной и той же дозе может приводить к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывать гипотермию [4, 22, 23]. Установлено, что действие бактериального эндотоксина в условиях предварительной затравки животного CCl_4 усугубляет нарушения в системе гипофиз — щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением концентрации α_1 -антитрипсина в крови [21, 23, 27].

Экспериментально вызванное угнетение GdCl_3 КК способствовало повышению активности системы гипофиз — щитовидная железа на действие эндотоксина и не отражалось на развитии эндотоксиновой лихорадки [26].

Известно, что конверсия тетраiodтиронина в трийодтиронин, в основном происходящая в печени, — одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [28, 29]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени, теплообмена, процессов энергетического и пластического обеспечения организма у крыс при эндотоксиновой лихорадке.

Выявлено, что у гипертиреодных крыс (ежедневное введение в течение 20 сут на 1%-ном крахмальном растворе трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) активируются процессы детоксикации и теплообразования и что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости подъема температуры тела при действии эндотоксина [21]. Необходимо отметить, что в механизмах выявленных изменений детоксикационной

функции печени и температуры тела при действии бактериального эндотоксина наряду с йодсодержащими гормонами щитовидной железы, по-видимому, может иметь важное значение и продуцируемый КК ИЛ-6. Уровень его в плазме крови после введения эндотоксина повышался, а в условиях угнетения — снижался [26].

В специальной серии исследований с целью уточнения роли КК в механизмах реализации гипертермического действия T_3 у крыс изучено влияние трийодтиронина гидрохлорида на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции КК GdCl_3 . Были получены убедительные доказательства того, что угнетение КК GdCl_3 препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного T_3 . Эти данные дали основание заключить, что КК участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм T_3 [26].

Следовательно, изменения теплообмена у крыс и кроликов в условиях как угнетения детоксикационной функции печени CCl_4 , так и ее эндотоксинобезвреживающей функции GdCl_3 , по-видимому, в значительной степени обусловлены изменением содержания T_3 и ИЛ-6 в крови. Гипотермия и угнетение детоксикационной функции печени в условиях поражения печени CCl_4 сопровождается понижением, а развитие гипертермии и активация процессов детоксикации в условиях депрессии КК GdCl_3 — повышением активности системы гипофиз — щитовидная железа и содержания ИЛ-6 в крови.

Полученные данные свидетельствовали о том, что функциональное состояние печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции определяет характер формирования вегетативных и, в частности, терморегуляторных реакций организма при действии бактериального эндотоксина. Были основания полагать, что недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени имеет ключевое значение в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс. Учитывая, что в условиях эндотоксиновой лихорадки в плазме крови у животных повышается активность ингибиторов протеиназ и содержание ИЛ-6, в то время как снижение их уровня имеет место при поражении печени CCl_4 , сопровождающемся

гипотермией, и что ингибиторы протеиназ играют важную роль в процессах образования и деградации пептидов [30], можно предположить, что ингибиторы протеиназ крови играют определенную роль в процессах терморегуляции и детоксикации при эндотоксической лихорадке.

Опыты показали, что введение в кровотоки α_1 -АТ приводит к стойкой и длительной гипертермии [24]. Также установлено, что действие в организме α_1 -АТ сопровождается повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз — щитовидная железа [23, 25].

Результаты исследований свидетельствовали о том, что изменения теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма в условиях эндотоксинемии в значительной степени обусловлены изменениями содержания T_3 , α_1 -АТ и ИЛ-6 в крови, во многом определяющими активность процессов детоксикации и терморегуляции. Данные проведенных исследований дали основание сделать заключение о том, что ингибиторы протеиназ и ИЛ-6 играют важную роль в поддержании температурного гомеостаза, формировании вегетативных реакций организма при бактериальной эндотоксинемии, а увеличение их содержания в крови является важным фактором патогенеза эндотоксической лихорадки. Система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ, активность которой во многом определяется функциональным состоянием печени, влияет на баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и терморегуляции в частности. Очевидно, что эта система может из фактора регуляции стать фактором патогенеза.

Нами было установлено, что способность печени выполнять свои обезвреживающие функции определяет характер формирования вегетативных реакций организма на действие ЛПС. Выявлено, что изменения вегетативных функций организма и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии являются следствием изменения активности гепатоцитов и КК и обусловлены сдвигами активности ряда регуляторных нейромедиаторных систем мозга. Обнаружено, что система протеолитических ферментов и их ингибиторов, активность которой во многом зависит от процессов их образования в печени, определяя «баланс нейро-

медиаторов и нейромодуляторов» в центрах регуляции вегетативных функций и терморегуляции в частности, может из фактора регуляции стать фактором патогенеза, то есть может стать болезнетворным, а не регуляторным фактором [2, 3, 23, 25].

Выявлено, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах, гуморальных и гормональных механизмах регуляции теплообмена при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся эндотоксической лихорадкой, значительная роль принадлежит снижению активности центральных адренореактивных систем и, в частности, α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга [31, 32], которое возникает в результате сдвигов в работе центральных пептидэргических механизмов, проявляющихся угнетением ренин-ангиотензиновой системы [33—35], растворимых форм нейтральных пептидгидролаз [36—38] и повышением содержания β -эндорфина в гипоталамусе и ПГЕ₂ в ликворе [39, 40].

Также обнаружено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии, зависящие от ее выраженности, во многом обусловлены и снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе [2—4, 41]. В условиях эндотоксической лихорадки через 120 мин после инъекции ЛПС в плазме крови у крыс ($n=7$) снижалось содержание аминокислоты аргинина на 32,4% ($p<0,02$) и составляло $163,5\pm 12,96$ мкмоль/л. Опыты, выполненные на ненаркотизированных кроликах, показали, что введение в кровотоки ЛПС приводит к снижению (через 60 мин после инъекции) содержания свободной аминокислоты аргинина как в плазме крови (с $264\pm 16,4$ до $115\pm 23,5$ мкмоль/л; $p<0,05$), так и в спинномозговой жидкости (с $44,7\pm 4,5$ до $11,2\pm 6,3$ мкмоль/л, $p<0,05$).

Известно, что недостаток или чрезмерное содержание отдельных аминокислот в крови вызывает нарушение функций нервной системы. Выявлено, что L-аргинин, уровень которого снижается в плазме крови и ликворе при бактериальной эндотоксинемии, после его введения в кровотоки или желудочки мозга, оказывает выраженное антипиретическое действие

в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадочной реакцией [4, 41, 42].

Установлено, что введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга в дозе 100 мкг на животное или в кровоток в дозе 20 мг/кг в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) приводит к снижению температуры тела. Антипиретический эффект L-аргинина солянокислого сопровождался угнетением теплопродукции (снижение частоты сердечных сокращений, угнетение липолиза и т. д.) и усилением теплоотдачи (полипное, вазодилатация поверхностных сосудов).

В серии исследований, проведенных с целью выяснения центральных механизмов антипиретического действия аминокислоты аргинина, установлено, что, хотя содержание и скорость оборота норадреналина в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс аргинина солянокислого в дозе 100 мкг достоверно не изменяется по сравнению с животными в контроле, хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина [2, 3, 41, 42].

В опытах на крысах выявлено, что центральное действие 1-норадреналина в дозе 10 мкг в условиях предварительного введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животное (за 15 мин) вызывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения ацетилхолина в дозе 2,5 мкг с эзеринем (5 мкг) в желудочки мозга уменьшались [2, 3, 41, 42].

Были основания полагать, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов [2—4, 41].

В специальной серии исследований установлено, что аргинин солянокислый в дозе 100 мкг

при введении в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Введение в желудочки мозга кроликов L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35°C вызывало значительное повышение (до 186,2%) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов [41, 42].

Полученные данные дали основание говорить о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных нейронов, в частности повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодной [43], что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных механизмах теплоотдачи и, как следствие, в пусковых механизмах, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

С целью выяснения вопроса, обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на высоте эндотоксиновой лихорадки действием аминокислоты на гипоталамические центры регуляции вегетативных функций и центры терморегуляции в частности, было исследовано распределение радиоактивности между кровью, ликвором и тканями терморегуляторных структур мозга в условиях эндотоксиновой лихорадки после введения в кровоток меченного углеродом аргинина солянокислого. Показано, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ¹⁴C-аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксиновой лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение по сравнению с животными контрольной группы уровня радиоактивности (на 28,9%, $p < 0,05$) в плазме крови, повышение (до 253%, $p = 7$, $p < 0,02$) в спинномозговой жидкости и в ткани гипоталамуса (до 150%, $n = 8$, $p < 0,05$).

Были основания полагать, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся

эндотоксиновой лихорадкой, происходит усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, то есть ведущей терморегуляторной структурой мозга и центром регуляции вегетативной функции организма.

Учитывая, что L-аргинин является основным источником образования NO [44, 45] и что гидролитическое расщепление аргинина аргиназой определяет уровень свободного аргинина в крови и тканях, имеющего важное значение в процессах терморегуляции и детоксикации [44, 46], изучены особенности изменения температуры тела и процессов детоксикации после внутрибрюшинного введения ЛПС в условиях депрессии аргиназы печени как пог NOHA, так и L-валином. Было установлено, что в условиях эндотоксиновой лихорадки повышается активность аргиназы печени, снижается уровень аминокислоты, аргинина и валина и повышается содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (конечных продуктов деградации NO) в плазме крови [4, 47, 48]. Выявлено, что депрессия аргиназы печени в условиях эндотоксиновой лихорадки препятствует активации детоксикационной функции печени и повышению температуры тела [47, 48].

Таким образом, результаты выполненных исследований дают основание говорить о том, что изменения в аппарате нервной, гормональной и гуморальной регуляции процессов теплообмена, детоксикации, энергетического и пластического обеспечения организма при бактериальной эндотоксинемии зависят от нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, поддержания гомеостаза. Направленность и характер изменений в процессах теплообмена, детоксикации, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов. Эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дизрегуляторной патологии и универсальным общепатологическим фактором развития такого состояния как предболезнь.

Очевидно, эндотоксинемия — обязательный компонент механизма развития общего адаптационного синдрома, продромального периода

(предболезни) и патогенеза неспецифического симптомокомплекса различных важнейших заболеваний человека и животных. Клиническое значение эндотоксинемии в формировании предболезни или как облигатного универсального фактора патогенеза заболеваний определяет новые возможности для профилактики и лечения важнейших заболеваний человека и животных.

Следовательно, многие болезни, в том числе обусловленные стрессом, могут быть предотвращены, другие же, уже начавшиеся, могут быть приостановлены, а в некоторых случаях даже вылечены с помощью очищения организма, снижения количества эндотоксинов во внутренней среде организма.

Проведение исследований в данном направлении с позиции значимости интоксикации бактериальными токсинами в возникновении дизрегуляторной патологии и предболезни является весьма актуальным и перспективным. Такие исследования имеют важное значение для познания механизмов поддержания гомеостаза, а также жизнедеятельности при различных состояниях, сопровождающихся эндотоксинемией, для понимания общих закономерностей реактивности, формирования представления о системных механизмах приспособления и восстановления, возмещения утраченных функций, а также решения прикладных задач повышения резистентности организма, действия болезнетворных факторов и обеспечения адаптации жизненно важных систем организма к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды и в условиях психоэмоционального стресса в частности.

Контактная информация:

Висмонт Франтишек Иванович — чл.- корр. НАН Беларуси, д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-23-95.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2003; 29(4): 98—109. [Yakovlev M. Yu. Elements of the endotoxin theory of physiology and human pathology. Byul. eksperim. biologii i meditsiny. 2003; 29(4): 98—109 (in Russian).]
2. Висмонт Ф. И., Висмонт А. Ф. Эндотоксинемия и дизрегуляторная патология. Новости медико-биологических наук. 2008; 1—2: 41—6. [Vismont F. I.,

- Vismont A. F. *Endotoxemia and dysregulation pathology. Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2008; 1—2: 41—6 (in Russian).]
3. Висмонт Ф. И. Роль эндотоксемии в дизрегуляторной патологии. *Здравоохранение.* 2012; 1: 17—21. [Vismont F. I. *The role of endotoxemia in dysregulatory pathology. Zdravookhranenie.* 2012; 1: 17—21 (in Russian).]
 4. Висмонт Ф. И. Эндотоксемия, дизрегуляция и формирование предболезни. *Весті НАН Беларусі. Сeryя мед. навук.* 2018; 15(1): 7—16. [Vismont F. I. *Endotoxemia, dysregulation and the formation of pre-disease. Vestsi NAN Belarusi. Seryya med. navuk.* 2018; 15(1): 7—16 (in Russian).]
 5. Крыжановский Г. Н. *Дизрегуляторная патология.* Москва: Медицина; 2002. 632 с. [Kryzhanovskiy G. N. *Dysregulatory Pathology.* Moscow: Meditsina; 2002. 632 s. (in Russian).]
 6. Крыжановский Г. Н., Акмаев И. Г., Магаева С. В., Морозов С. В. *Регуляция и дизрегуляция нейроиммунноэндокринных взаимодействий.* Москва: ГРМУ; 2002. 96 с. [Kryzhanovskiy G. N., Akmayev I. G., Magayeva S. V., Morozov S. V. *Regulation and Dysregulation of Neuroimmune Endocrine Interactions.* Moscow: GRMU; 2002. 96 s. (in Russian).]
 7. Маянский Д. Н. *Клетки Купфера и патология печени. Пат. физиология и эксперим. медицина.* 1985; 4: 80—6. [Mayanskiy D. N. *Kupffer cells and liver pathology. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya meditsina.* 1985; 4: 80—6 (in Russian).]
 8. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163. *О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов.* Available at: www.usrdoc.com. — Дата доступа: 01.04.2012. [Order of the USSR Ministry of Health of March 10, 1966 № 163. *On the norms of feeding laboratory animals and producers.* Available at: www.usrdoc.com. — Date of access: 04.01.2012 (in Russian).]
 9. Sehice E., Hunter W. S., Ungar A. L., Blatteis C. M. *Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs.* *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997; 813: 448—52.
 10. Елизарова О. Н. *Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении.* Москва: Медгиз; 1962. 174 с. [Yelizarova O. N. *Determination of Threshold Doses of Industrial Poisons when Administered Orally.* Moscow: Medgiz; 1962. 174 s. (in Russian).]
 11. Моин В. М. и др. *Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях:* а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. № 4323421/28-14; заявлено 02.11.87; опубл. 07.11.89. *Открытия. Изобретения.* 1989; 41: 415. [Moin V. M. i dr. *A method for determining substances of a group of medium molecules in biological fluids:* a. s. 1520445 SSSR, VRB F 01 № 33/50. № 4323421/28-14; *zayavleno 02.11.87; opubl. 07.11.89. Otkrytiya. Izobreteniya.* 1989; 41: 415 (in Russian).]
 12. Радькова О. А. и др. *Способ определения токсичности биологических жидкостей:* а. с. 1146570 СССР, МКИ б ОI № 1/28. № 3458007/28-13; заявлено 18.06.84; опубл. 23.03.85. *Открытия. Изобретения.* 1985; 41: 415. [Radkova O. A. i dr. *A method for determining the toxicity of biological fluids:* a. s. 1146570 SSSR, MKI b OI № 1/28. № 3458007/28-13; *zayavleno 18.06.84; opubl. 23.03.85. Otkrytiya. Izobreteniya.* 1985; 41: 415 (in Russian).]
 13. Парк Д. В. *Биохимия чужеродных соединений.* Москва: Медицина; 1973. 287 с. [Park D. V. *Biochemistry of Foreign Compounds.* Moscow: Meditsina; 1973. 287 s. (in Russian).]
 14. Sawyer C. H., Everett J. W., Green J. D. *The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates.* *J. Comp. Neurol.* 1954; 101: 801—24.
 15. Geyer J. W., Dabich D. *Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates.* *Anal. Biochem.* 1971; 39(2): 412—17.
 16. Moshage H. *Cytokines and the hepatic acute phase response.* *J. Pathol.* 1997; 181(3): 257—66.
 17. Glowinsky J., Iversen L. L. *Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions.* *J. Neurochem.* 1966; 13(8): 661—9.
 18. Путилина Ф. Е., Ещенко Н. Д. *Активность некоторых дегидрогеназ цикла Кребса в мозгу, печени и почках.* *Вестн. Ленингр. ун-та. Сер. Биология.* 1969; 4(21): 74—8. [Putilina F. Ye., Yeshchenko N. D. *The activity of certain Krebs dehydrogenases in the brain, liver and kidneys.* *Vestnik Leningr. un-ta. Ser. Biologiya.* 1969; 4(21): 74—8 (in Russian).]
 19. Малюк В. И. *Определение цитохром-с-оксидазы в митохондриях животных тканей.* *Вопр. мед. химии.* 1965; 2(4): 88—90. [Malyuk V. I. *Determination of cytochrome c oxidase in mitochondria of animal tissues.* *Vopr. med. khimii.* 1965; 2(4): 88—90 (in Russian).]
 20. Laverty R., Taylor K. *The fluorometric assay of catecholamines and related compounds.* *Anal. Biochem.* 1968; 22(2): 269—79.
 21. Висмонт Ф. И. *Роль эндотоксемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции.* *Здравоохранение.* 2011; 9: 26—30. [Vismont F. I. *Role of endotoxemia in formation of body thyroid status and thermoregulation.* *Zdravookhranenie.* 2011; 9: 26—30. (in Russian).]
 22. Шуст О. Г., Висмонт Ф. И. *О роли функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксической лихорадки.* *Здравоохранение.* 2000; 8: 23—5. [Shust O. G., Vismont F. I. *Role of functional liver failure in pathogenesis of endotoxin fever.* *Zdravookhranenie.* 2000; 8: 23—5 (in Russian).]
 23. Висмонт Ф. И., Шуст О. Г. *Роль детоксикационной функции печени и α_1 -антитрипсина крови в механизмах развития эндотоксической лихорадки.* *Весті НАН Беларусі. Сeryя медико-біологічных навук.* 2001; 1: 41—8. [Vismont F. I., Shust O. G. *The role of liver detoxification function and blood α_1 -antitrypsin in the mechanisms of development of endotoxin fever.* *Vestsi NAN Belarusi. Seryya mediko-biologicheskikh nauk.* 2001; 1: 41—8 (in Russian).]
 24. Висмонт Ф. И., Гуринов В. Н. *Гипертермический эффект ингибитора трипсина у крыс и кроликов.* *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* 1985; 100(11): 543—5. [Vismont F. I., Gurin V. N. *Hyperthermic effect of trypsin inhibitor in rats and rabbits.* *Byull. eksperm. biologii i meditsiny.* 1985; 100(11): 543—5 (in Russian).]
 25. Висмонт Ф. И., Глебов М. А. *Роль клеток Купфера и α_1 -антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса и терморегуляции при бактериальной эндотоксемии.* *Медицинский журнал.* 2013; 4(46): 54—7. [Vismont F. I., Glebov M. A. *The role of Kupffer cells*

and plasma α_1 -antitrypsin in the regulation of liver detoxification function, the formation of thyroid status and thermoregulation in bacterial endotoxemia. *Meditsinskiy zhurnal*. 2013; 4(46): 54—7 (in Russian).]

26. Висмонт Ф. И., Грищенко К. Н. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина. *Здравоохранение*. 2001; 8: 29—31. [Vismont F. I., Grishchenko K. N. Participation of Kupffer cells and hepatocytes in formation of body thermoregulatory reactions to action of endotoxin. *Zdravookhranenie*. 2001; 8: 29—31 (in Russian).]

27. Висмонт Ф. И., Глебов М. А. Роль детоксикационной функции печени в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2013; 2(10): 61—6. [Vismont F. I., Glebov M. A. The role of the detoxification function of the liver in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Mediko-biologicheskiye problemy zhiznedeyatel'nosti*. 2013; 2(10): 61—6 (in Russian).]

28. Туракулов Я. Х., Ташходжаева Т. П., Артыкбаева Г. М. Активность конверсии тироксина в трийодтиронин в печени и почках крыс. *Пробл. эндокринологии*. 1991; 37(4): 44—6. [Turakulov Ya. Kh., Tashkhodzhayeva T. P., Artykbayeva G. M. The conversion of thyroxine to triiodothyronine in rat liver and kidney. *Probl. endokrinologii*. 1991; 37(4): 44—6 (in Russian).]

29. Greg Kelly N. D. Peripheral metabolism of thyroid hormones: Review. *Altern. Med. Rev.* 2000; 5 (4): 306—33.

30. Гуринов А. В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе. Минск: Технопринт; 2003. 125 с. [Gurin A. V. Inhibitors of Proteinases and Blood Cytokines in the Mechanisms of Hyperthermia under Stress. Minsk: Tekhnoprint; 2003. 125 s. (in Russian).]

31. Висмонт Ф. И. Роль центральных адренореактивных систем в регуляции липидного обмена у животных в условиях перегревания и простагландиновой лихорадки. *Здравоохранение Белорусии*. 1981; 9: 61—2. [Vismont F. I. The role of central adrenoreactive systems in the regulation of lipid metabolism in animals under conditions of overheating and prostaglandin fever. *Zdravookhranenie Belorusii*. 1981; 9: 61—2 (in Russian).]

32. Висмонт Ф. И., Третьякович Е. А. О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксической лихорадке у кроликов. *Медицинский журнал*. 2007; 4(22): 45—7. [Vismont F. I., Tretiyakovich Ye. A. On the role of central adrenoreactive systems in the mechanisms of antipyretic action of acupuncture in endotoxin fever in rabbits. *Meditsinskiy zhurnal*. 2007; 4(22): 45—7 (in Russian).]

33. Vismont F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits. *Thermoregulation and Temperature Adaptation*. Ed. V. N. Gourine. Minsk; 1995; 73—8.

34. Висмонт Ф. И. Об участии ангиотензина II в механизмах регуляции функциональной активности б-адренореактивных систем гипоталамической области мозга и температуры тела у крыс и кроликов. «Физиология и биохимия медиаторных процессов»: материалы V Всесоюзной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения акад. АН Армянской ССР, член-корр. АН СССР Х. С. Коштоянца. Москва; 1990: 57.

[Vismont F. I. On the participation of angiotensin II in the mechanisms of regulation of the functional activity of β -adrenoreactive systems of the hypothalamic region of the brain and body temperature in rats and rabbits. In: «Physiology and biochemistry of mediator processes»: materials in the All-Union Conference, dedicated to 90 years from the birthday of Acad. Academy of Sciences of the Armenian SSR, corresponding member USSR Academy of Sciences H. S. Koshtoyants. Moscow; 1990: 57 (in Russian).]

35. Висмонт Ф. И. О роли ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогеналовой лихорадке. Система терморегуляции при адаптации организма к факторам среды: материалы Всесоюзной конференции, посвященной памяти профессора А. Д. Слонима. Новосибирск: ИГиГ СО АН СССР, Новосибирск; 1990. ч. 2: 273—5. [Vismont F. I. On the role of the renin-angiotensin system of the brain in the central mechanisms of thermoregulation in pyrogenal fever. Thermoregulation system during adaptation of an organism to environmental factors: materials of the All-Union Conference on the memory of Professor A. D. Slonim. Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences, 1990, Novosibirsk; 1990. Pt. 2: 273—5 (in Russian).]

36. Висмонт Ф. И. Об участии пептидгидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогеналовой лихорадке. В кн.: «Нейропептиды и терморегуляция»: материалы междунар. симпозиума по проблемам управления и биоэнергетики процессов терморегуляции. Минск: Наука и техника; 1990: 50—66. [Vismont F. I. On the participation of brain peptide hydrolases in the central mechanisms of thermoregulation during overheating and pyrogenal fever. In: *Neuropeptides and Thermoregulation: Proceedings of the International Symposium on the Problems of Control and Bioenergy of Thermoregulation Processes*. Minsk: Nauka i tekhnika; 1990: 50—66 (in Russian).]

37. Висмонт Ф. И. О регуляторной и патогенетической роли системы протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных механизмах терморегуляции. Тез. докл. IX съезда Белорусского общества физиологов. Минск. 1996: 15—6. [Vismont F. I. On the regulatory and pathogenetic role of the proteolysis system and endogenous proteinase inhibitors in the central mechanisms of thermoregulation. Abstracts of reports of the IX Congress of the Belarusian Society of Physiologists. Minsk. 1996: 15—6 (in Russian).]

38. Висмонт Ф. И., Шуст О. Г. О регуляторной роли пептидгидролаз мозга и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных процессах терморегуляции. Сб. ст. под ред. Гуринов В. Н. [и др.] «Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности». Минск: Полибиг; 1999: 37—8. [Vismont F. I., Shust O. G. On the regulatory role of brain peptide hydrolases and endogenous proteinase inhibitors in central thermoregulation processes. Sb. st. pod red. Gurina V. N. [i dr.] In: *Role of neuromediators and regulatory peptides in processes providing life activities*. Minsk: Polibig; 1999: 37—8 (in Russian).]

39. Висмонт Ф. И. О роли β -эндорфина гипоталамической области мозга в центральных адренергических механизмах теплообмена при бактериальной эндотоксемии. Тез. докл. XI съезда Белорусского

общества физиологов. Минск; 2006: 20 с. [Vismont F. I. On the role of β -endorphin of the hypothalamic region of the brain in central adrenergic mechanisms of heat transfer in bacterial endotoxemia. Abstract of reports of the XI Congress of the Belarusian Society of Physiologists. Minsk; 2006: 20 s. (in Russian).]

40. Гурин В. Н., Висмонт Ф. И., Елкин Ю. Б. О роли нейропептидов в центральных механизмах терморегуляции. В сб.: Физиологически активные пептиды. Пущино; 1988: 88—98. [Gurin V. N., Vismont F. I., Yelkin Yu. B. On the role of neuropeptides in the central mechanisms of thermoregulation. In: Physiologically Active Peptides. Pushchino; 1988: 88—98 (in Russian).]

41. Висмонт Ф. И., Висмонт А. Ф. К механизму формирования нейромедиаторной дисрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии. Медицинский журнал. 2011; 2(36): 27—30. [Vismont F. I., Vismont A. F. To the mechanism of the formation of neurotransmitter dysregulation in the central structures of regulation of body temperature in bacterial endotoxemia. Meditsinskiy zhurnal. 2011; 2(36): 27—30 (in Russian).]

42. Висмонт Ф. И., Степаненко Н. Н. Нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина в условиях экспериментальной лихорадки. Весті Академії наук Беларусі. Серія хімі. навук. 1997; 2: 102—6. [Vismont F. I., Stepanenko N. N. Neurochemical mechanisms of antipyretic action of L-arginine in experimental fever. Vestsi akademii navuk Belarusi. Seryia khim. navuk. 1997; 2: 102—6 (in Russian).]

43. Gordon C. J., Heath J. E. Integration in central processing in temperature regulation. Annu. Rev. Physiol. 1986; 48: 595—612.

44. Тэйлор Б. С., Аларсон Л. Х., Биллиар Т. Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции. Биохимия. 1998; 63(7): 905—23. [Taylor B. S., Alarson L. Kh., Billiar T. R. Inducible synthase of nitric oxide in the liver: regulation and functions. Biokhimiya. 1998; 63(7): 905—23 (in Russian).]

45. Scibior D., Czczot H. Arginine — metabolism and functions in the human organism. Postepy Hig. Med. Dosw. 2004; 58: 321—32.

46. Gerstberger R. Nitric oxide and body temperature control. News Physiol. Sci. 1999; 14(2): 30—6.

47. Лобанова В. В., Висмонт Ф. И. Об участии L-аргинин-NO системы в механизме антипиретического действия L-валина в условиях эндотоксической лихорадки. Военная медицина. 2015; 4(37): 105—7. [Lobanova V. V., Vismont F. I. On the participation of the L-arginine-NO system in the mechanism of antipyretic action of L-valine under endotoxin fever. Voyennaya meditsina. 2015; 4(37): 105—7 (in Russian).]

48. Лобанова В. В., Висмонт Ф. И. Об участии аргиназы печени в изменениях активности L-аргинин-NO системы, процессов детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии. Медицинский журнал. 2014; 4(50): 75—9. [Lobanova V. V., Vismont F. I. On the participation of liver arginase in changes in the activity of the L-arginine—NO system, detoxification processes and body temperature in bacterial endotoxemia. Meditsinskiy zhurnal. 2014; 4(50):75—9 (in Russian).]

Поступила 16.03.2020.

Принята к печати 19.05.2020.



Л. И. АЛЕХНОВИЧ, Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, И. Э. АДЗЕРИХО, Ю. И. СТЕПАНОВА

ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Показана важность лабораторных показателей, которые могут быть предикторами развития тяжелого и неблагоприятного течения COVID-19. У пациентов, пребывавших в тяжелом клиническом состоянии, наблюдалась патологическая коагуляция. Активация коагуляции может быть ассоциирована с устойчивым воспалительным ответом. Биомаркеры, связанные с инфекцией, различались у пациентов с тяжелым и легким течением COVID-19. Важными показателями для формирования стратегии лечения являются уровни С-реактивного белка и прокальцитонина, других провоспалительных цитокинов и показателей иммунного ответа. Сочетанное исследование интерлейкина-6 и D-димеров позволяет предсказать тяжелое течение COVID-19. Уделено внимание корреляции неблагоприятных исходов COVID-19 с тяжестью гиперкоагуляции, нарушением сердечной деятельности и повреждением миокарда, нарушениями гемопозза на фоне септического состояния и эндотоксикоза, интенсивностью системного воспалительного процесса.

Ключевые слова: COVID-19, лимфоцитопения, провоспалительные цитокины, D-димеры, тропонин I, C-реактивный белок, прокальцитонин, лактатдегидрогеназа, коагулопатия, дисрегуляция иммунного ответа.

The review shows the importance of studying laboratory indicators that could be predictors of the development of the COVID-19 severe and adverse course. Pathological coagulation was observed in severely ill patients. The coagulation activation might be associated with a sustained inflammatory response. The infection-related biomarkers differed in patients with severe and mild COVID-19. The C-reactive protein and procalcitonin, other pro-inflammatory cytokines and indicators of the immune response levels are important indicators for developing the treatment strategy. The combined detection of interleukin-6 and D-dimers is a good predictor of severe COVID-19. Attention is paid to the adverse outcomes of COVID-19 correlation with the hypercoagulation severity, cardiac abnormalities and myocardial damage, hematopoiesis disorders against the septic state and endotoxemia, and the intensity of the systemic inflammatory process.

Key words: COVID-19, lymphocytopenia, pro-inflammatory cytokines, D-dimers, troponin I, C-reactive protein, procalcitonin, lactate dehydrogenase, coagulopathy, dysregulation of the immune response.

HEALTHCARE. 2020; 8: 25—31.

IMPORTANCE OF CLINICAL LABORATORY STUDIES IN ASSESSING STATUS OF COVID-19 PATIENTS

L. I. Aliakhnovich, T. E. Vladimirskaia, I. E. Adzerikho, Yu. I. Stepanova

Коронавирус SARS-CoV-2 является новым возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома, эпидемия которого возникла в г. Ухань (провинция Хубэй, Китай) в декабре 2019 г. В дальнейшем заболевание быстро распространилось по всему миру, в результате чего Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила о пандемии данного коронавируса и вызываемом им заболевании CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19).

Коронавирусы (Coronaviridae) составляют большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. До 2019 г. самыми тяжелыми коронавирусными

инфекциями с высоким уровнем летальности считались тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome — SARS) и ближневосточный респираторный синдром (Middle Eastern Respiratory Syndrome — MERS).

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV, впервые был зарегистрирован в Китае в конце 2002 г. За период эпидемии во всем мире, включая Канаду и США, зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 закончились летальным исходом. С 2004 г. не было зарегистрировано ни одного случая данного заболевания [1].

Коронавирус MERS-CoV, впервые выявленный в Иордании и Саудовской Аравии в 2012 г., стал причиной ближневосточного респираторного синдрома. Большинство случаев данного

заболевания возникали и продолжают возникать в Саудовской Аравии, но отмечены случаи и во Франции, Германии, Италии, Тунисе и Великобритании, в том числе у людей, находившихся на Ближнем Востоке на отдыхе или в командировке. В качестве основного источника инфекции подозревают одногорбых верблюдов, однако механизм передачи вируса от верблюда человеку неизвестен. От человека к человеку вирус передается контактно-бытовым или воздушно-капельным путем, при этом большинство случаев такого инфицирования приходится на медицинских работников, обеспечивающих уход за пациентами с MERS. Летальный исход наступает приблизительно в 35% случаев [1]. За период с 2012 по 29 декабря 2019 г. ВОЗ получила уведомления в общей сложности о 2494 лабораторно подтвержденных случаях ближневосточного респираторного синдрома в мире, из которых 858 закончились смертельным исходом [2].

Длительный инкубационный период COVID-19 и относительно низкая патогенность по сравнению с ранее известными коронавирусными инфекциями привели к быстрому распространению данного заболевания во всем мире. По информации ВОЗ, на 18 июня 2020 г. в мире насчитывалось 8,4 млн случаев заражения коронавирусом, 4,4 млн (52,6%) из них закончились выздоровлением, 451 930 (5,4%) — смертью пациентов.

Специфическая лабораторная диагностика COVID-19 основана в первую очередь на прямой идентификации возбудителя в биологическом материале: мазках из носа, носоглотки, в промывных водах бронхов, эндотрахеальном, назофарингеальном аспирате, мокроте, биопсийном или аутопсийном материале. Молекулярная идентификация вируса SARS-CoV-2 является золотым стандартом диагностики и осуществляется постановкой полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (rRT-PCR) или методом секвенирования следующего поколения вирусного генома [3—5]. В дополнение к молекулярной идентификации возбудителя используются и иммунологические экспресс-методы, позволяющие достаточно быстро обнаруживать в крови антитела против вируса SARS-CoV-2 класса IgM и IgG и тем самым выявлять инфицированных пациентов и бессимптомных носителей на разных стадиях заболевания с целью

эффективного предотвращения передачи вируса и обеспечения своевременного лечения пациентов [3, 6].

Тем не менее в условиях пандемии COVID-19 роль лабораторной диагностики далеко не ограничивается использованием методов этиологической диагностики и осуществлением контроля за эпидемиологической ситуацией. Как показали события последнего времени, в условиях быстрого распространения инфекции и огромного количества пациентов медицинские лаборатории во всех странах мира не справляются с идентификацией вируса. Сказывается и недостаточное количество диагностических наборов, и загруженность медицинского персонала, что приводит к длительным срокам ожидания результатов исследования. Поэтому, пока отсутствуют результаты специфического тестирования на COVID-2019, решающее значение в диагностике и принятии клинического решения имеют не только анамнез пациента, характер течения болезни, но и результаты широкого спектра клинических лабораторных исследований, в первую очередь гематологических, биохимических, коагулологических.

На основании накопленных в мире знаний о лечении пациентов с COVID-19 и его осложнениями рекомендуется достаточно большой перечень лабораторных показателей, определяемых в клинико-диагностических лабораториях для оценки тяжести и прогрессирования заболевания, прогноза неблагоприятного исхода, мониторинга терапии. К таковым относят:

- общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- развернутый биохимический анализ крови: определение мочевины, креатинина, электролитов, активности печеночных ферментов, билирубина, глюкозы, альбумина, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, ферритина;
- определение, по возможности, таких медиаторов воспаления, как интерлейкин-6 (IL-6), IL-4, IL-10, α -фактор некроза опухоли (TNF- α) и других индикаторов воспаления и иммунного статуса;
- выполнение тестов коагулограммы с определением активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ) и расчетом международного

нормализованного отношения (МНО), определением маркеров тромбинемии и в первую очередь D-димеров [7—17].

Исследование показателей красной крови позволяет клиницисту оценить степень и характер анемии у пациента; количество лейкоцитов и нейтрофилов, СОЭ — характер воспалительного ответа; уровень лимфоцитов — степень вирусной нагрузки на организм. Наблюдение за изменениями основных биохимических показателей, указывающими на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующей хронической патологии и развитие осложнений, играет важную роль в определении тактики симптоматической терапии и прогнозе исхода заболевания. Кроме того, для оценки клинического течения болезни и ее осложнений, степени поражения легких, для формирования стратегии лечения важными показателями являются уровни СРБ и прокальцитонина, других провоспалительных цитокинов и показателей иммунного ответа. Изменения клоттинговых тестов коагулограммы в динамике от укорочения времени свертывания до его удлинения, последовательное снижение концентрации фибриногена и тромбоцитов, повышение уровней маркеров тромбинемии характеризуют степень нарушений системы свертывания крови, развивающуюся тромбинемия, коагулопатию потребления и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).

По данным итальянских исследователей G. Lippi и M. Plebani, наиболее часто при COVID-19 встречалась лимфопения — в 35—75% случаев; повышенные уровни СРБ отмечались в 75—93% случаев, активность ЛДГ — в 27—92% случаев; СОЭ была повышена почти в 85% случаев, а высокие уровни D-димеров выявлялись в 36—43% случаев. Низкие концентрации сывороточного альбумина и гемоглобина отмечались в 58—98% и 41—50% случаев соответственно [10].

В одном из самых ранних ретроспективных исследований была проведена сравнительная оценка лабораторных показателей в динамике у 191 пациента с лабораторно подтвержденным COVID-19, из которых 137 были выписаны и 54 умерли в больницах г. Ухань (Китай) по состоянию на 31 января 2020 г. [18]. Исходное количество лимфоцитов было достоверно более высоким у выздоровевших пациентов по сравнению с умершими. Самый низкий уровень лим-

фоцитов у пациентов, справившихся с заболеванием, отмечался на 7-е сутки от начала болезни и повышался по мере выздоровления, в то время как тяжелая лимфопения наблюдалась у всех 54 погибших пациентов до самой смерти. Уровни D-димеров, высокочувствительного тропонина I, сывороточного ферритина, IL-6 и активность ЛДГ были достоверно повышены у умерших пациентов по сравнению с выздоровевшими. По мере ухудшения состояния пациентов концентрации данных специфических белков и активность ЛДГ только повышались. У умерших пациентов концентрация высокочувствительного тропонина I быстро увеличивалась с 16-х суток от начала заболевания, тогда как активность ЛДГ повышалась на ранней стадии течения болезни у всех пациентов, но снижалась начиная с 13-х суток течения заболевания у выздоровевших от COVID-19 пациентов. Данное ретроспективное когортное исследование выявило несколько биохимических факторов, отражающих риск смерти взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 в г. Ухане. Авторы отмечают, что пожилой и старческий возраст в сочетании с уровнями D-димеров, превышающими 1 пг/мл, и более высоким показателем оценки полиорганной недостаточности у пациентов с септическим синдромом SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) связан с повышенной вероятностью летального исхода. Для тяжелого течения COVID-19 наиболее характерны лимфопения, повышенные уровни IL-6, высокочувствительного тропонина I и ЛДГ в крови.

В аналогичном ретроспективном исследовании D. Wang и соавт. оценивали динамику лабораторных показателей в течение 19 дней госпитализации у 138 пациентов с COVID-19, включая 33 пациентов с тяжелым течением заболевания, пять из которых умерли во время пребывания в стационаре [19]. Наиболее распространенными отклонениями лабораторных показателей у наблюдаемых в данном исследовании пациентов были лимфопения (70,3%), удлиненное протромбиновое время (58%) и повышенная активность ЛДГ (40%).

У пациентов, нуждавшихся в интенсивной терапии, были отмечены статистически значимые различия с соответствующими данными у пациентов с менее тяжелым течением COVID-19: более высокое содержание лейкоцитов и нейтрофилов (в 1,5 и 1,7 раза соответственно),

более низкое содержание лимфоцитов (в 0,9 раза), а также более высокие значения активности таких ферментов, как ЛДГ, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (в 2,1, 1,5 и 1,8 раза соответственно). Отмечалось также повышение уровня общего билирубина (в 1,2 раза), креатинина (в 1,1 раза), высокочувствительного тропонина I (в 2,2 раза), D-димера (в 2,5 раза) и прокальцитонина (в 1,2 раза). Повышенные концентрации прокальцитонина и D-димеров наблюдались у 75% пациентов отделения интенсивной терапии.

По мнению авторов, такие изменения лабораторных показателей указывают на то, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 может быть связана с клеточным иммунодефицитом, активацией коагуляции, повреждением миокарда, печени и почек. При анализе изменений лабораторных показателей у 28 выживших и 5 скончавшихся пациентов отделения интенсивной терапии исследователи отметили, что у умерших от COVID-19 пациентов количество нейтрофилов, уровень D-димеров, мочевины и креатинина увеличивались, а количество лимфоцитов снижалось до наступления летального исхода. D. Wang и соавт. считают, что нейтрофилия и лейкоцитоз могут быть связаны с цитокиновым штормом, вызванным вирусной инвазией; активация коагуляции может быть сопряжена с устойчивым воспалительным ответом, а прямое воздействие вируса вызывает к тому же острое повреждение почек, гипоксию и шок.

Подобные данные были получены в исследовании J. Zhang и соавт., в котором представлены сведения о 140 пациентах с COVID-19, из которых 58 имели тяжелое течение заболевания. Достоверно более высокие значения D-димеров, СРБ и прокальцитонина (в 2, 1,7 и 2 раза соответственно) отмечены у пациентов с тяжелой формой заболевания по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с более легкой формой [20].

Аналогичные выводы сделали Y. Liu и соавт., которые показали, что тяжесть заболевания может быть предсказана по лимфопении, нейтрофилии, низким значениям альбумина, а также по повышенным значениям ЛДГ и СРБ [21].

В исследовании, опубликованном С. Huang и соавт., сообщается о результатах лечения 140 пациентов с COVID-19, из которых 13 имели тяжелое течение болезни [22]. Значимыми

предикторами поступления пациентов в отделение интенсивной терапии являлись лейкоцитоз, нейтрофилия, лимфопения, удлинение протромбинового времени, высокие значения D-димеров, повышение активности аланинаминотрансферазы и уровня билирубина.

Группа исследователей во главе с N. Tang ретроспективно проанализировала показатели коагуляции у 183 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 во время их пребывания в стационаре [23]. Средний возраст пациентов составил 54,1 года (от 14 до 94 лет). Из них 75 (41,0%) пациентов имели хронические заболевания, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные, заболевания дыхательной системы, злокачественные новообразования, хронические заболевания печени и почек и др. Все пациенты получали противовирусную и поддерживающую терапию после постановки диагноза. К концу наблюдения 78 (42,6%) пациентов были выписаны, 21 (11,5%) человек умер, остальные 84 (45,9%) пациента оставались в больнице в стабильном состоянии. Было обнаружено, что патологические параметры коагуляции чаще выявлялись у умерших пациентов. Так, количество тромбоцитов от 50 до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечались у 33,3 и 23,8% умерших пациентов соответственно, уровни D-димеров более 1 мг/л и удлинение протромбинового времени более чем на 3 с — у 100 и 84,4% соответственно. При этом значения протромбинового времени, D-димеров и продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) были выше в 1,14, 3,5 и 1,9 раза соответственно у умерших пациентов по сравнению с выжившими. В целом 71,4% умерших пациентов соответствовали определенным Международным обществом по изучению тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) диагностическим критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), в то время как такие критерии отмечались только у 0,6% выздоровевших пациентов. Авторы подчеркивают, что ДВС-синдром часто встречался у умерших пациентов от COVID-19 и аномальные результаты коагуляции, особенно значительное повышение уровня D-димеров и ПДФ, могут иметь значение для выбора терапии и прогноза исхода заболевания.

Результаты оценки прогностической и диагностической значимости показателей лабораторных тестов, проведенной Y. Gao и соавт.,

показали, что уровни IL-6 и D-димеров могут быть связаны с тяжестью заболевания [24]. В исследование включены 43 взрослых пациента с COVID-19, которые были классифицированы на группы с легким ($n=28$) и тяжелым ($n=15$) течением заболевания. Сравнение лабораторных показателей двух групп показало существенные различия по уровню IL-6, D-димеров, глюкозы, протромбинового времени, фибриногена и СРБ ($p<0,05$). Существенных различий по полу и возрасту между пациентами «тяжелой» и «легкой» групп не выявлено. ROC-кривая была использована для анализа эффективности прогнозирования раннего предупреждения ухудшения состояния пациентов с COVID-19. Площадь под характеристической кривой AUC для IL-6 составляла 0,795 ($p<0,0001$), что могло бы лучше предсказать, был ли COVID-19 осложнен тяжелой пневмонией; точка отсечения IL-6 — 24,3 пг/мл (верхний предел отсутствия тяжелой пневмонии). Площадь под характеристической кривой AUC для D-димеров при прогнозировании тяжести пневмонии составляла 0,750 ($p=0,0053$); точка отсечения — 0,28 нг/л (верхний предел отсутствия тяжелой пневмонии).

При сочетанном использовании IL-6 и D-димеров для прогнозирования серьезности инфекции AUC=0,840 ($p<0,0001$), для других лабораторных тестов (определение глюкозы, тромбинового времени, фибриногена, СРБ) значения AUC были ниже 0,750, то есть сочетанное применение тестов повышает их чувствительность и специфичность. Специфичность прогнозирования тяжести COVID-19 во время совместного тестирования на IL-6 и D-димеры составляла до 93,3%, в то время как чувствительность IL-6 и D-димеров при параллельном тесте в случае тяжелого течения COVID-19 — 96,4%. Показатели IL-6 и D-димеры были тесно связаны с возникновением тяжелого COVID-19 у взрослых пациентов, и их сочетанное использование имело наивысшую специфичность и чувствительность для раннего прогнозирования тяжести пациентов с COVID-19.

Многие авторы в своих работах указывают на важное значение определения и изучения в динамике как маркера сепсиса прокальцитонина, так и маркеров тромбинемии и других тестов коагулограммы [11, 20, 23, 24]. Высокие уровни прокальцитонина, прогрессирующее увеличение его значения в динамике являются

предикторами неблагоприятного исхода заболевания. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови у пациентов с вирусными инфекциями или сепсисом вирусной этиологии обычно находится в пределах нормальных значений или повышен незначительно. Следовательно, постепенное увеличение его значений на фоне вирусной инфекции, вероятно, означает присоединение бактериальной суперинфекции, которая может способствовать усугублению тяжести заболевания и привести к неблагоприятному исходу [25]. Привлекает внимание тот факт, что обнаружение большего количества нейтрофилов и меньшего количества лимфоцитов (то есть увеличение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)) в тяжелых случаях COVID-19 по сравнению с легкими рассматривается как предиктор бактериальной инфекции, включая пневмонию [26]. Увеличение NLR указывает на потенциальное критическое состояние в тяжелых инфицированных случаях.

Новые данные о дисрегуляции иммунного ответа у пациентов с COVID-19 показывают, что вирус SARS-CoV-2 может в основном воздействовать на лимфоциты, особенно T-лимфоциты, вызывать цитокиновый шторм в организме и генерировать серию иммунных реакций, повреждающих соответствующие органы. Таким образом, оценка уровня NLR и субпопуляций лимфоцитов полезна в раннем скрининге критических заболеваний и диагностике и лечении COVID-19.

На фоне сепсиса, являющегося одной из распространенных причин развития ДВС-синдрома, у пациентов с коронавирусной инфекцией развивается необратимое неконтролируемое диссеминированное свертывание крови с коагулопатией потребления, вторичный фибринолиз, истощение прокагулянтов и естественных антикоагулянтов, что приводит к значительному снижению количества тромбоцитов и повышению в их крови маркеров тромбинемии (D-димеров и ПДФ).

Для оценки степени тяжести и прогноза при COVID-2019 Международная Федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC), основываясь на анализе большого количества публикаций, рекомендует исследовать и оценивать общий анализ крови, количество тромбоцитов, биохимические показатели оценки функции печени, почек, маркеры повреждения миокарда, сепсиса, коагулологические параметры, маркеры тромбинемии (таблица) [27].

Лабораторные показатели для оценки степени тяжести и прогноза у взрослых пациентов с неблагоприятным течением COVID-19, рекомендуемые IFCC (в модификации)

Лабораторный показатель	Характер изменения	Клинико-диагностическое значение
Общий анализ крови		
Лейкоциты	Увеличение	Бактериальная (супер) инфекция
Нейтрофилы	Увеличение абсолютного количества	Бактериальная (супер) инфекция
Лимфоциты	Снижение абсолютного количества	Снижение иммунологического ответа на вирус
Тромбоциты	Снижение	Коагулопатия потребления в результате ДВС-синдрома
Биохимический анализ крови		
Альбумин	Снижение	Нарушение функции печени
ЛДГ	Повышение активности	Неспецифический показатель распространённого повреждения клеток различных органов, в том числе легких
Аланинаминотрансфераза	Повышение активности	Неспецифический показатель повреждения печени, миокарда и/или распространённого повреждения клеток различных органов
Аспартатаминотрансфераза	Повышение активности	
Общий билирубин	Повышение	Нарушение функции печени
Креатинин	Повышение	Нарушение функции почек
Сердечный тропонин	Повышение	Повреждение кардиомиоцитов
Прокальцитонин	Повышение	Бактериальная (супер) инфекция
С-реактивный белок	Повышение	Тяжелая вирусная инфекция / вирусный сепсис
Ферритин	Повышение	Сильное воспаление
Интерлейкин-6	Повышение	Синдром цитокинового шторма
Коагулограмма		
Д-димеры	Повышение	Активация свертывания крови и/или диссеминированная коагулопатия
Протромбиновое время	Удлинение времени	
Газы крови или параметры КОС		
pH	Изменение данных показателей в динамике важно для оценки тяжести гипоксии и принятия клинического решения	
pO ₂		
pCO ₂		
SO ₂		
Лактат		

Пульсоксиметрия с измерением степени насыщения гемоглобина крови кислородом (SO₂) является скрининговым методом, позволяющим выявить дыхательную недостаточность, оценить выраженность гипоксемии у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, оценить эффективность терапии. У пациентов с признаками поражения дыхательной системы (SO₂<90%) с целью выявления признаков острой дыхательной недостаточности и своевременного принятия клинического решения осуществляется исследование газов артериальной крови с определением pO₂, pCO₂, pH, бикарбонатов, лактата и других показателей [17].

Таким образом, наиболее часто упоминаемыми в различных исследованиях лабораторными показателями, которые могли бы быть предикторами развития тяжелого и неблагоприятного течения COVID-19, являются D-димеры, IL-6, ПДФ, про-

кальцитонин, количество нейтрофилов, лимфоцитов и их соотношение, скорость оседания эритроцитов, высокочувствительный тропонин I, СРБ. Данные показатели свидетельствуют о том, что вероятность неблагоприятных исходов COVID-19 коррелирует с тяжестью гиперкоагуляции, нарушением сердечной деятельности и повреждением миокарда, нарушениями гемопозза на фоне септического шока и эндотоксикоза, интенсивностью системного воспалительного процесса.

Контактная информация:

Алехнович Лариса Игоревна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 265 34 22.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. И. А.
Сбор и обработка материала: Л. И. А., Т. Э. В., И. Э. А., Ю. И. С.
Написание текста: Л. И. А., Т. Э. В.
Редактирование: Ю. И. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tesini B. L. Coronaviruses and acute respiratory syndromes (COVID-19, MERS and SARS). Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/coronaviruses-and-acute-respiratory-syndromes-covid-19,-mers,-and-sars> (accessed 10 May 2020).
2. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) — The United Arab Emirates Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. Available at: <https://www.who.int/csr/don/08-january-2020-mers-uae/ru> (accessed 15 May 2020).
3. Прилуцкий А. С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть 2: клиника, диагностика, лечение, профилактика. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24(1): 87—101. [Prilutskiy A. S. Coronavirus disease 2019. Part 2: clinical course, diagnosis, treatment, prevention. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2020; 24(1): 87—101. (in Russian)]
4. Камкин Е. Г., Костенко Н. А., Каракулина Е. В. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV): Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020). Москва; 2020. 165 с. [Kamkin E. G., Kostenko N. A., Karakulina E. V. et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (2019-nCoV): Temporary methodical recommendations. Versiya 6 (28.04.2020). Moscow; 2020. 165 s. (in Russian)]
5. Corman V. M., Landt O., Kaiser M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020; 25(3): 2000045. Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
6. Li Z., Yi Y., Luo X. et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J. Med. Virol. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25727.
7. Fan B. E., Chong V. C. L., Chan S. S. W. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am. J. Hematol. 2020; 95(6): E131—4.
8. Henry B. M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58(7): 1135—8.
9. Lippi G., Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58(7): 1063—9.
10. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58(7): 1131—4.
11. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clin. Chim. Acta. 2020; 505: 190—1.
12. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin. Chim. Acta. 2020; 506: 145—8.
13. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. Doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
14. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395(10229): 1033—4.
15. Rodriguez-Morales A. J., Cardona-Ospina J. A., Gutierrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med. Infect. Dis. 2020; 34: 101623.
16. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intens. Care Med. 2020; 46(5): 846—8.
17. Рассохин В. В., Самарина А. В., Беляков Н. А. и др. Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 2. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания. Течение заболевания с учетом сопутствующей патологии в группах риска. Режим доступа: https://www.1spbgbmu.ru/images/home/covid19%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C_2_%D0%B3%D0%B4%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_COVID-19_%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-11.04.2020.pdf (Дата доступа: 15.05.2020). [Rassokhin V. V., Samarina A. V., Belyakov N. A. Coronavirus infection COVID-19. Part 2. Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of disease severity. The disease course taking into account concomitant pathology in risk groups. St. Petersburg. 2020. Available at: https://www.1spbgbmu.ru/images/home/covid19%D0%BE%D0%B1%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%87%D0%B5%D0%B9%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C_2_%D0%B3%D0%B4%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE_COVID-19_%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82-11.04.2020.pdf (in Russian) (accessed 15 May 2020).]
18. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054—62.
19. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323(11): 1061—9.
20. Zhang J., Dong X., Cao Y.-Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020. Doi: 10.1111/all.14238.
21. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci. China Life Sci. 2020; 63(3): 364—74.
22. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497—506.
23. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020; 18(4): 844—7.
24. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J. Med. Virol. 2020; 92(7): 791—6.
25. Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. Clin. Chem. Lab. Med. 2019; 57(9): 1281—3.
26. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. 2020; ciaa248. Doi:10.1093/cid/ciaa248.
26. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC Information Guide on COVID-19. Available at: www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19 (accessed 15 May 2020).

Поступила 12.06.2020.

Принята к печати 16.06.2020.



Ю. К. АБАЕВ

ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 10. КЛИНИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Когда же имеешь дело со скрытыми и тяжелыми болезнями, то здесь искусство не помогает и нужно призвать на помощь размышление.

Гиппократ

Статья посвящена особенностям мышления врача. Отмечена специфика работы медика, влияющая на профессиональное мышление. Охарактеризовано врачебное и клиническое мышление, отмечена разница между ними. Приведены высказывания известных медиков о клиническом мышлении. Сформулированы условия формирования и методы освоения клинического мышления, подчеркнута значимость философии, логики и общей патологии в этом процессе. Обозначены качества интеллектуальной и психической деятельности, необходимые для развития клинического мышления. Показано влияние современных медицинских технологий на мыслительную деятельность врача. Дана характеристика клипового мышления, присущего современному информационному обществу. Подчеркнута необходимость внесения корректив в учебный процесс высшей медицинской школы в связи с возрастанием значения феномена «клипового мышления».

Ключевые слова: врачебное, клиническое, клиповое мышление, врач, философия, логика, общая патология, интеллектуальная деятельность, учебный процесс, медицинское образование.

The article is dedicated to specific features of doctor's thinking. The doctor's work specific features influencing the professional way of thinking are shown. The doctor's and clinical ways of thinking are characterized and the difference between the same is specified. Well-known medics' opinions on clinical thinking are cited. Conditions for clinical thinking formation and methods for its appliance are articulated, philosophy, logics and general pathology significance for the process is stressed. Characteristics of the intellectual and psychic activities necessary for the clinical thinking development are named. Current medical technologies influence on the doctor's mental activities is shown. The clip way of thinking typical for the current informational society is characterized. The necessity to correct the higher medical school teaching process associated with such phenomenon as the strengthening clip way of thinking is stressed.

Key words: doctor's thinking, clinical thinking, clip way of thinking, doctor, philosophy, logics, general pathology, intellectual activities, teaching process, medical education.

HEALTHCARE. 2020; 8: 32—43.**GOOD DOCTOR. PART 10. CLINICAL THINKING****Yu. K. Abayev**

Основной задачей высшего медицинского образования является подготовка специалистов, обладающих достаточным объемом знаний, практических навыков и способных клинически мыслить. Именно клиническое мышление придает целостность, законченность медицинскому знанию и, в конечном итоге, определяет квалификацию врача. Между тем клиническое мышление нередко отождествляют лишь с объемом знаний, тогда как методическим приемам умственной деятельности (анализ, синтез, обобщение, абстракция) в процессе до- и последипломного образования уделяется недостаточно внимания [1—4]. Известный клиницист профессор М. П. Кончаловский (1875—1942) писал: «Начинающий изучать медицину,

прочтя и даже усвоив книгу по патологии и запомнив большое количество фактов, часто думает, что он много знает и считает даже, что он уже готовый врач, но перед больным он обыкновенно испытывает странное затруднение и чувствует, что почва уходит из-под его ног» [5].

Клиническое мышление — это мыслительная деятельность, предполагающая особые формы анализа и синтеза, связанные с необходимостью соотнести общую картину болезни с выявленным симптомокомплексом заболевания, а также быстрое и своевременное принятие решения о природе заболевания исходя из единства осознаваемых и неосознаваемых, логических и интуитивных компонентов опыта [6]. Как процесс клиническое мышление

изучено недостаточно. Исследование особенностей, теоретических основ и логической структуры клинического мышления позволило бы разработать научные рекомендации о путях и методах его формирования. Не секрет, что высшая медицинская школа до сих пор решает эту задачу эмпирически, недостаточно представляя, какие требования к интеллекту предъявляет деятельность практикующего врача, какие качества ума при этом надо развивать и как это делать [7—9].

Клиническое мышление не может быть сведено к мышлению в обычном для логики понимании. Это не только решение сложных задач, но и способность к наблюдательности, установлению психологического контакта и доверительных отношений с пациентом, развитая интуиция и «воссоздающее воображение», позволяющее представить патологический процесс во всей его целостности. Клиническое мышление нельзя отождествлять только с формально-логическим (научным) или образно-художественным мышлением. Скорее, это сочетание обоих видов мыслительной деятельности, удельный вес которых в каждом конкретном случае различен, что обуславливает неповторимость и сложность клинического мышления, так как в большинстве практических ситуаций врач имеет дело с несколькими неизвестными. Можно сказать, что любимое дело Шерлока Холмса — решение загадок с многими неизвестными — вполне рядовое занятие для медика [10—12].

Существуют противники использования понятия «клиническое мышление», которые опасаются позитивистской тенденции преувеличения специфики мышления врача и недооценки общих законов мыслительной деятельности, раскрываемых философией и логикой. Действительно, подчеркивание «цеховой» исключительности на почве эмпиризма и узкого профессионализма может накладывать определенный отпечаток на мышление и придавать ему специфические черты. Это может проявляться в понимании вопросов, выходящих за пределы профессиональной деятельности, и придавать мышлению признаки некоторой ограниченности, однако здесь сказывается не столько своеобразие профессионального мышления, сколько ограниченность кругозора и недостаток общей культуры [1, 2, 13].

Мышление врача подчиняется общим законам мыслительной деятельности, однако диа-

лектика изучаемых процессов при этом отличается от явлений, постигаемых другими специалистами, и существенно отличается как от простого узнавания, так и от научно-теоретического познания. Посредством клинического мышления врач не открывает законов и способов объяснения новых явлений, а распознает уже известные науке патологические состояния и болезни у конкретного пациента. Существует определенная разница в смысловом значении терминов «клиническое мышление» и «врачебное мышление», хотя иногда их используют как синонимы. Врач, не занимающийся лечебной практикой, оказывается в трудном положении у постели больного и это нельзя отнести на счет недостатка знаний. Многие медики — так называемые теоретики, весьма эрудированны, однако отсутствие клинического мышления, которое можно освоить только благодаря практической деятельности, не позволяет им успешно заниматься лечебной работой [1, 12, 14].

В начале прошлого века студенты Московского университета подготовили обращение к руководству университета «О недостатках преподавания на медицинском факультете», в котором ставили вопрос об улучшении клинического преподавания. К сожалению, и в настоящее время практическая подготовка выпускников медицинских вузов оценивается как хорошая лишь в 23%, удовлетворительная — 55%, недостаточная — 22%. До сих пор при изучении клинических дисциплин приоритет отдается информационным (ретрансляционным) методам обучения. При этом студенты редко принимают участие в диагностических и лечебных процедурах, что отрицательно сказывается на формировании профессиональных навыков и, как следствие, клинического мышления [15].

Известные врачи о клиническом мышлении. Профессор М. П. Кончаловский дал общее определение клинического мышления: «Преподаватель должен дать студенту определенный запас прочно установленных теоретических сведений, научить его умению приложить эти сведения к больному человеку и при этом всегда рассуждать, то есть логически, клинически, диалектически мыслить» [5]. По мнению известного интерниста Р. А. Хэгглина (1907—1969): «Трудно описать словами, но то, что наиболее важно у кровати больного, — это способность интуитивно, как бы внутренним взглядом, охватить клиническую картину как нечто целое

и связать ее с аналогичными прежними наблюдениями. Это свойство врача называют клиническим мышлением» [16]. Хотя автор несколько переоценивает роль интуиции, рациональное зерно в данном определении содержится. Уже одно то, что в формировании клинического мышления большое значение имеет профессиональный опыт врача, указывает на наличие в нем интуитивных моментов. Это в значительной степени создает трудности в определении понятия «клиническое мышление».

Наиболее удачно определяет клиническое мышление профессор Б. С. Шкляр (1896—1961): «Диагностика лишь знакомит учащегося с существующими методами исследования больного, она научает его технике применения этих методов, она, наконец, знакомит его с диагностическим значением получаемых при исследовании больного данных. Для распознавания заболевания этого, однако, недостаточно. Требуется еще умение суммировать полученные при исследовании больного данные, группировать их по общности вызывающих их причин, определять их взаимную связь и на основании этого делать вывод, который и называется диагнозом. Цепь этих логических операций и составляет сущность так называемого медицинского мышления, для осуществления которого требуется большой запас знаний, хорошая память, тонкая наблюдательность и большой, осознанный и тщательно проработанный опыт» [цит. по 10].

Академик А. Ф. Билибин (1897—1986) полагал, что «клиническое мышление — это та интеллектуальная, логическая деятельность, благодаря которой врач находит особенности, характерные для данного патологического процесса у данной конкретной личности. Врач, овладевший клиническим мышлением, умеет анализировать свои личные, субъективные впечатления, находить в них общезначимое, объективное; он также умеет дать своим представлениям адекватное клиническое истолкование... Модель клинического мышления строится на основе знания человеческой природы, психики, эмоционального мира больного... в понятие клинического мышления входит не только процесс объяснения наблюдаемых явлений, но и отношение врача (гносеологическое и этико-эстетическое) к ним. В этом и проявляется мудрость клинициста. Надо заметить, что

клиническое мышление базируется на знании, почерпнутом из разнообразных научных дисциплин, на воображении, памяти, фантазии, интуиции, умении, ремесле и мастерстве» [1].

Профессор М. Ю. Ахмеджанов дает следующее определение клинического мышления — это «активно формируемая структура врачебного восприятия (видения), синтеза фактов болезни и образа больного человека, складывающаяся на основе знаний и опыта наблюдений клинической реальности и позволяющая: 1) адекватно отражать сущность повреждений в индивидуальном нозологическом (или синдромологическом) диагнозе с выбором наиболее эффективного лечения, верифицируемых течением и исходами болезни конкретного больного; 2) снижать вероятность врачебных ошибок и заблуждений; 3) постоянно развивать основу клинического обучения и расширенного воспроизводства научных знаний о болезни и больном... Думается, что можно говорить о «трех китах» — логике, интуиции, эмпатии, делающих клиническое мышление тем, чем оно есть, и обеспечивающих то, что от него ждут» [цит. по 10].

Академик Е. И. Чазов считает, что «для врача желателен аналитико-синтетический тип восприятия и наблюдения способность охватить картину заболевания как в целом, так и в деталях. Ядром клинического мышления является способность к умственному построению синтетической и динамической картины болезни, переходу от восприятия внешних проявлений заболевания к воссозданию его «внутреннего течения» — патогенеза. Развитие «умственного видения», умение включить любой симптом в логическую цепь рассуждений являются необходимыми для клинициста» [13].

Развитие клинического мышления. Выдающиеся клиницисты С. П. Боткин (1832—1889) и Г. А. Захарьин (1829/30—1897) решающее значение при подготовке будущего врача придавали усвоению метода. С. П. Боткин писал: «Если учащийся овладел клиническим методом, то он вполне готов к самостоятельной деятельности» [17]. Так же считал и Г. А. Захарьин: «Кто усвоил метод и навык индивидуализировать, тот найдет и во всяком новом для него случае» [18]. М. П. Кончаловский, утверждая, что «врач... должен научиться рассуждать, логически мыслить, или, как говорят, овладеть клиническим мышлением» не указывал, однако, где и как будущий врач может научиться

клиническому мышлению. Специфичность клинического мышления требует особых путей его формирования. Все знают, что нельзя научиться плавать, не войдя в воду. Основа подготовки врача — практическая деятельность. Невозможно освоить клиническое мышление без общения с пациентами, без размышлений над диагнозом. Рано или поздно каждый врач в той или иной мере овладевает специфическим мышлением, присущим его профессии. Обычно это происходит стихийно после нескольких лет работы при общении с коллегами, методом проб и ошибок, по наитию и догадкам. Не случайно заочной формы обучения в медицине не существует [19—21].

Где и как должно формироваться клиническое мышление? Это должно происходить во время обучения на клинических кафедрах, в первую очередь в клиниках внутренних и хирургических болезней, составляющих основу медицинского образования врача любой специальности. Только здесь заболевание может быть проанализировано преподавателем во всей полноте и, следовательно, именно здесь разборы пациентов могут служить основой развития клинического мышления. К сожалению, ни одна кафедра не читает лекций о клиническом мышлении и методологии диагноза. Это представляется странным, так как на всех клинических кафедрах уделяется много внимания семиотике болезней и диагностической технике. Возник своеобразный перекоп в сторону обследования пациентов, но ощущается явный недостаток в освоении клинического мышления, изучении теории и логики диагноза [1, 22, 23].

Клиническое мышление дает врачу, приступающему к самостоятельной работе, уверенность в своих силах, может оградить в затруднительных случаях от чувства беспомощности, в известной мере возмещает недостаток практического опыта и способствует более быстрому его накоплению. Это свидетельствует о необходимости активно работать над развитием клинического мышления, начиная со студенческой скамьи и в дальнейшем на протяжении всей практической деятельности [3, 7, 11]. По мнению авторитетных клиницистов, эта работа должна включать:

- изучение образцов клинического мышления — трудов С. П. Боткина, Г. А. Захарьина, А. А. Остроумова, их учеников и последовате-

лей в виде блестяще составленных клинических лекций;

- усвоение примеров клинического мышления у преподавателей при обучении, у коллег по работе при обследовании пациентов, постановке диагноза и назначении лечения;

- самостоятельные занятия и упражнения в решении практических задач у постели больного путем анализа имеющихся симптомов, постоянно ставя перед собой вопросы «почему — как — для чего?»;

- анализ каждой ошибки, своей и чужой, имея в виду, что «нет ничего более поучительного, как диагностическая ошибка, распознанная, проанализированная и продуманная. Ее воспитательное значение часто много выше правильной диагностики при условии, что этот анализ будет верным и методичным» (А. Мартине).

Только в результате всесторонних комплексных разборов пациентов можно освоить клиническое мышление, без чего формирование, как говорил Г. А. Захарьин, «практического деятеля» невозможно. При этом важной является способность к переходу от восприятия симптомов болезни к представлению ее «внутреннего» течения (патогенеза). Эта способность может развиваться посредством специальных упражнений, однако главным условием является наличие знаний о тех структурных изменениях и зависимостях, которые находят свое отражение во внешних проявлениях заболевания. Чтобы увидеть за «внешним» внутреннее, необходимо знать это «внутреннее». Явление может быть понято только тогда, когда известно, проявлением какой сущности оно выступает [1, 11, 13, 18, 20].

Философия, логика и общая патология в формировании клинического мышления. Среди фундаментальных дисциплин философия и логика содействуют развитию способности к анализу и синтезу фактов, а значит — формированию клинического мышления [24—27]. С позиции философии, клиническое мышление — это пример абстрактного мышления, известного как *индукция* — познание от частного (проявления болезни у пациента) к общему умозаключению, составляющему основу клинического решения для постановки диагноза. Однако описать результаты индуктивного познания в клиническом решении можно только путем сравнения неизвестного с уже известными данными, что соответствует такому

методу познания как *дедукция*. При этом основной достоверности результатов являются:

1. Принцип причинно-следственной зависимости, который лежит в основе традиционной (аллопатической) медицины.

2. Принцип достаточного основания, известный как «брита Оккама» — «*frustra fit per plura quod potest fieri per pauciora*» («сущности не следует умножать без необходимости») [28]. Другими словами, то, что можно объяснить посредством меньшего, не следует выражать посредством большего.

Логический аппарат клинического мышления в известной мере специфичен. Основной метод логики — это суждение, а суждение — это мысль, которая утверждает или отрицает что-либо относительно предметов и их признаков. Законы логики преломляются через своеобразие объекта исследования и тех задач, с которыми имеет дело врач. Интересы пациента требуют от врача прежде всего определенного диагноза. Здесь клиническое мышление должно отвечать требованиям *определенности, непротиворечивости и доказательности*. Основные правила этого процесса раскрываются в законах логики, причем в каждой операции мышления все логические законы взаимосвязаны и взаимообусловлены [29].

Закон тождества характеризует определенность мышления. Закон требует, чтобы каждая правильная мысль или понятие о предмете были определенными и сохраняли свою однозначность на протяжении всего рассуждения и вывода. То есть в процессе рассуждения надо иметь в виду один и тот же объект, его нельзя подменять другим. Человек, не владеющий логикой, обсуждает один предмет, а потом незаметно «соскальзывает» на другой, например, на какую-либо частность предмета. В медицинской практике этот закон требует, прежде всего, конкретности и определенности диагноза. Мышление врача в этом направлении затрудняют синонимы названий болезней. Например, одно и то же заболевание может определяться как «функциональный мегаколон», «синдром раздраженного кишечника», «психогенный запор» и др. Трактовка этих терминов хирургами, терапевтами, педиатрами может отличаться, хотя они являются отражением одного и того же патологического процесса.

Закон противоречия заключается в том, что из двух противоречащих суждений одно всегда

истинно, а другое ложно. К примеру, основной патологический процесс у пациента не может быть одновременно и опухолевым и неопухолевым. Закон противоречия обеспечивает логическую стройность мысли, способствует достижению истины в решении любой задачи (диагностика, лечение и др.). Примером использования данного закона в медицине является ситуация, когда диагноз, выставленный при клиническом обследовании пациента, не подтверждается лабораторно-инструментальными данными, на основании чего врач отвергает первоначальный диагноз и продолжает диагностический поиск. В данном случае целесообразно руководствоваться следующими соображениями: 1) в диагностике следует основываться, прежде всего, на клинических данных и не исключать, а искать подтверждение им другими методами исследования; 2) наличие симптома подтверждает диагноз, а отсутствие симптома его не исключает.

Закон исключения третьего следует из второго закона логики. При двух суждениях, из которых одно утверждает то, что другое отрицает, не может быть третьего. Закон исключения третьего, как и закон противоречия, не указывает, какое из двух противоречащих высказываний будет истинным. Решение данного вопроса осуществляется путем практики, устанавливающей соответствие или несоответствие объективной действительности. Закон только ограничивает круг исследования истины двумя взаимно исключающими альтернативами. Если вопрос поставлен правильно, логика требует определенного ответа «да» или «нет», требует рассуждать по формуле «или—или», потому что третьего решения вопроса не существует. Например, нет и не может быть третьего решения между действиями хирурга оперировать или не оперировать пациента.

Закон достаточного основания. Между суждениями должна быть связь, чтобы одни суждения опирались и обосновывались другими. Например, если в крови пациента высокий процент гемоцитобластов, можно утверждать, что у больного острый лейкоз, тогда как констатация анемии не может служить достаточным основанием для подобного заключения. Более всего при рассуждениях этот закон прилагается к силлогизму или дедуктивному умозаключению, то есть к такому логическому действию, когда из двух суждений выводится третье, при

этом одно из двух данных непременно общее: всякий металл — элемент, золото — металл, следовательно, золото — элемент.

По мнению академика И. А. Кассирского (1898—1971), важную роль в клиническом мышлении играет принцип *аналогии* [19]. Аналогия — индуктивное умозаключение, наиболее древний и примитивный метод познания, когда по сходству двух предметов в нескольких признаках делается заключение о сходстве их в других признаках. Применительно к диагностическому процессу принцип аналогии заключается в том, что по сходству ряда симптомов у данного пациента с симптомами больного, которого наблюдали до этого, делается заключение, что и в данном случае болезнь та же, что была у того пациента. Заключение по аналогии имеет характер догадки, а не распознавания. Использование принципа аналогии в диагностике может приводить к ошибкам [30].

На всех этапах мыслительного процесса необходимо соблюдать принцип единства дедуктивного умозаключения с индуктивным. В каждом логическом умозаключении, например при обсуждении диагноза, происходит сочетание индуктивного мышления с дедуктивным. Первое, являясь наиболее простым методом познания, использует способ аналогии и носит характер догадки, притом, чем больше сходных признаков, тем вероятнее гипотеза диагноза. Второе заключается в научном изучении наблюдений, вскрытии их сущности и обобщении (синтез). Под дедукцией в широком смысле понимается доказательство или выведение утверждения (следствия) из одного или нескольких других утверждений (посылок) на основе законов логики, носящее достоверный характер. Дедуктивное умозаключение принимает форму силлогизма. Силлогизм — это форма умозаключения, в котором из двух суждений вытекает третье, причем одно из двух данных суждений является общеутвердительным или общеотрицательным [19, 29]. Например, большие кровопотери вызывают анемию. У пациента имело место профузное кровотечение, значит, у него развилась анемия.

Доказательным будет такое мышление, в котором не только утверждается истинность вывода, но и указываются основания, позволяющие признать это положение истинным. Врач с ненаучным стилем мышления часто делает общие выводы из единичных, случайных

фактов, переоценивая значение личного опыта («я видел», «я знаю» и т.п.). В основе процесса обоснования клинического диагноза лежит закон достаточного основания. Ни одна врачебная мысль не может быть истинной, если нарушен хотя бы один из законов логики.

Наряду с философией и логикой другой основой формирования клинического мышления является общая патология. Уходя своими корнями в частные проявления различных болезней, общая патология синтезирует их, сводит к минимальному числу, дает представление о типовых процессах, присущих всем болезням, и в итоге формирует абстрактное представление о болезни как совокупности важнейших явлений, присутствующих при любой форме недуга и составляющих его сущность [26, 31]. «Общая патология — это алгебра медицины, ее основной закон, конституция, формирующаяся на основе клинического и экспериментального изучения процессов жизнедеятельности организма... универсальный ключ к решению частных вопросов в любой врачебной специальности. Терапевт, не использующий ее положения, увидит лишь внешние проявления болезни; хирург не достигнет успеха в разработке эффективных методов лечения; врач поликлиники не сможет правильно интерпретировать ранние симптомы заболевания. Студент, опираясь не на зазубривание отдельных фактов, а на законы, их связывающие, легче усвоит принципы, лежащие в основе жизнедеятельности организма» [22].

Академик И. В. Давыдовский (1887—1968) утверждал: «Необходимо решительным образом поставить вопрос об общей патологии как об особом предмете, имеющем огромное методологическое значение в системе медобразования... Не будем скрывать того, что оканчивающий медвуз студент, а также и врачебная масса в основном слабо владеют медицинской теорией или последняя стоит как-то особняком, не вытекая из повседневной практики врача и не питая этой практики в нужной степени» [26].

Из сказанного видно, что понятие «клиническое мышление» отражает не только особенности мышления врача, но и определенные требования к его воображению, восприятию, памяти и вниманию [1, 10, 19].

Качества интеллекта, необходимые для развития клинического мышления. Особенности объекта познания и специфичность задач,

которые должен решать врач, предъявляют к его интеллектуальной деятельности определенные требования. При этом нужно учитывать, что мир познается не только логически, посредством понятий, но и при помощи эмоций. Разделение действительности на мир науки и мир искусства — ошибочно, потому что при подобном подходе разрывается связь рационального и чувственного познания [1]. *Воображение* помогает по-новому комбинировать элементы жизненного опыта, результаты наблюдений, переживаний, поступков. Без воображения и фантазии нет научного творчества. Воображение необходимо и потому, что врачу приходится постоянно держать в своем сознании целостное представление о пациенте, а путь к представлению целостного предмета обязательно лежит через воображение.

Для развития клинического мышления необходимо освоение такого «языка» познания, как непосредственное *ощущение и восприятие*. Ошибочно полагать, что человек получает информацию о внешнем мире только через устное и письменное слово. Восприятие дает «сырой» материал для мыслей, образов, сопоставлений, из которых извлекается существенное, важное для решения той или иной задачи. Вспомним, как М. М. Пришвин (1873—1954) описывал природу, которую до него множество раз изображали литераторы и поэты. Однако замечательный писатель сумел показать ее особенно, как бы заново открытой. Так и врач должен изучать пациента как исследователь, отправляющийся в неведомую страну, оценивая не только количественные показатели результатов исследований, но и самые неприметные проявления недуга. «Доктор, который полагается лишь на то, что можно измерить, и пренебрегающий оттенками, рискует потерять свою душу и больного» (А. Моруа).

Афоризм «Лучше один раз увидеть, чем сто раз услышать» нигде так не актуален, как в медицине. Надо лишь слово «увидеть» дополнить словом «наблюдать». *Наблюдательность* не только условие, но и необходимый элемент клинического мышления. Наблюдательный врач, как правило, — хороший диагност, обладающий способностью видеть то, что не замечают другие. Его глаз — это удивительный инструмент, замечаящий едва видимые особенности и детали патологического процесса. Великий физиолог И. П. Павлов (1849—1936) на фасаде глав-

ного здания научного центра в Колтушах велел высечь слово «наблюдательность», напоминая этим, что он считает именно это качество особо важным для научного сотрудника. «В мелочах открывается главное» (Ч. Диккенс).

Особую роль в мышлении врача играет *память*, способность помнить возможно большее число известных в настоящее время болезней. Диагностировать можно лишь то заболевание, которое подозреваешь и которое знаешь. Имеется явная связь между наблюдательностью и памятью — человек, лишенный памяти, не может быть наблюдательным, так как во всяком наблюдении есть элемент сопоставления с ранее известным. В кладовой памяти наблюдательного врача бережно накапливаются мельчайшие детали, образы, впечатления, ничто не тускнеет и не тонет в волнах забвения до той поры, пока не возникнет необходимость их использовать. Склонность сравнивать отличает наблюдательность от простого запоминания. Причем наблюдательность тем выше, чем меньше связаны между собой уже известной зависимостью отдельные явления. А. Флеминг (1881—1955) заметил, что в чашке Петри, заселенной стафилококками, образовалась зона отсутствия роста микробов по соседству с колонией плесневого грибка, случайно попавшей в чашку. Это привело к открытию пенициллина. Вообще, заметить что-либо — это и значит проявить наблюдательность. Если за подобной наблюдательностью следует стремление обдумывать, вероятность успешного обнаружения существенного особенно велика. При этом собранные факты должны «работать» — от внешнего необходим переход к внутреннему, от симптоматики болезни — к установлению патогенетических связей.

Известный невропатолог профессор М. И. Астравацатуров (1877—1936) часто повторял: «Беда большинства врачей в том, что они недостаточно видят больных», подразумевая не количество, а глубину и тщательность изучения пациента. Умение включить каждый, даже, казалось бы, самый малозначащий факт в логическую цепь рассуждений, дать каждому симптому патогенетическое толкование — важнейшее качество клинического мышления [13].

Медицина как никакая другая дисциплина нуждается в целостном восприятии объекта (пациента), причем сплошь и рядом это нужно делать мгновенно. Поэтому, как и в искусстве,

здесь важную роль играет непосредственное впечатление или, как выразился М. М. Пришвин, впечатление «первого взгляда» [32]. Необходимо развивать умение видеть целое через деталь, это помогает оценить направление развития болезни [17, 18]. Не менее важной является *объективность* мышления. Субъективизм в оценке фактов и заключений — наиболее частая причина медицинских ошибок, связанная с недостаточно критическим отношением к выводам своих умозаключений. Крайнее проявление субъективизма — игнорирование фактов, противоречащих принятой диагностической гипотезе.

Изменчивость клинической картины болезней требует, чтобы процесс мышления был творческим. В связи с этим мышление врача должно обладать *гибкостью*, что означает способность к быстрой мобилизации и перемене хода рассуждений. Мышление должно быть *целенаправленным*, что подразумевает умение рассуждать, придерживаясь определенного направления мысли. В начале обследования пациента строится диагностическая гипотеза, которая возникает в сознании врача уже при получении первых клинических данных. При этом направленность мышления не означает предвзятости. Пристрастность появляется, когда факты подгоняются под надуманный диагноз [12, 13].

Результативность клинического мышления связана с *концентрированностью* — умением с самого начала обследования пациента выделить главное. В диагностике важно сосредоточить внимание на доминирующих симптомах, определяющих состояние больного и оказывающих решающее влияние на выбор лечебной тактики. Еще одно требование — *решительность*. Оно вытекает из важнейшей особенности врачебной работы — необходимости действовать во многих случаях с учетом лимита времени и отсутствия достаточных данных. Недостаточность информации, особенно в неотложных обстоятельствах, придает исключительное значение *мужеству и чувству ответственности*. Невозможность откладывать принятие решения и лечебные мероприятия иногда создает сложную ситуацию, при этом степень трудностей обратно пропорциональна знаниям, опыту и времени, имеющемуся в распоряжении врача. При оценке особенностей мышления также необходимо учитывать, что

медик решает задачи в условиях эмоциональной нагрузки, сопровождающейся чувством ответственности за здоровье и жизнь пациента, особенно при тяжелом течении недуга [1, 19].

Применительно к практической деятельности врача умение использовать необходимые знания приобретается годами. Отсюда вытекает еще одна особенность, определяющая специфику мышления, — огромная роль опыта клинической работы. «Основа квалифицированного врача — опыт, а не память к заученному» (Парацельс). Именно поэтому в медицине редко встречаются «вундеркинды», зрелость приходит, как правило, вместе с сединой. При этом следует помнить, что опыт состоит отнюдь не в запоминании всех пациентов и вариантов течения болезней. Врачебный опыт — это обобщение наблюдаемого, закрепление на основе практики закономерностей изученных ранее эмпирических зависимостей и связей, которые теорией охватываются далеко не всегда. Конечно, перечисленными требованиями к интеллектуальной деятельности нельзя ограничиваться. Здесь речь идет не только о мышлении, но и о более широкой проблеме — требованиях, предъявляемых к психике и свойствам личности врача [1, 5, 13].

Современные медицинские технологии и клиническое мышление. Конец XX — начало XXI века характеризовались внедрением в клиническую практику новых медицинских технологий и значительным ростом числа лабораторных и инструментальных методов исследований. Благодаря научно-техническому прогрессу возможности «заглянуть» внутрь человеческого организма сказочно увеличились. Современная диагностическая аппаратура позволяет распознавать многие болезни с такой точностью и надежностью, о которых раньше приходилось только мечтать. Возникает вопрос: «Что же, работа врача облегчилась и диагностика стала проще?» В качестве ответа можно привести следующий пример. В университетских клиниках США частота постановки неправильного диагноза с 1960 по 1990 год оставалась неизменной (10—15%), хотя именно в этот период были внедрены новейшие медицинские технологии, что, казалось бы, должно было уменьшить число врачебных ошибок, значит, дело не в новых технологиях, а в мышлении тех, кто использует эти технологии [20].

Широкое внедрение в практику высокотехнологичных лабораторных и инструментальных методов исследования значительно снизило интерес к физикальным методам обследования. Между тем, диагностическая ценность традиционных клинических методов исследования и сейчас делает их незаменимыми в повседневной врачебной практике. По образному выражению известного американского кардиолога Е. Браунвальда: «Навык физикальной диагностики — это в большей степени ход мыслей, чем работа рук». Интересно высказывание о физикальной диагностике профессора Гарвардской медицинской школы Р. Флетчера: «Теперь это искусство, к сожалению, атрофируется, так как молодые врачи, едва закончив обучение, прыгают прямо к технике. Они заморожены ею и только умеют, что нажимать на кнопки. Без этой техники они не могут принять ни одного решения. Это очень грустно» [цит. по 20].

Бессмысленная во многих случаях возможность «добыть» диагноз только при помощи инструментальных исследований атрофирует способность к клиническому мышлению и лишает навыков «прикроватной» диагностики. При этом наблюдается парадоксальное явление — использование современных медицинских технологий не уменьшает, а нередко увеличивает число диагностических ошибок. Причины разные, однако, важнейшие среди них когнитивного характера. Академик И. В. Давыдовский подчеркивал: «Изучение своих ошибок — это изучение ошибок своего мышления».

Ценой, которую платит современная медицина за более совершенную техническую оснащенность, оказывается инфляция авторитета врача, на место которого встает компьютер. Характеризуя эту тенденцию, академик И. А. Кассирский писал: «В настоящее время все чаще приходится сталкиваться с врачом-инструменталистом, привыкшим смотреть на пациента сквозь узкие щели диагностических приборов... Врач-инструменталист, прикованный цепью узкой специализации к освоенной им методике, видит не больного, а лишь проекцию отдельных органов на экране монитора. На спех записанные жалобы пациента постепенно «выцветают» в истории болезни, пока врач ведет его через Голгофу инвазивных и неинвазивных методов исследования в поисках конкретной соматической причины, того или иного отклонения от общепринятых нормативов. При

этом субъективные ощущения больного становятся лишь мутным и, главное, ненужным довеском к показателям, объективно регистрируемым лабораторными и инструментальными исследованиями. В итоге диктатура медицинской техники приводит к крушению клинического наблюдения и утрате врачебного мышления» [19].

К сожалению, привычка видеть жесткие, односторонние, линейные зависимости все больше укореняется в сознании врачей, техницизм мышления становится распространенным явлением. Порочность техницизма в его односторонности. Техницизм — это скатывание на позицию шаблона, неумение индивидуально подойти к диагностике и лечению болезни и подчас отсутствие ответственности за судьбу пациента. Выигрывая в глубине исследования, врач проигрывает в широте восприятия больного. Пациент с его сложной картиной болезни не «доходит» до врача, так как последний способен говорить с больным только на языке лабораторных и инструментальных показателей. Врач забывает, что больные — это люди, а не машины, их страдания очень сложны, особенно если учесть, что у 30% пациентов, обращающихся в поликлиники, заболевания имеют психосоматическую основу. От магии техницизма до девальвации интеллекта врача — один шаг. Вооруженность врача новой техникой — это «добродетель», которая может превратиться в свою противоположность, если врач, уповающий только на медицинские технологии, перестанет творчески мыслить и совершенствовать свои знания [33].

Разрешение противоречий между ростом технической информации о больном и физикальными методами исследования нужно искать не в «возврате к Гиппократу», а в совершенствовании индивидуального общения с пациентом и развитии клинического мышления. Нельзя надеяться, что только после лабораторного, лучевого или эндоскопического исследования «все прояснится». Применение новых медицинских технологий не упрощает, а усложняет мышление врача, так как он вынужден осмыслить гораздо больший объем информации о пациенте. Академик Е. И. Чазов писал: «Практика свидетельствует, что с годами в комплексе причин диагностических ошибок уменьшается их возможная связь с недостаточностью достоверных научных данных в медицине, недостаточностью специальных

методов исследования, ошибок этих методов и возрастает значение квалификации, знаний и ответственности врача как причины таких ошибок» [13].

Клиповое мышление. Характеризуя особенности формирования клинического мышления, необходимо обратить внимание на феномен «клипового мышления», характерного для современного информационного общества. Клиповое мышление — это процесс отражения множества различных свойств объектов без учета связей между ними, характеризующийся фрагментарностью, алогичностью, высокой скоростью переключения между отрывками информации и отсутствием целостной картины окружающего мира. Если старшее поколение сохранило понятийное мышление — способность к осмыслению, сравнению, критике, то для молодого поколения («поколение быстрых кнопок») все более характерным становится клиповое мышление — динамичное, мозаичное восприятие информации в сжатой форме, не требующее рефлексии [34].

Сегодня информация в огромном количестве поступает с экранов телевизоров, компьютеров, планшетов, мобильных телефонов. На первый взгляд, кажется, будто во всем этом многообразии предоставляется свобода выбора, но это обманчивое впечатление. При клиповом мышлении происходит постоянное «обновление» информации, исчезает необходимость запоминать и осмысливать, все увиденное быстро теряет свое значение. Поверхностное потребление информации не позволяет анализировать, решать сложные задачи, усваивать многоплановые тексты, в результате чего вместо предполагаемой свободы — ограниченность и скудость ума [35].

Невозможность для обладателей клипового мышления систематизировать полученные знания ведет к трудностям формирования клинического мышления и снижению уровня врачебной подготовки. Опасность клипового мышления заключается в представлении патологического процесса в виде схемы «начало — результат», вследствие чего из поля зрения выпадает целый пласт промежуточных реакций, теряется представление о многообразных звеньях патогенеза, без чего невозможно видение целостной картины болезни. Это значительно упрощает мышление, сводя его к известной формуле «от головы — пирамидон, от живота —

бесалол», которое несовместимо с развитием профессиональных врачебных компетенций [36].

Полностью избавиться от клипового мышления вряд ли возможно, его следует сдерживать и корректировать. Самый простой и доступный метод — чтение художественной литературы. В отличие от телевидения и интернета, где восприятием зрителя управляют, при чтении образы человек создает самостоятельно. Чтение позволяет оценить весь контекст, дает возможность анализировать информацию, видеть мир не с одной, а с разных сторон. Не случайно на медицинских факультетах США студенты, наряду со специальными предметами, изучают литературу.

Мышление врача на протяжении многовекового периода существования медицины развивалось в борьбе всевозможных взглядов, начиная от упрощенных представлений античности через путаницу и заблуждения средневековья, постепенно продвигаясь к материалистической основе познания сущности болезни. Врач у постели больного многое открывает «ощупью», на основе знаний, опыта и интуиции. При этом клиническое мышление помогает раскрыть такие особенности недуга пациента, которые невозможно обнаружить никакими, даже самыми высокотехнологичными методами исследования. Клиническое мышление объединяет в себе точность науки и «неточность» искусства, и именно эта «неточность», как это ни парадоксально, делает его самым совершенным врачебным инструментом. Вот почему вопрос: «Медицина — это наука или искусство?» является метафизической альтернативой.

Врач, если он хочет, чтобы его знания и опыт не оставались лежать мертвым грузом, должен развивать и совершенствовать клиническое мышление. Не воспринимать все как нечто устоявшееся и незыблемое, а задавать вопросы, прежде всего самому себе, стараться привести «к общему знаменателю» самые противоречивые, внешне несходные признаки болезни и всегда обдумывать, размышлять. Хорошо сказал К. С. Станиславский (1863—1938) в книге «Работа актера над собой»: «Рецептов нет, есть путь».

Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — зам. главного редактора, д. м. н., профессор.
Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».
Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск.
Сл. тел. + 375 17 226-21-66.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Билибин А. Ф., Царегородцев Г. И. О клиническом мышлении. М.: Медицина, 1973. 168 с. [Bilibin A. F., Tsaregorodtsev G. I. *About Clinical Thinking*. M.: Meditsina, 1973. 168 s. (in Russian)]
2. Вознесенский Б. Б. Врачебное мышление. Формирование и способы его оценки (психолого-педагогические аспекты). М.: ЦОЛИУВ, 1980. 22 с. [Vosnesenskiy B. B. *Medical Thinking. Formation and methods of its assessment (psychological and pedagogical aspects)*. M.: TSOLIUV, 1980. 22 s. (in Russian)]
3. Мясоедов Е. С. Клиническое мышление: уч.-метод. пособие. Иваново, 1976. 43 с. [Myasoedov E. S. *Clinical Thinking: Teaching guide*. Ivanovo, 1976. 43 s. (in Russian)]
4. Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., Кармазина И. С. Клиническое мышление и XXI век. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016; 1: 100—103. [Semidotskaya Zh. D., Chernyakova I. A., Karmazina I. S. *Clinical thinking and the 21st century*. *Skhidnoevropeyskiy zhurnal vnutrishnoi ta simeynoi meditsini*. 2016; 1: 100—103. (in Russian)]
5. Кончаловский М. П. Избранные труды. М., 1961. 348 с. [Konchalovskiy M. P. *Selected Works*. M., 1961. 348 s. (in Russian)]
6. БМЭ, Т. 16, С.56. [ВМЕ, Т. 16, С.56. (in Russian)]
7. Кузьминов О. М., Пшеничных Л. А., Крупенькина Л. А. Формирование клинического мышления и современные информационные технологии в образовании. Белгород, 2012. 110 с. [Kuzminov O. V., Pshenichnykh L. A., Krupenkina L. A. *Formation of Clinical Thinking and Modern Information Technologies in Education*. Belgorod, 2012. 110 s. (in Russian)]
8. Тетенев Ф. Ф., Бодрова Т. Н., Калинина О. В. Формирование и развитие клинического мышления — важнейшая задача медицинского образования. Успехи современного естествознания. 2008; 4: 63—65. [Tetenev F. F., Bodrova T. N., Kalinina O. V. *The formation and development of clinical thinking as the most important task of medical education*. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008; 4: 63—65. (in Russian)]
9. Шлычков А. В. Клиническое мышление и врачевание. Международный журнал экспериментального образования. 2010; 7: 143—144. [Shlychkov A. V. *Clinical thinking and healing*. *Mezhdunarodny zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya*. 2010; 7: 143—4. (in Russian)]
10. Долинин В. А., Петленко В. П., Попов А. С. Клиническое мышление как философская проблема. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 1981; 5: 3—8. [Dolinin V. A., Petlenko V. P., Popov A. S. *Clinical thinking as a philosophical problem*. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 1981; 5: 3—8. (in Russian)]
11. Попов А. С., Кондратьев В. Г. Очерки методологии клинического мышления. Л.: Медицина, 1972. 183 с. [Popov A. S., Kondratiev V. G. *Essays on the Methodology of Clinical Thinking*. L.: Meditsina, 1972. 183 s. (in Russian)]
12. Сырнев В. М., Чикин С. Я. Врачебное мышление и диалектика (источники врачебных ошибок). М.: Медицина, 1973. 128 с. [Syrynev V. M., Chikin S. Ya. *Medical Thinking and Dialectics (sources of medical errors)*. M.: Meditsina, 1973. 128 s. (in Russian)]
13. Чазов Е. И. Очерки диагностики. М.: Медицина, 1988. 112 с. [Chazov E. I. *Diagnosis Essays*. M.: Meditsina, 1988. 112 s. (in Russian)]
14. Царегородцев Г. И., Кротков Е. А., Афанасьев Ю. И. О развитии клинического мышления у будущих врачей. Терапевтический архив. 2005; 77 (1): 77—79. [Tsaregorodtsev G. I., Krotkov E. A., Afanasiev Yu. I. *On the development of clinical thinking in future doctors*. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 77 (1): 77—9. (in Russian)]
15. Абаев Ю. К. Клиническое мышление: уч. методич. пособие. Минск: БГМУ, 2008. 60 с. [Abayev Yu. K. *Clinical Thinking: Teaching guide*. Minsk: BGMU, 2008. 60 s. (in Russian)]
16. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. Пер. с нем. М.: Медицина, 1965. 794 с. [Hegglin R. *Differential Diagnosis of Internal Diseases*. Per. s nem. M.: Meditsina, 1965. 794 s. (in Russian)]
17. Боткин С. П. Курс клиники внутренних болезней профессора С. П. Боткина. СПб., 1899. Т. 1. 378 с. [Botkin S. P. *Professor S. P. Botkin's Course of the Internal Diseases Clinics*. SPb., 1899. T. 1. 378 s. (in Russian)]
18. Захарьин Г. А. Клинические лекции и труды факультетской терапевтической клиники императорского университета. М., 1894. 374 с. [Zakhariin G. A. *Clinical Lectures and Proceedings of the Faculty Therapeutic Hospital of the Imperial University*. M., 1894. 374 s. (in Russian)]
19. Кассирский И. А. О врачевании: проблемы и раздумья. М.: Медицина, 1970. 272 с. [Kassirskiy I. A. *About Healing: Problems and Meditations*. M.: Meditsina, 1970. 272 s. (in Russian)]
20. Сокол А. Ф. Современный врач: особенности, пути оптимизации профессиональных и личных качеств. Социология медицины. 2014; 1 (24): 7—14. [Sokol A. F. *Modern doctor: features, ways to optimize professional and personal qualities*. *Sotsiologiya meditsiny*. 2014; 1 (24): 7—14. (in Russian)]
21. Ясько В. А. Клиническое мышление в структуре профессионального мышления врача. Человек, общество, управление. 2008; 4: 82—91. [Yasko V. A. *Clinical thinking in the structure of the doctor's professional thinking*. *Chelovek, soobshchestvo, upravlenie*. 2008; 4: 82—91. (in Russian)]
22. Саркисов Д. С. Философия в системе медицинского образования. Клиническая медицина. 1999; 1: 17—21. [Sarkisov D. S. *Philosophy in the system of medical education*. *Klinicheskaya meditsina*. 1999; 1: 17—21. (in Russian)]
23. Тетенев Ф. Ф. Как научиться профессионально-му комментарию клинической картины. Томск, 2005. 175 с. [Tetenev F. F. *How to Learn Comment Clinical Picture Professionally*. Tomsk, 2005. 175 s. (in Russian)]
24. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1997. 608 с. [Sarkisov D. S., Paltsev M. A., Khitrov N. K. *General Human Pathology*. M.: Meditsina, 1997. 608 s. (in Russian)]
25. Давыдовский И. В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Медгиз, 1962. 130 с. [Davydovskiy I. V. *The Problem of Causality in Medicine (etiology)*. M.: Medgiz 1962. 130 s. (in Russian)]
26. Давыдовский И. В. Философские основы патологии. Архив патологии. 1969; 6: 3—9. [Davydovskiy I. V.

The philosophical foundations of pathology. Arkhiv patologii. 1969; 6: 3—9. (in Russian)]

27. Абаев Ю. К. *Философия и медицинское познание. Здравоохранение. 2009; 4: 36—40. [Abayev Yu. K. Philosophy and medical knowledge. Zdravookhranenie. 2009; 4: 36—40. (in Russian)]*

28. *Философский энциклопедический словарь. М.: Сов. Энциклопедия, 1983. С.455—456. [Philosophical Encyclopedic Dictionary. M.: Sov. Entsiklopediya, 1983. S. 455—6. (in Russian)]*

29. Ивин А. А. *Логика. М.: Гардарики, 2002. 352 с. [Ivin A. A. Logics. M.: Gardariki, 2002. 352 s. (in Russian)]*

30. Винокур В. А. *Аналогия в диагностическом мышлении врача. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 1988; 1: 9—12. [Vinokur V. A. Analogy in the doctor's diagnostic thinking. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 1988; 1: 9—12. (in Russian)]*

31. Серов В. В. *Общепатологические подходы к познанию болезни. М.: Медицина, 1999. 304 с. [Serov V. V. General Pathological Approaches to the Disease Understanding. M.: Meditsina, 1999. 304 s. (in Russian)]*

32. Пришвин М. М. *Собрание сочинений в 6 т. М.: Художественная литература, 1957. Т. 6. 865 с. [Prishvin M. M. Collected Works in 6 t. M.: Khudozhestvennaya literatura, 1957. T. 6. 865 s. (in Russian)]*

33. Абаев Ю. К. *Триумф медицинских технологий и врачебное мышление. Здравоохранение. 2018; 8: 53—*

61. [Abayev Yu. K. The triumph of medical technologies and medical thinking. Zdravookhranenie. 2018; 8: 53—61. (in Russian)]

34. Докука С. В. *Клиповое мышление как феномен информационного общества. Общественные науки и современность. 2013; 2: 169—176. [Dokuka S. V. Clip way of thinking as a phenomenon of the information society. Obshchestvennyye nauki i sovremennost. 2013; 2: 169—176. (in Russian)]*

35. Семеновских Т. В. *Феномен «клипового мышления» в образовательной вузовской среде. Науковедение (интернет-журнал). 2014; 5 (24): 1—10. [Semenovskikh T. V. The phenomenon of «clip thinking» in the university educational environment. Naukovedenie (internet-zhurnal). 2014; 5 (24): 1—10. (in Russian)]*

36. Алексеенко С. Н., Гайворонская Т. В., Дробот Н. Н. *Интеграция клинического и клипового мышления студентов в образовательном процессе медицинского вуза. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6: 19—25. [Alekseenko S. N., Gayvoronskaya T. V., Drobot N. N. Integration of students' clinical and clip ways of thinking within the educational process at a medical university. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2019; 6: 19—25. (in Russian)]*

Поступила 01.07.2020.

Принята к печати 10.07.2020.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Дубров В. И. Реимплантация мочеточников при лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с уретероцеле удвоенного мочеточника

Фундаментальная наука — клинической медицине

- ✓ Студеникина Т. М. и соавт. Гистогенез и ранний органогенез сердца. Механизмы формирования и регуляция

Лекции и обзоры

- ✓ Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 11. Философия в медицине
- ✓ Климчук И. П. и соавт. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения нескольких артериальных бассейнов
- ✓ Милошевский Е. В. Циклодеструктивные методы лечения глаукомы: этапы развития

Обмен опытом

- ✓ Рукша К. Г. и соавт. Эффективность поисковых систем идентификации белков, выделенных из фиксированной в формалине ткани пациентов с колоректальным раком

А. И. ШМАК

КИСТОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. ЧАСТЬ 2

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

Статья посвящена современным аспектам эпидемиологии, диагностики и лечению кистозных опухолей поджелудочной железы

Ключевые слова: кистозные опухоли поджелудочной железы, эпидемиология, диагностика, лечение

This article has reviewed the modern aspects of epidemiology, diagnosis, and treatment of cystic pancreatic tumors.

Key words: cystic tumors of the pancreas, epidemiology, diagnosis, treatment.

HEALTHCARE. 2020; 8: 44—50.

CYSTIC TUMORS OF PANCREAS: MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT. PART 2

A. I. Shmak

Отсутствие четких клинико-инструментальных, лабораторных и других параметров, позволяющих точно установить тип и характер биологического поведения кистозных опухолей поджелудочной железы (КОПЖ), лежит в основе разработок ряда международных и национальных клинических рекомендаций (КР).

В основе КР (протоколов) используют ряд объективных клинических (желтуха, панкреатит, абдоминальные боли) и инструментальных данных неинвазивной (размер КОПЖ и главного панкреатического протока поджелудочной железы (ГПП ПЖ), наличие интрамурального узла (ИУ), солидного компонента (СК)) и инвазивной (цитологическая картина) диагностики.

КР представляют собой современные и постоянно обновляемые источники научной информации, позволяющие сократить существующий разрыв между рутинной работой клинициста и уровнем современной медицинской науки с целью принятия решений по клиническим вопросам улучшения качества диагностики и лечения пациентов, а также сокращения материальных затрат. Следует отметить, что в настоящее время нет единых КР по диагностике и лечению КОПЖ. В связи с этим ниже рассмотрены основные КР по данной теме с учетом сравнения методологических аспектов, рекомендаций и их результатов.

Международный консенсус руководящих принципов (ICG-2006, Сендай)

Это первые международные руководящие принципы лечения КОПЖ, представляющие собой согласованный документ ведущих экспертов

по патологии поджелудочной железы (ПЖ), которые были утверждены на научном совещании, проводимом в г. Сендай (Япония) в 2006 г. [1].

В соответствии с выработанными принципами международного консенсуса хирургическое лечение предлагалось при муцинозных КОПЖ (внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (IPMN), муцинозная кистозная опухоль (MCN)). Показаниями к хирургическому лечению считались IPMN главного панкреатического протока (MD-IPMN) и смешанного варианта IPMN (Mix-IPMN), у которых размер ГПП ПЖ составляет более 5—9 мм; при IPMN боковых панкреатических протоков (BD-IPMN) размерами 3 см и более, тогда как при размерах кистозной опухоли 1—3 см показанием к хирургическому лечению являлись наличие ИУ, клинических симптомов (желтуха, панкреатит), объективных данных (диаметр ГПП ПЖ более 6 мм) или положительных цитологических данных, указывающих на малигнизацию. Во всех остальных случаях BD-IPMN было рекомендовано динамическое наблюдение с ежегодным выполнением МРТ (при кистах менее 1, 1—2 и 2—3 см каждые 12, 6-12 и 3—6 мес соответственно).

Международный консенсус руководящих принципов (ICG-2012, Фукуока)

Ряд причин привел к необходимости пересмотра положений международного консенсуса руководящих принципов 2006 г. Во-первых, это низкие показатели прогностической ценности положительных результатов КР (11—52%), приводящие к высокой частоте выполнения «ненужных» операций на ПЖ, которые сопряжены

с относительно высоким риском развития послеоперационных осложнений и летальности [2, 3]. Во-вторых, данные в пользу безопасного динамического наблюдения за пациентами с BD-IPMN размером более 3 см, но без наличия ИУ, то есть решение о хирургическом лечении не должно приниматься исходя только из размеров КОПЖ [4].

В соответствии с ICG-2012 MCN размером менее 4 см без ИУ подлежат хирургическому лечению (лапароскопическая резекция). Во всех предполагаемых случаях BD-IPMN или других не классифицируемых муцинозных КОПЖ наличие признаков механической желтухи или расширение ГПП ПЖ более 10 мм (стигмы высокого риска малигнизации) также являются показанием к хирургическому лечению [3].

В случаях отсутствия стигм высокого риска при КОПЖ более 3 см, но при наличии тревожных симптомов (утолщение стенок, усиление их контрастности, неконтрастный узел (возможно, ИУ), размер ГПП ПЖ более 5—9 мм, грубое изменение калибра протока с атрофией ткани ПЖ, лимфаденопатия, признаки панкреатита) у пациентов с КОПЖ более 3 см рекомендовано дополнительное обследование — эндоскопическое УЗИ (EUS) и тонкоигольная аспирационная биопсия (FNA).

При отсутствии стигм высокого риска и тревожных симптомов, а также при наличии последних, но без признаков ИУ, поражений ГПП ПЖ и положительных данных цитологического исследования показано наблюдение в соответствии с размерами КОПЖ. Кросс-секционные методы исследования проводятся для кист размерами менее 1 см каждые 2—3 года, 1—2 см — ежегодно с увеличением интервала исследования в случаях стабилизации размера.

При КОПЖ размером 2—3 см с подозрением на муцинозный характер поражения рекомендовано выполнение EUS через 3—6 мес с увеличением сроков наблюдения при стабилизации, в случаях необходимости — MPT. При размере КОПЖ более 3 см — динамическое наблюдение с чередованием выполнения MPT и EUS каждые 3—6 мес.

В соответствии с ICG-2012 хирургическое лечение как альтернатива длительному динамическому наблюдению может быть выполнено пациентам молодого возраста, имеющим КОПЖ размером более 2 см.

Консенсусное заявление европейских экспертов (EG-2013)

Первая встреча европейских экспертов состоялась в 2011 г., консенсусное заявление

опубликовано в 2013 г. Большинство руководящих принципов EG схожи с положениями ICG-2012 в отношении основных вариантов КОПЖ. Группой экспертов предложены КР в отношении основных типов КОПЖ — IPMN, SCA (серозная кистозная опухоль), MCN и SPN (солидная псевдопапиллярная опухоль) [5].

В соответствии с этими КР хирургическое лечение не показано для SCA, но рекомендовано для MCN любого размера, MD-IPMN, SPN с последующим динамическим наблюдением после операции. При бессимптомных BD-IPMN показанием к хирургическому лечению является размер кистозной опухоли более 4 см (ICG-2012 — 3 см). При симптоматических BD-IPMN размером менее 4 см показанием к хирургическому лечению является наличие дополнительных факторов риска — ИУ, диаметр ГПП ПЖ более 6 мм, увеличение размера КОПЖ более 2 мм в год и повышение уровня СА19-9.

Для всех остальных пациентов — динамическое наблюдение (MPT или EUS) каждые 6 мес в течение первого года, а затем ежегодно в течение последующих 2—5 лет. Через 5 лет или в случаях увеличения размера кисты рекомендуется уменьшение интервала наблюдения до 6 мес.

Европейские научно обоснованные рекомендации по кистозным новообразованиям ПЖ (EG-2017)

В отличие от предыдущих европейских и международных руководств был выбран подход к лечению КОПЖ на основе фактических данных. Эти КР являются совместной инициативой Европейской исследовательской группы по КОПЖ (ESGCTP), объединенного Европейского гастроэнтерологического (UEG) и панкреатологического (EPC) клубов, Европейско-африканской гепато-панкреато-билиарной ассоциации (Е-АНРВА), общества Европейской кишечной хирургии (EDS) и Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE). Экспертами на основе проведенного анализа научных данных и собственного опыта с использованием методологии GRADE представлены ответы на вопросы по девяти основным направлениям (биомаркеры, рентгенология, эндоскопия, IPMN, MCN, SCN, редкие КОПЖ, (нео)адьювантное лечение, морфология). В октябре 2017 г. КР были обсуждены и утверждены на пленарном заседании ESGCTP [6].

Рекомендации включают консервативный подход, относительные и абсолютные показания к хирургическому лечению. Консервативный подход рекомендуется для бессимптомных MCN и IPMN размером менее 40 мм при условии отсутствия ИУ, накапливающего контраст. Относительными показаниями к операции при IPMN являются размер КОПЖ от 40 мм, расширение диаметра ГПП ПЖ от 5 до 9,9 мм. Абсолютными показаниями к операции (высокий риск злокачественной трансформации) при IPMN являются желтуха, размер ИУ более 5 мм, расширение ГПП ПЖ до 10 мм и более. Динамическое наблюдение за пациентами с IPMN проводится в течение всей жизни, если состояние пациента позволяет выполнить хирургическое вмешательство.

Абсолютные показания для резекции BD-IPMN — наличие желтухи, цитологические данные в пользу высокой степени дисплазии или рака, ИУ, накапливающий контраст (≥ 5 мм), СК. Относительные показания для резекции BD-IPMN — скорость роста от 5 мм в год, повышение уровня СА19-9 (без желтухи), диаметр ГПП ПЖ 5—9,9 мм, размер КОПЖ от 40 мм, клинические данные в пользу возникшего сахарного диабета или острого панкреатита, размер накапливающего контраст ИУ до 5 мм. Проведенные исследования показали, что динамическое наблюдение за BD-IPMN размером менее 40 мм при отсутствии других факторов риска является безопасным.

Показанием к операции может быть молодой возраст пациента из группы повышенного риска в отношении малигнизации (семейный рак поджелудочной железы (РПЖ)).

Пациентам с IPMN при наличии дисплазии высокой степени и с MD-IPMN показано проведение динамического наблюдения каждые 6 мес в течение первых 2 лет, затем ежегодно. При дисплазии низкой степени — по схеме консервативного подхода.

У пациентов с MCN размером от 40 мм, а также в случаях симптоматического характера заболевания или наличия факторов риска (ИУ) независимо от размера КОПЖ выполняется хирургическое лечение, включающее дистальную резекцию ПЖ с лимфодиссекцией и спленэктомией. При низком риске злокачественности возможно выполнение дистальной резекции ПЖ без спленэктомии, в том числе с использованием лапароскопической техники. Консервативный подход — наблюдение каждые

6 мес в течение первого года, а затем ежегодно при стабилизации процесса.

В случаях бессимптомных SCN проводится наблюдение в течение 1 года или более, если диагноз остается неясным. Показанием к хирургическому лечению SCN является компрессия смежных органов (желчных протоков, желудка, двенадцатиперстной кишки, воротной вены), проявляющаяся соответствующими симптомами.

При наличии КОПЖ размером менее 15 мм, характер которых не установлен, показано выполнение различных методов кросс-секционного исследования (КТ, МРТ) или EUS, более 15 мм — дополнительное использование EUS-FNA. Повторное обследование проводится через 1 год, при стабилизации в течение 3 лет — каждые 2 года пожизненно.

Наличие SPN является показанием к хирургическому лечению, включая распространенный, метастатический и рецидивный характер заболевания.

У пациентов с нейроэндокринными кистозными опухолями более 20 мм показано выполнение хирургического вмешательства (панкреатоудоденальная резекция, дистальная резекция ПЖ, энуклеация); до 20 мм без признаков малигнизации — динамическое наблюдение.

Руководство Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA-2015)

В соответствии с AGA-2015 признаками высокого риска малигнизации для муцинпродуцирующих КОПЖ являются клинические симптомы (механическая желтуха, острый панкреатит), лабораторные данные (повышение в сыворотке крови уровня СА 19-9), данные инструментального обследования (ИУ, СК внутри кисты или ПЖ, расширение ГППЖ более 5 мм, изменение его калибра с атрофией ткани ПЖ, размер кисты более 3 см, увеличение размера кисты более 3 мм в год), цитологические данные (высокая степень дисплазии или РПЖ) [7, 8]. Пациентам с IPMN или MCN при наличии признаков высокого риска малигнизации показано выполнение EUS±FNA и обсуждение мультидисциплинарной командой.

Динамическое наблюдение следует прекратить, если пациент не является кандидатом для проведения хирургического лечения ввиду выраженной сопутствующей патологии. Для пациентов старческого возраста (старше 75 лет) целесообразно применять индивидуальный подход.

Согласно рекомендациям AGA-2015, у пациентов, не подлежащих хирургическому вмешательству по причине сопутствующей патологии, не следует проводить диагностическую оценку случайно обнаруженных КОПЖ независимо от размеров последних. Пациенты с диагностированными бессимптомными КОПЖ (псевдокисты, серозная цистаденома) не требуют лечения и дальнейшей оценки (?).

В соответствии с рекомендациями AGA-2015 при наличии КОПЖ размерами более 3 см, СК, расширения ГПП ПЖ требуется выполнение EUS. Цитологические данные, подтверждающие малигнизацию, наличие СК, расширение ГПП ПЖ, являются показанием к выполнению хирургического лечения; при отсутствии последних показано выполнение EUS при динамическом наблюдении.

При размерах КОПЖ менее 3 см, отсутствии патологических изменений по данным EUS и цитологического исследования показано динамическое наблюдение с выполнением МРТ через 1 год, затем 1 раз в 2 года в течение 5 лет. При увеличении размера КОПЖ более 3 см, расширении ГПП ПЖ, наличии СК показано выполнение EUS с последующим определением тактики лечения. Если размеры КОПЖ не изменились в течение 5 лет наблюдения или пациенты не являются кандидатами для хирургического лечения, дальнейшее наблюдение прекращается.

Цитологическое исследование с целью диагностики дисплазии эпителия высокой степени или РПЖ выполняется для установления показаний к хирургическому лечению в тех случаях, когда диагноз остается неясным по данным методов неинвазивной диагностики.

Сравнительная характеристика КР

Несмотря на схожесть основных постулатов EG-2017, ICG-2012 и AGA-2015, имеется ряд практических различий в методологических подходах и рекомендациях.

При сравнении методологических аспектов следует отметить, что в основе EG-2017 и ICG-2012 лежат консенсусный и дифференцированный подходы с использованием мнений и опыта признанных экспертов в области гастроэнтерологии, хирургии, радиологии и патологической анатомии ПЖ. Рекомендации AGA-2015 сформулированы группой гастроэнтерологов с широким спектром клинических интересов, необязательно в области панкреатологии. Основное внимание в руководстве уделено бессимптомным КОПЖ без какой-либо конкретной специфики. Качество рекомендаций носит более условный и формальный характер.

В соответствии с ICG-2012 (табл. 1) показанием к выполнению EUS являются размер КОПЖ более 3 см и наличие тревожных симптомов вне зависимости от размера образования. AGA-2015 рекомендуют выполнение EUS у пациентов с КОПЖ более 3 см, а также при наличии СК, расширенного ГПП ПЖ. КР EG-2017 не являются специфическими в отношении использования EUS.

КР AGA-2015 более строгие, чем ICG-2012, требуют наличия 2 из 3 тревожных признаков (размер кисты более 3 см, СК, расширенный ГПП ПЖ), а также в случаях наличия солидного компонента, расширенного ГПП ПЖ и/или положительных цитологических данных в отношении малигнизации (табл. 2). Рекомендации EG-2017 в отношении хирургического лечения менее строгие, включают бессимптомные КОПЖ размерами более 4 см. Рекомендации ICG-2012 рассматривают также показания к хирургическому лечению у молодых пациентов с нестандартными критериями, например, BD-IPMN более 2 см без наличия тревожных признаков.

В соответствии с ICG-2012 используют комбинацию СТ, MRI и EUS в зависимости от размера КОПЖ (табл. 3). AGA-2015 рекомендует ежегодное выполнение МРТ для всех типов

Таблица 1

Показания к выполнению EUS/FNA EUS

ICG-2012	AGA-2015	EG-2017
Признаки панкреатита	Наличие 2 из 3 факторов риска: — размер кисты ≥ 3 см; — СК; — расширение ГПП ПЖ	EUS используется как часть мультимодального исследования
Размер кисты > 3 см		
Утолщение/контрастное усиление стенки кисты		
ГПП ПЖ 5—9 мм		
ИУ, не накапливающий контраст		
Резкое сужение протока ПЖ с дистальной атрофией		

КОПЖ, а в случаях обнаружения морфологических изменений — EUS. Европейский стандарт (EG-2017) — обследование пациентов одним из двух методов объективной визуализации (MPT, EUS). Длительность динамического наблюдения в течение 5 лет у пациентов со стабильными клинико-инструментальными данными установлена только в AGA-2015, несмотря на отсутствие четкой доказательной базы.

После хирургического лечения в соответствии с международными и европейскими руководствами (ICG-2012, EG-2017) проводится постоянное динамическое наблюдение. В соответствии с AGA-2015 динамическое наблюдение осуществляется в группе пациентов, у которых установлена дисплазия высокой степени или признаки малигнизации (см. табл. 3).

Сравнительная характеристика результатов

После внедрения и последующего анализа результатов первых международных рекоменда-

ций ICG-2006 установлена высокая прогностическая ценность отрицательного результата (75—100%), о чем свидетельствуют высокая вероятность предсказания отсутствия дисплазии и рака и относительно низкая (11—52%) — положительного результата, что сопровождалось большой частотой выполнения хирургических вмешательств не по показаниям (при отсутствии признаков дисплазии высокой степени или малигнизации) [9, 10].

При проведении аналогичного анализа пересмотренных международных рекомендаций ICG-2012 также установлены высокие показатели прогностической ценности отрицательного результата на уровне 82—100% с незначительным улучшением прогностической ценности положительного результата, которая составила 27—62% [3, 11, 12].

При проведении сравнительного анализа международных классификаций ICG-2006

Таблица 2

Показания к хирургическому лечению

ICG-2012	AGA-2015	EG-2017
Механическая желтуха СК, накапливающий контраст Расширение ГПП ПЖ >10 мм	Наличие 2 из 3 факторов риска: — размер кисты >3 см; — СК; — расширение ГПП ПЖ; — цитологические данные +	MCN, m-IPMN, MD-IPMN: все BD-IPMN: Абсолютные показания: — симптоматические; — ИУ >5 мм. Расширение ГПП ПЖ >10 мм. Относительные показания: — размер кисты >40 мм. Расширение ГПП ПЖ >5—9,9 мм

Таблица 3

Стратегии динамического наблюдения

ICG-2012	AGA-2015	EG-2017
Размер кисты >3 см или неубедительные данные EUS: чередование EUS с MPT каждые 3—6 мес Размер кисты 2—3 см: EUS через 3—6 мес, а затем чередовать EUS с MPT, при стабилизации — увеличение интервала. Размер кисты 1—2 см: КТ/MPT ежегодно в течение 2 лет, при стабилизации — удлинение интервала до 2 лет. Размер кисты 1—2 см: КТ или MPT ежегодно в течение 2 лет, затем при стабилизации — увеличение интервала. Размер кисты <1 см: КТ/MPT через 2—3 года. Размер кисты <1 см: КТ/MPT через 6 мес, затем каждые 2 года	MPT через 1 год, затем каждые 2 года При отсутствии изменений после 5 лет наблюдения обследования не проводятся	Наблюдение с помощью MPT или EUS: — каждые 6 мес в течение 1 года; — 1 раз в течение 2—5 лет; — каждые 6 мес после 5 лет наблюдения. Наблюдение проводится у пациентов — кандидатов для хирургического лечения

и ICG-2012 на одной хирургической серии пациентов получены противоречивые результаты. Так, по данным J. King и соавт., при анализе результатов лечения 114 пациентов показатели прогностической ценности положительного и отрицательного результатов составили для ICG-2006 — 46 и 100 %, для ICG-2012 — 62,5 и 100 % соответственно [13].

Однако, по данным D. O'Toole с соавт., аналогичный анализ результатов лечения 194 пациентов не показал существенных различий в показателях прогностической ценности положительного (21% против 32%) и отрицательного (92% против 88%) результатов [14].

В систематическом обзоре, основанном на сравнительном анализе лечения пациентов в соответствии с ICG-2006 (9 исследований, n=690) и ICG-2012 (7 исследований, n=1372), показатели прогностической ценности положительного и отрицательного результатов составили 31% против 36% и 91% против 99% соответственно, то есть результаты отличались незначительно [15, 16].

В группах пациентов с IPMN при наличии «стигм высокого риска» показатель прогностической ценности положительного результата был выше и составил 66%, а при наличии «тревожных симптомов» — 27 %.

Работ, посвященных детальному анализу результатов руководящих принципов AGA-2015 с учетом послеоперационных данных, мало. В исследовании, основанном на анализе результатов лечения 225 пациентов, было показано, что показатели прогностической ценности положительного и отрицательного результатов для AGA-2015 составили 57 и 82% соответственно. Авторы установили, что при точном соблюдении руководящих принципов AGA-2015 в 38% случаев могла бы быть пропущена злокачественная опухоль, у 45% пациентов с IPMN — аденокарцинома или высокая степень дисплазии, в 43 и 15% случаев не следовало бы выполнять оперативные вмешательства и осуществлять динамическое наблюдение в связи с доброкачественным характером SCA соответственно [17].

G. K. Ma и соавт. у 239 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению, провели сравнительный анализ эффективности руководящих принципов AGA-2015 и ICG-2012. Различий в показателях прогностической ценности положительного и отрицательного результатов в группах исследования не выявлено — 74,1

(ICG-2012), 71,4 (AGA-2015) и 75,9 (ICG-2012), 77,5% (AGA-2015) соответственно. Авторы, руководствуясь принципами как ICG-2012, так и AGA-2015, отмечают, что в 30 случаях КОПЖ «высокого риска» возможно было бы пропустить малигнизированный характер заболевания [18].

Аналогичное сравнительное исследование было проведено S. J. Lekkerkerker и соавт. на основании анализа результатов лечения 115 пациентов. Для рекомендаций AGA-2015, ICG-2012 и EG-2017 показатели прогностической ценности положительного результата составили 59, 54 и 53 %; а отрицательного результата — 81, 100 и 100% соответственно. Согласно рекомендациям AGA-2015, ненужное оперативное вмешательство могло быть выполнено в 42,5% случаев, а малигнизированные КОПЖ могли быть пропущены в 12% случаев по сравнению с требованиями ICG-2012 и EG-2017 [19].

Недостатком этих исследований является ретроспективный анализ только части КОПЖ, подвергнутых хирургическому лечению. Часто не учитывается риск дальнейшего прогрессирования в группе с низкой степенью дисплазии при муцинозных КОПЖ, особенно у молодых пациентов.

Рекомендации AGA-2015 являются более консервативными и направлены на использование менее инвазивных методов лечения в группах низкого риска малигнизации.

В нескольких крупных научных исследованиях показано, что при длительном наблюдении за пациентами с BD-IPMN низкого риска 5-летняя специфическая выживаемость составляет 96—98%, в группах высокого риска — от 28 до 60%, что поддерживает концепцию использования пересмотренных критериев ICG-2012, EG-2017 для стратификации пациентов [20—22].

Вероятные проблемы в будущем

Наличие множества руководящих принципов в отношении КОПЖ указывает на то, что они далеки от совершенства и не являются в полной мере приемлемыми в настоящее время, хотя и основаны на имеющихся научных данных. Одной из причин является отсутствие надежных методов объективной визуализации (СТ/MR/EUS), качественных маркеров в отношении различных рисков малигнизации.

Вероятно, актуальным методом улучшения визуализации КОПЖ будет широкое внедрение EUS с контрастными препаратами и панкреатоскопии. Ожидается, что одним из лечебных направлений для этой группы пациентов

станут минихирургические технологии, такие как эндоскопическая абляция (спирт в сочетании с паклитакселом). Риск малигнизации ВД-IPMN составляет 0,25—2,5% в год. В связи с этим важным направлением будет разработка технологий визуализации, маркеров с целью определения риска развития опухолевой трансформации КОПЖ, а также метакронных неоплазий при динамическом наблюдении.

До сих пор не решены вопросы о длительности динамического наблюдения и об алгоритме обследования.

Низкий уровень доказательной научной базы разработанных к настоящему времени рекомендаций требует проведения проспективных исследований для выработки клинических руководств.

Контактная информация:

Шмак Андрей Иванович — д. м. н., зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел +375 17 389-95-97

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanaka M., Chari S., Adsay V. et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006; 6: 17—32.
2. Tanaka M., Fernandez-del Castillo C., Adsay V. et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012; 12: 183—97.
3. Goh B. K., Tan D. M., Thng C. H. et al. Are the Sendai and Fukuoka consensus guidelines for cystic mucinous neoplasms of the pancreas useful in the initial triage of all suspected pancreatic cystic neoplasms? A single-institution experience with 317 surgically-treated patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21: 1919—26.
4. Tanno S., Nakano Y., Nishikawa T. et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut*. 2008; 57: 339—43.
5. Del Chiaro M., Verbeke C., Salvia R. et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45: 703—11.
6. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018; 67: 789—804.
7. Vege S. S., Ziring B., Jain R. Clinical Guidelines C. American Gastroenterological Association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015; 148: 819—22 (quiz 812—813).
8. Scheiman J. M., Hwang J. H., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015; 148: 824—48. e822.
9. Wong J., Weber J., Centeno B. A. et al. High-grade dysplasia and adenocarcinoma are frequent in side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm measuring less than 3 cm on endoscopic ultrasound. *J. Gastrointest. Surg.* 2013; 17: 78—84 (discussion p. 84—75).
10. Fritz S., Schirren M., Klaus M. et al. Clinicopathologic characteristics of patients with resected multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery*. 2012; 152: 74—80.
11. Jang J. Y., Park T., Lee S. et al. Validation of international consensus guidelines for the resection of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms. *Br. J. Surg.* 2014; 101: 686—92.
12. Yamada S., Fujii T., Murotani K. et al. Comparison of the international consensus guidelines for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2016; 159: 878—84.
13. Goh B. K., Thng C. H., Tan D. M. et al. Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients. *Am. J. Surg.* 2014; 208: 202—09.
14. Kaimakliotis P., Riff B., Pourmand K. et al. Sendai and Fukuoka consensus guidelines identify advanced neoplasia in patients with suspected mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13: 1808—15.
15. Goh B. K., Lin Z., Tan D. M. et al. Evaluation of the Fukuoka Consensus Guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: results from a systematic review of 1,382 surgically resected patients. *Surgery*. 2015; 158: 1192—202.
16. Goh B. K., Tan D. M., Ho M. M. et al. Utility of the Sendai Consensus Guidelines for branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a systematic review. *J. Gastrointest. Surg.* 2014; 18: 1350—7.
17. Singhi A. D., Zeh H. J., Brand R. E. et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 83: 1107—17. e1102.
18. Ma G. K., Goldberg D.S., Thiruvengadam N. et al. Comparing American Gastroenterological Association pancreatic cyst management guidelines with Fukuoka Consensus Guidelines as predictors of advanced neoplasia in patients with suspected pancreatic cystic neoplasms. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 223: 729—37.
19. Lekkerkerker S. J., Besselink M. G., Busch O. R. et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest. Endosc.* 2017; 85: 1025—31.
20. Crippa S., Bassi C., Salvia R. et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut*. 2017; 66(3): 495—506.
21. Lawson R. D., Hunt G. C., Giap A. Q. et al. Pancreatic cysts suspected to be branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm without concerning features have low risk for development of pancreatic cancer. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28: 487—94.
22. Mukewar S., de Pretis N., Aryal-Khanal A. et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2017; 66(10): 1811—7.

Поступила 20.12.2020.

Принята к печати 27.03.2020.



О. М. ЖЕРКО

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛОБАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Совершенствование ультразвуковой диагностики глобального ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСНснижФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В 2017—2018 гг. было выполнено клинично-инструментальное обследование 146 пациентов в возрасте 40—86 лет. Критерии включения: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ЛЖ, ХСН. У пациентов определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия).

Результаты. Ведущими структурно-функциональными аномалиями, оказывающими наибольшее влияние на формирование ХСНснижФВ у пациентов с эссенциальной АГ, хронической ишемической болезнью сердца и синусовым ритмом, являются систолическая дисфункция ЛЖ, оперативная жесткость ЛЖ более 0,26 мм рт. ст./мл, повышенное давление наполнения и диастолическая дисфункция ЛЖ II и III типов. Повышенное давление наполнения ЛЖ является ведущим гемодинамическим механизмом и маркером прогрессии ХСН. Разработанные прогностические ультразвуковые критерии глобального ремоделирования сердца при ХСНснижФВ обладают высокими уровнями надежности — чувствительности и специфичности.

Заключение. Установленные закономерности и разработанные прогностические критерии позволяют выполнять целенаправленную, научно обоснованную ультразвуковую диагностику глобального ремоделирования сердца при ХСНснижФВ.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Objective. Improvement of the ultrasound diagnostics of heart global remodeling in chronic heart failure with a reduced ejection fraction (HFrEF) of the left ventricle (LV).

Materials and methods. In 2017—2018 a clinical and instrumental examination of 146 patients aged 40—86 years was performed. Inclusion criteria: sinus rhythm, essential arterial hypertension (AH), chronic coronary heart disease (CHD), past history of LV myocardial infarction, CHF. Serum levels of the N-terminal precursor of the cerebral natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined in the patients. Transthoracic echocardiography was performed using a Siemens Acuson S1000 ultrasound machine (Germany).

Results. LV systolic dysfunction, LV operative stiffness >0.26 mm Hg/ml, elevated of LV filling pressure and LV diastolic dysfunction types II and III are determined to be the leading structural and functional abnormalities that have the greatest specific effect on the formation of HFrEF in patients with essential AH, CHD and sinus rhythm. An elevated LV filling pressure is the leading hemodynamic mechanism and marker of CHF progression. The developed prognostic ultrasonic criteria for global heart remodeling in HFrEF demonstrate high levels of reliability — sensitivity and specificity, which makes it possible to recommend them for use in practical health care.

Conclusion. The established patterns and developed prognostic criteria allow us make scientifically substantiated targeted ultrasound diagnostics of global heart remodeling in HFrEF.

Key words: echocardiography, chronic heart failure with reduced ejection fraction, N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

HEALTHCARE. 2020; 8: 51—56.

ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF GLOBAL HEART REMODELING IN CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

O. M. Zherko

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) во взрослой европейской популяции составляет 1—2% и более 10%

среди лиц старше 70 лет [1]. Основной причиной ХСН является патология миокарда, вызывающая систолическую и/или диастолическую

дисфункцию (ДД) левого желудочка (ЛЖ), аномалии нагрузки — эссенциальную артериальную гипертензию (АГ), перегрузку объемом ЛЖ и др. [1—3]. Ведущими патофизиологическими нарушениями при ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (ХСНснижФВ) являются систолические и диастолические расстройства [4]. Первостепенное значение в диагностике ХСН имеют объективные признаки дисфункции сердца в покое [1, 4].

Помимо установления этиологической причины и систолической дисфункции ЛЖ, при ХСНснижФВ необходима целенаправленная ультразвуковая оценка структурных, функциональных и гемодинамических сердечных аномалий с применением ультразвуковых критериев, имеющих высокие показатели надежности — чувствительности и специфичности. Большинство доступных печатных работ, посвященных эхокардиографии, как правило, рассматривают отдельные аспекты диагностики систолической, диастолической дисфункции желудочков, повышения давления наполнения ЛЖ, методические особенности выполнения измерений и расчетов, но не содержат комплексный обзор структурно-функциональных и гемодинамических аномалий, взаимосвязанных с ХСНснижФВ. В связи с этим представляется целесообразным разработать целенаправленный, научно обоснованный подход к ультразвуковой диагностике глобального ремоделирования сердца при ХСНснижФВ.

Цель исследования — совершенствование ультразвуковой диагностики глобального ремоделирования сердца при ХСНснижФВ.

Материал и методы

В 2017—2018 гг. на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска было выполнено клиничко-инструментальное обследование 146 пациентов в возрасте 40—86 (68 [63; 75]) лет, из них 71 (48,6%) женщина и 75 (51,4%) мужчин.

Критерии включения пациентов в исследование: синусовый ритм, эссенциальная АГ, хроническая ИБС, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) ЛЖ, после которого прошло не менее полугода, необходимого 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, легких.

У пациентов определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия). Конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО) объемы, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, объем левого предсердия (ЛП) рассчитывали по биплановой методике дисков Симпсона. Массу миокарда ЛЖ определяли по алгоритму «площадь — длина» в 2D-режиме. Индексы КДО, КСО, объема ЛП, массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывали путем деления показателя на площадь тела пациента.

Конечно-систолические площадь и объем правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП) определяли в четырехкамерной апикальной позиции. Отношение пиков S_2/D измеряли при локации кровотока в верхней правой легочной вене. Показатель DT_E рассчитывали как время, за которое пик E трансмитрального кровотока замедляется от максимума скорости до изолинии в режиме импульсно-волновой доплерографии. Систолическое давление в ПЖ определяли как сумму систолического градиента трикуспидальной регургитации и давления в ПП. Скорости систолических (s'_{septal} , $s'_{lateral}$), раннедиастолических (e'_{septal} , $e'_{lateral}$) пиков движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца измеряли в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии. Индекс раннего наполнения ЛЖ $E/e'_{\text{среднее}}$ определяли как отношение скорости пика E трансмитрального кровотока (МК) и среднего значения пиков e'_{septal} и $e'_{lateral}$ [5].

Оперативную жесткость миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$K_{LV} = [70/(DT_E - 20)]^2, \text{ мм рт. ст./мл,}$$

где K_{LV} — жесткость миокарда ЛЖ, DT_E — время замедления пика E трансмитрального диастолического кровотока [6].

Систолическую фракцию наполнения легочных вен (СФ ЛВ) определяли по формуле:

$$\text{СФ ЛВ} = VTI_S / (VTI_S + VTI_D) \times 100\%,$$

где VTI_S и VTI_D — интегралы «скорость — время» соответственно систолической и диастолической волн кровотока [7].

Среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗ ЛК) рассчитывали следующим образом:

$$\text{ДЗ ЛК} = 1,24(\text{E}/\text{e}') + 1,9,$$

где E — скорость пика E МК; e' — пиковая скорость раннего диастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии [7].

ХСН, ДД ЛЖ и ее типы диагностированы согласно Национальным рекомендациям Республики Беларусь и рекомендациям Европейского общества кардиологов [1, 4, 8].

В контрольную группу включены пациенты без ХСН (n=75), в основную (n=71) — пациенты с ХСНснижФВ (ФВ ЛЖ<50%).

Для статистического анализа была создана база данных в среде Excel 2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v6.0). Результаты оценивали с использованием непараметрических методов, количественные значения изучаемых показателей представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [LQ; UQ]).

Для сравнения полученных данных по количественным признакам использовали U-критерий Манна — Уитни. Сравнение качественных признаков выполняли путем построения таблиц сопряженности по методу Пирсона и максимального правдоподобия χ^2 . Для оценки зависимости между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (r). Для анализа зависимостей исследованных показателей выполняли регрессионный анализ, основанный на модели бинарных откликов, который позволил построить логит-регрессионную модель, описывающую прогноз развития ХСНснижФВ. При разработке ультразвуковых диагностических критериев глобального ремоделирования сердца использовали ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Контрольная и основная группы пациентов сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте и степени АГ; различались по частоте заболеваемости ИБС, перенесенного ИМ, уровням NT-proBNP, показателям, характеризующим глобальное ремоделирование сердца (табл. 1 и 2).

Прогностические для систолической дисфункции ЛЖ с ФВ ЛЖ<50% значения NT-proBNP составляют более 602 пг/мл (см. табл. 2).

В результате проведения логит-регрессионного анализа определено, что структурно-функциональными аномалиями ЛЖ, оказывающими наибольшее удельное влияние на формирование ХСНснижФВ (Y), являются систолическая дисфункция ЛЖ (СД ЛЖ), повышенное давление наполнения (ПДН), ДД ЛЖ и оперативная жесткость (ОЖ) ЛЖ ($\chi^2=203,62$, $p < 0,001$):

$$Y = -21,42 + 42,62\text{СД ЛЖ} + 12,6\text{ПДН ЛЖ} + 2,04\text{ДД ЛЖ} + 0,35\text{ОЖ ЛЖ}.$$

У 97,2% пациентов с ХСНснижФВ диагностирована ДД ЛЖ, в том числе в 93,0% случаев ДД ЛЖ II (псевдонормализация) и III (рестрикция) типов. ДД ЛЖ высокой степени значительно ухудшают прогноз пациентов [1, 4].

Прогностическое для ХСНснижФВ значение ОЖ ЛЖ составляет более 0,26 мм рт. ст./мл (см. табл. 2). Ведущим морфологическим субстратом жесткости миокарда ЛЖ при ХСН является «хронический фиброзный ответ», формирующийся вследствие старения, влияния воспалительных и метаболических (ожирение) триггеров, эссенциальной АГ, ИБС и определяющей состояние интерстициального матрикса [9], количество и изменение изоформ титина в кардиомиоцитах. Степень выраженности фиброза миокарда ЛЖ имеет значительную корреляцию с нарушением диастолической функции ЛЖ [10].

Прогностические для ХСНснижФВ значения ИММ ЛЖ у мужчин составляют более 129,9 г/м², у женщин — более 135,6 г/м²; индекс объема ЛП — более 38,2 мл/м²; индекс КДО ЛЖ у мужчин — более 69,3 мл/м², у женщин — более 65,2 мл/м²; индекс КСО ЛЖ у мужчин — более 30,7 мл/м², у женщин — более 29,4 мл/м² (см. табл. 2).

Прогностическими для ХСНснижФВ функционально-гемодинамическими аномалиями являются пиковые скорости раннего диастолического движения митрального фиброзного кольца $e'_{\text{septal}} \leq 7$ см/с, $e'_{\text{lateral}} \leq 8$ см/с, индекс раннего диастолического наполнения ЛЖ $\text{E}/\text{e}'_{\text{среднее}} > 8,4$, взаимосвязанные с высокими типами ДД ЛЖ ($r = -0,64$, $p < 0,001$, $r = -0,48$, $p < 0,001$, $r = 0,65$, $p < 0,001$) и повышенным давлением наполнения ЛЖ ($r = -0,58$, $p < 0,001$, $r = -0,42$, $p < 0,001$, $r = 0,75$, $p < 0,001$); пиковые скорости систолического

Основные характеристики обследуемых пациентов

Параметр	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст, лет	67 [64; 75]	69 [61; 75]	U=2495,0; p=0,43
ИМТ, кг/м ²	30,9 [27,0; 36,1]	30,2 [26,9; 35,5]	U=2587,0; p=0,66
АГ	75 (100%)	71 (100%)	—
Степень АГ	2 [2; 3]	—	$\chi^2=1,20$; p=0,75
ИБС	49 (65,3%)	70 (98,6%)	$\chi^2=26,34$; p<0,001
Перенесенный ИМ	6 (8,0%)	41 (57,7%)	$\chi^2=41,94$; p<0,001
NT-proBNP, пг/мл	75 [47; 104]	1306 [511; 3622]	U=0,00; p<0,001
ФВ ЛЖ, %	61,6 [57,8; 68,7]	42,6 [36,0; 46,8]	U=0,00; p<0,001
ДД ЛЖ	38 (50,7%)	69 (97,2%)	$\chi^2=41,26$; p<0,001
ПДН ЛЖ	0	47 (66,2%)	$\chi^2=73,95$; p<0,001
Жесткость ЛЖ, мм рт. ст./мл	0,16 [0,10; 0,24]	0,38 [0,31; 0,57]	U=490,5; p<0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	117,7 [101,1; 131,7]	143,2 [128,0; 182,4]	U=1217,5; p<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	32,2 [28,1; 37,9]	47,0 [40,5; 55,5]	U=556,0; p<0,001
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	53,2 [45,1; 62,3]	76,3 [62,5; 94,5]	U=678,5; p<0,001
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	19,1 [15,5; 24,5]	42,4 [32,4; 61,6]	U=316,5; p<0,001
e' _{septal} , см/с	9 [7; 11]	6 [5; 7]	U=526,0; p<0,001
e' _{lateral} , см/с	10 [8; 12]	7 [6; 9]	U=1367,0; p<0,001
E/e' _{среднее}	5,3 [4,5; 7,2]	10,0 [8; 12,2]	U=450,0; p<0,001
s' _{septal} , см/с	10,0 [9,0; 11,0]	7,0 [6,0; 7,0]	U=443,5; p<0,001
s' _{lateral} , см/с	11,0 [9,0; 12,0]	7,0 [6,0; 8,0]	U=690,5; p<0,001
S/D	1,27 [1,10; 1,46]	0,84 [0,69; 1,06]	U=813,5; p<0,001
СФЛВ, %	63 [57; 67]	51 [43; 57]	U=908,5; p<0,001
ДЗЛК, мм рт. ст.	8,0 [7,1; 10,5]	12,7 [10,7; 16,0]	U=655,0; p<0,001
СД ПЖ, мм рт. ст.	17,5 [10,9; 27,3]	44,4 [36,0; 51,0]	U=276,0; p<0,001

Примечания. ИМТ — индекс массы тела; ПДН ЛЖ — повышенное в покое давление наполнения левого желудочка; СФЛВ — систолическая фракция наполнения легочных вен; СД ПЖ — систолическое давление правого желудочка.

движения митрального фиброзного кольца $s'_{septal} \leq 7$ см/с, $s'_{lateral} \leq 8$ см/с; время замедления $DT_E \leq 155$ мс; отношение пиков S/D в легочной вене $\leq 0,97$; СФ ЛВ $\leq 51\%$; среднее ДЗ ЛК $> 10,7$ мм рт. ст.; систолическое давление в ПЖ более 32,6 мм рт. ст. (см. табл. 2).

ПДН ЛЖ является ведущим гемодинамическим механизмом и маркером прогрессии ХСН [11]: взаимосвязано с ХСНснижФВ ($r=0,71$, $p<0,001$), высокими типами ДД ЛЖ ($r=0,9$, $p=0,001$), систолической дисфункцией ЛЖ ($r=0,57$, $p<0,001$), систолической дисфункцией ПЖ ($r=0,59$, $p<0,001$), формированием посткапиллярной легочной гипертензии ($r=0,63$, $p<0,001$). Высокое давление наполнения ЛЖ — важнейший прогностический маркер, указывающий на крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с систолической дисфункцией или ДД ЛЖ [12, 13]. Установленные в исследовании закономерности указывают на необходимость своевременной ультразвуковой диагностики ДД ЛЖ и повышенного давления наполнения ЛЖ при ХСНснижФВ.

Определены корреляционные связи между посткапиллярной легочной гипертензией и сис-

толической дисфункцией ПЖ ($r=0,78$, $p=0,001$), между ХСНснижФВ и систолической дисфункцией ПЖ ($r=0,72$, $p<0,001$), ДД ПЖ ($r=0,58$, $p<0,001$). У 57,7% обследованных пациентов с ХСНснижФВ диагностирована посткапиллярная легочная гипертензия; у 67,6% — систолическая дисфункция ПЖ; у 97,2% — ДД ПЖ, в том числе у 94,4% — II и III типов. Систолическая дисфункция и/или ДД ПЖ при застойной сердечной недостаточности значительно влияет на смертность пациентов [14].

Для ХСНснижФВ характерна дилатация правых камер сердца: определены статистически значимые связи ХСНснижФВ с конечно-систолической площадью ПЖ ($r=0,54$, $p<0,001$) и объемом ПП ($r=0,52$, $p<0,001$). Прогностические для ХСНснижФВ значения конечно-систолической площади ПЖ составляют более 12,3 см², индекса конечно-систолического объема правого предсердия — более 26,6 мл/м² (см. табл. 2).

Таким образом, в исследовании определены структурно-функциональные и гемодинамические аномалии ЛЖ, оказывающие наибольшее удельное влияние на формирование

Таблица 2

Результаты проверки качества прогностических критериев ХСНснижФВ по данным ROC-анализа

Критерий	AUC (95% ДИ) p<0,0001	Индекс Юдена	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	+LR (95% ДИ)	-LR (95% ДИ)
NT-proBNP >602 пг/мл	0,91 (0,86—0,95)	0,71	74,6 (62,1—84,7)	96,0 (90,9—98,7)	18,65 (7,8—44,6)	0,26 (0,2—0,4)
Жесткость ЛЖ >0,26 мм рт. ст./мл	0,91 (0,85—0,95)	0,76	93,0 (84,3—97,7)	82,9 (72,5—90,6)	5,43 (3,3—9,0)	0,09 (0,04—0,2)
ИММ ЛЖ, г/м ² :						
у мужчин >129,9	0,77 (0,70—0,84)	0,48	77,8 (62,9—88,8)	70,0 (50,6—85,3)	2,59 (1,5—4,6)	0,32 (0,2—0,6)
у женщин >135,6	0,74 (0,62—0,84)	0,47	60,0 (38,7—78,9)	87,0 (73,7—95,1)	4,60 (2,0—10,4)	0,46 (0,3—0,8)
Индекс КДО, мл/м ² :						
у мужчин >69,3	0,85 (0,75—0,92)	0,61	73,9 (56,5—84,0)	86,7 (69,3—96,2)	5,38 (2,1—13,6)	0,33 (0,2—0,5)
у женщин >65,2	0,83 (0,72—0,91)	0,53	60,0 (38,7—78,9)	93,3 (81,7—98,6)	9,00 (2,9—28,1)	0,43 (0,3—0,7)
Индекс КСО, мл/м ² :						
у мужчин >30,7	0,96 (0,88—0,99)	0,83	93,5 (82,1—98,6)	90,0 (73,5—97,9)	9,35 (3,2—27,4)	0,07 (0,02—0,2)
у женщин >29,4	0,89 (0,80—0,96)	0,72	72,0 (50,6—87,9)	100,0 (92,1—100,0)		0,28 (0,1—0,5)
Индекс объема ЛП >38,2 мл/м ²	0,90 (0,83—0,94)	0,62	80,3 (69,1—88,8)	81,3 (70,7—89,4)	4,30 (2,6—7,0)	0,24 (0,1—0,4)
Площадь ПЖ >12,3 см ²	0,89 (0,83—0,94)	0,67	87,1 (76,1—94,3)	79,7 (68,3—88,4)	4,29 (2,7—6,9)	0,16 (0,08—0,3)
Индекс объема ПП >26,6 мл/м ²	0,87 (0,80—0,92)	0,61	74,2 (62,0—84,2)	87 (76,7—93,9)	5,96 (3,0—10,6)	0,30 (0,2—0,5)
e' _{septal} ≤7 см/с	0,95 (0,91—0,99)	0,84	87,3 (77,3—94,0)	96,4 (87,7—99,6)	24,45 (6,3—95,6)	0,13 (0,07—0,2)
e' _{lateral} ≤8 см/с	0,88 (0,81—0,93)	0,61	81,7 (69,6—90,5)	79,7 (68,3—88,4)	4,02 (2,5—6,5)	0,23 (0,1—0,4)
E/e' _{среднее} >8,4	0,94 (0,88—0,97)	0,78	88,7 (79,0—95,0)	87,8 (71,1—90,0)	4,91 (3,0—8,1)	0,14 (0,07—0,3)
s' _{septal} ≤7 см/с	0,98 (0,94—0,99)	0,82	83,8 (72,9—91,6)	98,5 (92,0—100,0)	56,16 (8,0—394)	0,16 (0,1—0,3)
s' _{lateral} ≤8 см/с	0,94 (0,88—0,97)	0,71	79,4 (67,9—88,3)	91,3 (82,0—96,7)	9,13 (4,2—19,8)	0,23 (0,1—0,4)
S/D ≤0,97	0,88 (0,81—0,93)	0,64	74,6 (62,1—84,7)	89,3 (80,1—95,3)	6,99 (5,6—9,6)	0,28 (0,18—0,5)
СФ ЛВ ≤51%	0,87 (0,80—0,92)	0,57	81,0 (69,1—89,8)	75,7 (64,3—84,9)	3,33 (2,2—5,3)	0,25 (0,12—0,4)
ДЗ ЛК >10,7 мм рт. ст.	0,94 (0,85—0,98)	0,75	92,0 (74,0—99,0)	82,6 (68,6—92,2)	5,29 (2,8—10,0)	0,09 (0,03—0,4)
СД ПЖ >32,6 мм рт. ст.	0,94 (0,89—0,98)	0,79	88,2 (78,1—94,8)	90,3 (81,0—96,0)	9,08 (4,5—18,4)	0,13 (0,07—0,3)

Примечание. +LR и -LR — отношение правдоподобия соответственно для положительного и отрицательного результата.

ХСНснижФВ, прогностические значения NT-proBNP, ультразвуковые критерии глобального ремоделирования сердца, обладающие высокими показателями надежности — чувствительности и специфичности.

Заключение

Ведущими структурно-функциональными аномалиями, оказывающими наибольшее

влияние на формирование ХСНснижФВ у пациентов с эссенциальной АГ, хронической ИБС и синусовым ритмом, являются систолическая дисфункция ЛЖ, оперативная жесткость ЛЖ более 0,26 мм рт. ст./мл, повышенное давление наполнения и диастолическая дисфункция ЛЖ II и III типов. Повышенное давление наполнения ЛЖ является ведущим гемодинамическим механизмом и маркером прогрессии ХСН.

Установленные закономерности, разработанные прогностические и диагностические критерии позволяют выполнять комплексную, целенаправленную, научно обоснованную ультразвуковую диагностику глобального ремоделирования сердца при ХСНснижФВ.

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. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129—200.
2. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2013; 128(16): 240—327.
3. Pocock S. J., Ariti C. A., McMurray J. J. et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur. Heart J.* 2013; 34(19): 1404—13.
4. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29(4): 277—314.
5. Жерко О. М. Клиническая трансторакальная эхокардиография. Минск: Альфакнига; 2016. 836 с. [Zherko O. M. *Clinical Transthoracic Echocardiography.* Minsk: Alfakniga; 2016. 836 s. (in Russian)]
6. 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.
7. Garcia M. J., Firstenberg M. S., Greenberg N. L. et al. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280(2): H554—61.
8. Otto C. M., ed. *The practice of Clinical Echocardiography.* Fifth edition, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. 965 p.
9. de Boer R. A., De Keulenaer G., Bauersachs J. et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21(3): 272—85.
10. Su M. Y., Lin L. Y., Tseng Y. H. et al. CMRverified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF. *JACC Cardiovasc. Imag.* 2014; 7(10): 991—7.
11. Жерко О. М. Давление наполнения левого желудочка как гемодинамический механизм прогрессии хронической сердечной недостаточности. *Здравоохранение.* 2019; 10: 5—9. [Zherko O. M. The filling pressure of the left ventricle as a hemodynamic mechanism of the progression of chronic heart failure. *Healthcare.* 2019; 10: 5—9. (in Russian)]

Поступила 23.01.2020.

Принята к печати 14.02.2020.

¹Т. В. МОХОРТ, ²Н. М. ЛИХОРАД, ²О. И. СУХОДОЛОВА, ³Е. В. ЮРЕНЯ, ³О. Н. ШИШКО, ³С. А. ЧЕРЕНКЕВИЧ

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь,

³Городской эндокринологической диспансер, Минск, Беларусь

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) рассматривается как следствие заболеваний, обусловленных различными патологическими процессами (аутоиммунными, вследствие туберкулеза, метастазы, токсические влияния, генетически детерминированные заболевания), но симптомокомплекс ХНН при этом практически одинаков. Знания особенностей манифестации и диагностики ХНН важны для врачей различных специальностей. В статье описаны клинические случаи пациентов с ХНН с неспецифическими клиническими проявлениями, что привело к позднему обращению к врачу-эндокринологу. Особое внимание уделено ХНН в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома. Рассмотрены вопросы лабораторной диагностики и лечения заболевания с подбором адекватной дозы заместительной терапии, а также критерии оценки компенсации ХНН, где на первый план выступают клинические проявления: поддержание массы тела, нормализация артериального давления, отсутствие постуральной гипотензии, оценка уровней электролитов.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, диагностика, кортизол, аутоиммунный полигланулярный синдром.

Chronic adrenal insufficiency (CAI) is considered to be a consequence of diseases caused by various pathological processes (autoimmune, tuberculosis, metastases, toxic effects, genetically determined diseases) but the CAI symptom complex is almost identical. Knowledge about the peculiarities of the CAI manifestation and diagnosis is important for doctors of different specialties due to the variety of clinical manifestations. The article describes clinical cases when patients had CAI non-specific clinical manifestations which resulted in late addressing an endocrinologist. Special attention is paid to CAI in the framework of autoimmune polyglandular syndrome. Challenges of laboratory diagnostics and the disease treatment selecting the substitution therapy adequate dose are also considered as well as criteria for estimating CAI compensation when the clinical manifestations such as the body weight maintenance, the blood pressure normalization, the postural hypotension absence, the electrolyte levels estimation are in the foreground.

Key words: adrenal insufficiency, diagnostics, cortisol, autoimmune polyglandular syndrome.

HEALTHCARE. 2020; 8: 57—63.

DIFFICULT ASPECTS IN DIAGNOSING CHRONIC ADRENAL INSUFFICIENCY

T. V. Mokhort, N. M. Likhorad, O. I. Sukhodolova, E. V. Yurenja, O. N. Shishko, S. A. Cherenkevich

Клиническая картина заболевания, обусловленного первичным поражением коры надпочечников, впервые и достаточно полно была описана в 1855 г. английским врачом Томасом Аддисоном. В настоящее время первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН; гипокортицизм, адреналовая недостаточность) рассматривается как следствие заболеваний, обусловленных различными патологическими процессами (аутоиммунными, вследствие туберкулеза, метастазы, токсические влияния, генетически детерминированные заболевания), но симптомокомплекс ХНН при этом практически одинаков. Знания особенностей манифестации и диагностики ХНН важны для врачей различных специальностей в связи с разнообразием клинических проявлений. Среди доминирующих симптомов — утомляемость, общая слабость, диспептические явле-

ния (тошнота, рвота, боль в животе, диарея вперемежку с запорами) с прогрессивным снижением массы тела, артериальная гипотензия, гипогликемические эпизоды, нарушения менструального цикла у женщин, либидо и потенции у мужчин, гиперпигментация кожных покровов с зонами витилиго и др. [1, 2]. Наиболее частые сценарии диагностического поиска включают:

- превалирующие жалобы на общую слабость наряду с выраженным снижением массы тела — принимаются за гастроинтестинальную патологию или неопластический процесс с последующим комплексом гастроэнтерологического обследования и онкопоиска;
- выраженную гипотензию на фоне прогрессирующей общей и мышечной слабости и обращение к терапевту или кардиологу;
- манифестные проявления гипогликемии, купирующиеся приемом глюкозы [3].

Приведем несколько кратких описаний клинических случаев с различными путями диагностического поиска.

Клинический случай 1. Пациент К., 34 года. Госпитализирован в отделение эндокринологии через 8 мес после первого обращения к врачу с жалобами на слабость, плохой аппетит, тошноту, снижение массы тела. По результатам общего анализа крови была диагностирована гипохромная анемия, что в совокупности инициировало проведение онкопоиска. Пациент был направлен на фиброгастродуоденоскопию, колоноскопию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, результаты которых успокоили врачей и пациента. Однако перечисленные жалобы нарастали. В целом пациент похудел на 17 кг, вынужден был сменить место работы, так как отметил снижение переносимости нагрузки (вынужден был ходить по этажам новостроек пешком). У пациента отмечено снижение артериального давления (АД) до 100/60 мм рт. ст., изменился цвет кожи (гиперпигментация). При повторном обращении с учетом нарастания симптоматики и отсутствия диагноза онкопоиск был повторен, и снова патологии не было выявлено, но после проведения колоноскопии у пациента зарегистрировано АД 90/50 мм рт. ст. С целью коррекции гипотензии пациенту введено внутривенно 100 мг преднизолона на изотоническом растворе натрия хлорида. Состояние пациента улучшилось, но диагноз установлен не был. Через неделю при вызове скорой помощи определено АД 85/45 мм рт. ст. и пациент экстренно госпитализирован, при обследовании выявлены гиперкалиемия (калий в плазме крови — 6,4 ммоль/л), а также гипонатриемия (натрий в плазме крови — 129 ммоль/л), повышение уровня мочевины (12,8 ммоль/л). Сочетание артериальной гипотензии и гиперкалиемии определили подозрение на ХНН и необходимость консультации эндокринолога. При осмотре пациент имел дефицит питания, кожа гиперпигментирована, с бурой пигментацией на локтях, кожных складках ладоней и тыльных поверхностях кистей, ореолах сосков, гениталий и послеоперационных рубцов. Из данных анамнеза: пациент отдавал предпочтение соленой пище в течение года. У матери пациента диагностирован первичный гипотиреоз (исход аутоиммун-

ного тиреоидита) около 5 лет назад. При гормональном тестировании уровень утреннего кортизола в сыворотке крови составил менее 38 нмоль/л (диагностический критерий ХНН — менее 140 нмоль/л), в течение дня значения кортизола не превышали 80 нмоль/л, уровень АКТГ — 1200 пг/мл (референсное значение — 7,2—63,3 пг/мл, диагностический критерий выше верхней границы нормы в 2 раза и более). На момент обследования уровень ТТГ не выходил за референсные значения набора, но антитела к тиреоидной пероксидазе были повышены (150 МЕ/мл). С учетом клинических проявлений заболевания, данных анамнеза и лабораторного подтверждения установлен диагноз первичной ХНН, вероятно, аутоиммунного генеза и инициирована терапия глюкокортикоидами (ГКС). На первом этапе использован преднизолон 100 мг 3 раза в сутки с постепенным снижением дозы (через 3 дня) до 50 мг/сут с последующим переводом на гидрокортизон в таблеточной форме в 3 приема: 20 мг утром, 10 мг днем и 10 мг вечером. Пациент отметил улучшение состояния: появились аппетит, силы, посветлела кожа, АД стало 120/80 мм рт. ст. С учетом значимого повышения АКТГ при выписке рекомендован его контроль в амбулаторных условиях и коррекция дозы по клиническим проявлениям (стабилизация массы тела, нормализация АД, устранение пигментации кожи и слизистых оболочек, восстановление мышечной силы) и метаболической компенсации (уровень калия — 4,0—4,5 ммоль/л, натрия — 135—140 ммоль/л, гликемия — 4,5—9,0 ммоль/л в течение суток). Также рекомендован контроль уровня ТТГ 1 раз в год. Уровень АКТГ снизился через 3 мес до нормальных значений, с учетом увеличения массы тела более исходной (до заболевания) и сохранения АД 100/70 мм рт. ст. доза гидрокортизона снижена (20 мг утром и 10 мг днем), для восполнения дефицита минералокортикоидов назначен флудрокортизон в дозе 0,1 мг/сут (в первой половине дня).

В течение 1,5 года наблюдения за пациентом его самочувствие удовлетворительное. Отмечает, что в период сезонной вирусной инфекции потребовалось краткосрочное увеличение дозы гидрокортизона на 20 мг/сут.

Клинический случай 2. Пациентка Л., 21 год. Переведена в отделение эндокринологии из отделения нейрохирургии, где эндокринологом

была верифицирована надпочечниковая недостаточность и начато лечение ГКС. Из данных анамнеза выяснено, что в течение 18 мес пациентка отмечала прогрессивное ухудшение состояния: нарастающую слабость, головокружения, ортостатическую гипотензию, нарушения сна, снижение массы тела. При обращении к врачу при объективном осмотре патологии не выявлено, за исключением гипотензии (АД — 100—95/65—60 мм рт. ст.) Установлен диагноз нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу и даны рекомендации по здоровому образу жизни и использованию витаминотерапии. Состояние пациентки не улучшалось, ей стало трудно учиться, она начала пропускать занятия и взяла академический отпуск. В амбулаторных условиях, с учетом похудения, исследовали уровень тиреоидных гормонов для исключения тиреотоксикоза. В итоге выявлен повышенный уровень ТТГ — 15,7 мМЕ/л, что повлекло установление диагноза «гипотиреоз» и назначение левотироксина натрия в дозе 25 мкг/сут. В результате состояние не улучшилось, часто повторялось головокружение, нарастали слабость и похудание, случались синкопальные состояния. При вставании с кровати пациентка упала и получила черепно-мозговую травму (внутричерепная гематома), что повлекло за собой экстренную госпитализацию и хирургическое лечение. При подготовке к операции кроме артериальной гипотензии была выявлена гипогликемия (глюкоза — 2,8 ммоль/л) и приглашен эндокринолог. Классическая клиническая картина (дефицит массы тела (ИМТ — 16,0 кг/м²), артериальная гипотензия, гиперпигментация с очагами витилиго), данные лабораторных исследований (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия, гипохромная анемия, лимфоцитоз, утренний кортизол в сыворотке крови — 56 нмоль/л (диагностический критерий ХНН — менее 140 нмоль/л), уровень АКТГ — 580 нг/мл (референсное значение — 7,0—41,0 нг/мл, диагностический критерий выше верхней границы нормы в 2 раза и более) позволили установить диагноз и провести хирургическое вмешательство на фоне инициации парентеральной заместительной гормональной терапии ГКС (гидрокортизон внутривенно — до 300 мг/сут). В послеоперационном периоде была продолжена терапия ГКС в режиме внутримышечного введения (200 мг/сут), пациентка переведена в отделение эндокринологии.

Выяснено, что у пациентки имеет место вторичная аменорея в течение года, кроме того, она отметила сонливость, сухость и ломкость волос и ногтей в течение этого же периода. При дополнительном обследовании выявлено повышение уровня ТТГ — 6,6 мМЕ/л, свободный Т₄ — 10,2 пмоль/л, антитела к тиреодной пероксидазе — 1200 МЕ/мл, лютеинизирующий гормон — 32 МЕ/л, фолликулостимулирующий гормон — 29 МЕ/л, эстрадиол — 21 пг/мл, пролактин — 385 пг/мл. Полученные результаты свидетельствовали о наличии у пациентки аутоиммунного первичного гипотиреоза и преждевременной овариальной недостаточности, что с учетом наличия надпочечниковой недостаточности позволило установить диагноз аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 2 (синдром Шмидта). Окончательный диагноз — «аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2, первичная ХНН, первичный гипотиреоз, преждевременная овариальная недостаточность, ЧМТ по данным анамнеза». По результатам инструментальных исследований (сонография органов малого таза, МРТ) структурной патологии не выявлено. Пациентка переведена на пероральный прием гидрокортизона (20 мг утром и 10 мг днем) и флудрокортизона (0,1 мг/сут в первой половине дня), назначены левотироксин натрия (25 мкг/сут утром натощак; через неделю рекомендовано увеличение дозы до 50 мкг/сут с последующим контролем уровня ТТГ через 1 мес) и терапия препаратами эстрогенов и прогестагенов (эстрадиол — 2 мг, дидрогестерон — 10 мг). Через 4 мес состояние пациентки удовлетворительное, появились силы и аппетит, увеличилась масса тела, нормализовалось АД, посветлела кожа, прошло индуцированное менструальное кровотечение. Заместительная терапия продолжается в прежнем режиме.

Приведенные клинические случаи демонстрируют позднюю диагностику ХНН, несмотря на манифестные классические клинические проявления. Следует помнить, что обследование с целью исключения (или подтверждения) ХНН показано у пациентов:

- с необъяснимыми другой патологией симптомами, подозрительными относительно наличия патологии (снижение массы тела, артериальная гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, лихорадка, боли в животе, гиперпигментация, гипогликемия);

- с выявленными образованиями в проекции гипоталамо-гипофизарной области;

- после нейрохирургических вмешательств на гипофизе или лучевых воздействий на гипоталамо-гипофизарную зону.

С учетом того, что в настоящее время основной причиной ХНН является аутоиммунный процесс с вовлечением в процесс коры надпочечников, развитием аутоиммунного адреналита и последующей атрофией коры надпочечников, важно помнить, что вероятность развития ХНН возрастает у пациентов с любыми аутоиммунными заболеваниями. При развитии аутоиммунного процесса, сопровождающегося поражением нескольких эндокринных желез, патология обозначается как аутоиммунный полиэндокринный (полигландулярный) синдром (АПС). Приведем основные формы АПС [4].

Тип 1 (синдром MEDAC — Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis, аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз-эктодермальная дистрофия (APECED)) характеризуется кандидозом слизистых оболочек и кожи, гипопаратиреозом, ХНН. Возможно присоединение других аутоиммунных заболеваний: первичного гипогонадизма, первичного гипотиреоза, сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунного гепатита, аутоиммунной энтеропатии и более редких неэндокринных симптомов (патология является аутосомно-рецессивным синдромом, обусловленным мутациями гена AIRE).

Тип 2 (тиреоадренокортикальная недостаточность, синдром Шмидта) включает ХНН, аутоиммунный тиреоидит, гипопаратиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет 1-го типа — в любом сочетании этих симптомов друг с другом. Эти проявления могут сочетаться с неэндокринными заболеваниями (витилиго, алопе-

ция, пернициозная анемия, склеродермия, миастения, целиакия, атрофия зрительных нервов, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и др.). Патология является аутосомно-доминантным синдромом с полигенными нарушениями. Наиболее частым генетическим маркером предрасположенности являются гаплотипы HLA-DR3, HLA-DQB1*0201.

Тип 3 (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome (IPEX syndrome) в большинстве случаев представляет сочетание сахарного диабета 1-го типа, патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб), аутоиммунной офтальмопатии. Кроме того, характерно развитие экземы, пищевой аллергии. Редкие эндокринные нарушения включают потенциальное развитие преждевременной овариальной недостаточности, гипофизита, а неэндокринные — целиакии, аутоиммунного гепатита, алопеции, витилиго, тромбоцитопении, гемолитической анемии, антифосфолипидного синдрома, миастении гравис, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии, васкулитов, синдрома Шегрена и др. В основе патологии — мутация в гене активатора транскрипции, FoxP3, приводящая к нарушению функции регуляторных Т-клеток с развитием аутоиммунных расстройств с рецессивным типом наследования.

Приведенный перечень типов и составляющих АПС определяет необходимость внимательного отношения к пациентам, у которых имеется потенциальный риск развития ХНН. В табл. 1 приведены основные лабораторные диагностические критерии ХНН [5].

При оценке уровня кортизола в сыворотке крови следует помнить о факторах, на него влияющих

Таблица 1

Основные лабораторные диагностические критерии ХНН

Лабораторные диагностические критерии первичной надпочечниковой недостаточности	
Натрий в плазме крови	< 135 ммоль/л
Калий в плазме крови	> 5 ммоль/л
Отношение Na : К в плазме крови	< 30 : 1
Уровень утреннего кортизола в сыворотке крови	< 140 нмоль/л
Уровень утреннего АКТГ в сыворотке крови	выше верхней границы нормы в 2 раза и более
Тощаковый уровень глюкозы	< 2,78 ммоль/л
Инсулинотолерантный тест с внутривенным введением инсулина короткого действия в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг	Забор крови производится при гликемии < 2,2 ммоль/л в сочетании с симптомами нейрогликопении. Отсутствие подъема уровня кортизола более 500 нмоль/л (18 мкг/дл) указывает на надпочечниковую недостаточность.

[6]. Повышение уровня кортизол-связывающего глобулина, то есть потенциальное увеличение свободной фракции кортизола, характерно при беременности, может быть результатом приема эстрогенов, митотана. Обратная ситуация — снижение кортизол-связывающего глобулина — может отмечаться при ожоговой болезни, обширных хирургических вмешательствах, множественных травмах, сепсисе, циррозе печени, нефротическом синдроме, редких генетических мутациях.

Следует помнить, что повышение уровня АКТГ при нормальном значении кортизола может быть первым признаком развивающейся ХНН. Также при необходимости проводят одновременное определение альдостерона и ренина плазмы для диагностики дефицита минералокортикоидов.

В качестве диагностического теста рекомендовано использование тетракозактида (косинтропин, препарат АКТГ) (не зарегистрирован в Республике Беларусь). Стандартный тест проводят с введением 250 мкг косинтропина внутривенно или внутримышечно с контролем уровня кортизола через 30 и 60 мин. Уровень кортизола менее 500 нмоль/л является диагностическим. В России доступен пролонгированный препарат АКТГ, при использовании которого повторный забор крови выполняют через 24 ч [1].

При наличии сочетанной патологии (гипокортицизм и гипотиреоз) лечение следует инициировать с ГКС и только после компенсации подключать тиреоидные гормоны. Это обусловлено тем, что тиреоидные гормоны повышают потребность в ГКС и не улучшают, а ухудшают состояние пациентов [5]. В клиническом случае 2 была допущена ошибка — инициация терапии гипотиреоза до компенсации, правда, недиагностированного, гипокортицизма.

При необходимости замены препарата ГКС следует воспользоваться специальным калькулятором Steroid Equivalence Converter (электронный ресурс, доступен на MedCalc.com). Для

облегчения практической работы приведем коэффициенты перерасчета доз ГКС для перорального приема (табл. 2).

Наряду с классическими проявлениями и течением ХНН представляют интерес редкие клинические ситуации.

Клинический случай 3. Пациент П., 36 лет. Находится на заместительной терапии с ХНН, отмечается наличие АКТГ-продуцирующей аденомы. Несколько лет назад диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, что привело к началу терапии левотироксином натрия (100 мкг/сут). Через год у пациента появились слабость, утомляемость, снижение АД (90/60 мм рт. ст.), снижение массы тела на 8 кг в течение года, потемнение кожи. Отмечено пристрастие к соленой пище. Из поликлиники пациент направлен в гастроэнтерологическое отделение, где установлен диагноз — «хронический гепатит неуточненный, с минимальной степенью активности, хронический колит; язва баугиниевой заслонки, зарубцевавшаяся; дефицит массы тела (ИМТ — 19 кг/м²), вторичная дисметаболическая кардиомиопатия; ПМК I степени с минимальной митральной регургитацией, артериальная гипотония».

С учетом несоответствия состояния пациента и установленных диагнозов в рамках диагностического поиска пациенту проведена стерильная пункция (без патологии). Состояние пациента ухудшалось, в результате он был госпитализирован в отделение реанимации, где по совокупности результатов верифицирована первичная надпочечниковая недостаточность (кортизол в сыворотке крови — 23 нмоль/л, АКТГ — 1200 нг/мл), что позволило установить диагноз «АПС неуточненный (вероятно, типа 3), ХНН, первичный гипотиреоз, хронический гепатит; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия». После заместительной терапии ГКС и ликвидации

Таблица 2

Коэффициенты перерасчета доз ГКС для перорального приема

Перерасчет дозы по препарату	Эквивалентная доза, мг	Применяемый препарат, коэффициент перерасчета			
		преднизолон	метилпреднизолон	дексаметазон	гидрокортизон
Преднизолон	5	1	1,25	6,6	0,25
Метилпреднизолон	4	0,8	1	5,3	5
Дексаметазон	0,75	0,15	0,1875	1	0,0375
Гидрокортизон	20	4	5	26,7	1

Примечание. Для расчета дозы препарата используемую дозу надо умножить на коэффициент перерасчета.

характерных электролитных нарушений стабилизировалось общее состояние, нормализовались АД, масса тела, появился аппетит. Пациент был выписан на амбулаторное лечение со следующими рекомендациями: продолжать заместительную терапию преднизолоном (10 мг утром и 10 мг днем), флудрокортизоном (0,1 мг в 11.00), левотироксина натрия (100 мкг/сут утром натощак), омепразолом (20 мг 2 раза в сутки), контроль АКТГ через 1 мес. Через 2 мес у пациента увеличилась масса тела на 7 кг, состояние удовлетворительное, жалоб нет; уровень АКТГ — 862,5 пг/мл (референсные значения — 7,2—63,3 пг/мл). Рекомендовано увеличение дозы левотироксина натрия до 125 мкг/сут и проведение МРТ области гипофиза с контрастным усилением, также снижение дозы преднизолона до 10 мг утром и 5 мг во второй половине дня, при сохранении хорошего самочувствия — через 10 сут до 5 мг утром и 2,5 мг во второй половине дня. В результате выявлена микроаденома 3,3×3,2 мм в левой половине гипофиза. Определялось содержание в крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, инсулиноподобного фактора роста 1, пролактина и мономерного пролактина, тестостерона. В результате отмечено повышение уровня пролактина до 747,4 мкМЕ/мл (референсные значения — 86—324 мкМЕ/мл) и мономерного пролактина до 620,4 мЕД/л (референсные значения — 74—385 мЕД/л). Повторное исследование через 3 мес подтвердило наличие гиперпролактинемии и повышение уровня АКТГ. На момент осмотра пациент не предъявлял жалоб, ИМТ — 24,07 кг/м², АД — 120/80 мм рт. ст., объективных признаков гиперкортизолизма не выявлено. Принято решение о наличии у пациента синдрома гиперпролактинемии и избыточной секреции АКТГ на фоне аденомы гипофиза и инициирована терапия, назначен каберголин (0,5 мг в неделю). Пациент наблюдается в течение 3 лет без динамики. На фоне лечения жалоб нет, снизился уровень пролактина ниже референсных значений (63,88 мкМЕ/мл), сохраняются высокий уровень АКТГ (679,4 пг/мл), нормальный уровень ТТГ (2,29 мкМЕ/мл), размеры микроаденомы гипофиза не изменились (3×4 мм). При проведении костной денситометрии выявлена остеопения (Zкр. - 2,4 L4). В настоящее время пациент наблюдается с диагнозом «АПС неуточненный:

первичный гипокортицизм, гипотиреоз; микроаденома гипофиза с избыточной секрецией АКТГ; вторичная остеопения (Zкр. - 2,4 L4)». Рекомендовано продолжить заместительную терапию в прежнем режиме: каберголин — 1/2 таблетки в неделю, препараты кальция (1000 мг) и витамина D (2000 МЕ/сут). Динамическое наблюдение за состоянием пациента и обследование: МРТ области гипофиза 1 раз в год, контроль АКТГ 2 раза в год, ТТГ — 1 раз в год, костная денситометрия 1 раз в год.

В литературе описан случай наличия АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза у пациента с надпочечниковой недостаточностью [7]. Авторы указывают на 3 особенности данного клинического случая: сложности в компенсации гипокортицизма в связи с высокой потребностью ГКС; отсутствие доказательной связи между микроаденомой гипофиза и гипокортицизмом; приводят предположительный механизм развития микроаденомы, проводя сравнение с синдромом Нельсона (синдром Нельсона — аденома гипофиза, продуцирующая АКТГ и развивающаяся после двухсторонней адреналэктомии).

В другом исследовании также при длительном и неадекватном течении ХНН была выявлена инвазивная макроаденома гипофиза, после удаления которой подтверждена ее кортикотропная активность, что позволило авторам рекомендовать мониторинг МРТ гипофиза при повышении уровня АКТГ и появлении кожной гиперпигментации [8].

Описание еще 13 случаев сочетания ХНН и АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза свидетельствует о том, что такое сочетание возможно независимо от этиологии ХНН (туберкулез, аутоиммунный адреналит и семейная глюкокортикоидная недостаточность), пола пациента, адекватности заместительной терапии. Описаны случаи сочетания с аутоиммунным гипотиреозом, зобом, галактореей, причем аденомы имели различные размеры. Тактика лечения определялась размерами аденомы гипофиза и включала только заместительную терапию, октреотид или хирургическое лечение [9—18].

С учетом схожести клинических проявлений представляет интерес случай, описанный Р. Iglesias и соавт. Авторы указывают на разрешение микроаденомы гипофиза на фоне длительной заместительной терапии [19].

Таким образом, ХНН — заболевание, о котором следует помнить врачам различных специальностей, что поможет провести своевременную диагностику и обеспечить адекватную терапию. Важно, что при заместительной терапии ГКС необходимо соблюдать принцип использования адекватной дозы, что определяется не по уровню кортизола, который остается постоянно супрессированным при терапии ГКС, а по клиническим проявлениям: поддержанию массы тела, нормализации АД, отсутствию постуральной гипотензии, при ухудшении самочувствия — по оценке уровней электролитов [5].

Опасность представляет как неадекватно низкая доза, которая может явиться причиной адреналового криза и летального исхода, что усугубляется интеркуррентной патологией и стрессовыми ситуациями [20], так и хроническая передозировка ГКС, вызывающих проявление гиперкортизолизма [21].

Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел.+375 17 331-29-67

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. В. М. Сбор и обработка материала: Е. В. Ю., С. А. Ч., О. И. С., Н. М. Л. Написание текста: О. Н. Ш. Редактирование: Т. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 8—19. [Melnichenko G. A., Troshina E. A., Yukina M. Yu. et al. *Clinical recommendations of Russian Association of Endocrinologists for diagnosis and management of primary adrenal insufficiency in adult patients (draft)*. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 8—19. (in Russian)]
2. Nieman L. K. *Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults*. In: Post T. W., ed. *UpToDate*. Waltham M. A.: Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults>. Last updated: November 4, 2016. Accessed: February 19, 2017.
3. Charmandari E., Nicolaidis N. C., Chrousos G. P. *Adrenal insufficiency*. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2152—67.
4. Sperling M., Yau M. *Autoimmune Polyglandular Syndromes*. [Updated 2017 Oct 29]. In: Feingold K. R., Anawalt B., Boyce A. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 — Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152/>.
5. Bornstein S. R., Allolio B., Arlt W. et al. *Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *Clin. Endocrinol. Metab*. 2016; 101(2): 364—89.
6. Gagliardi L., Ho J. T., Torpy D. J. *Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations*. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2010; 316: 24—34.
7. Aguiar Y. H., Marrero P. P., Casas S. M. *Addison's disease and ACTH-producing pituitary microadenoma* Ortega SS. *Rev. Med. Hosp. Gen. Med*. 2015; 78(4): 177—9.
8. Winters S. J., Vitaz T., Nowacki M. R. et al. *Addison's disease and pituitary enlargement*. *Am. J. Med. Sci*. 2015; 349(6): 526—9.
9. Dluhy R. G., Moore T. J., Williams G. H. *Sella turcica enlargement and primary adrenal insufficiency*. *Ann. Intern. Med*. 1978; 89: 513—4.
10. Himsworth R. L., Lewis J. G., Rees L. H. *A possible ACTH secreting tumour of the pituitary developing in a conventionally treated case of Addison's disease*. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1978; 9: 131—9.
11. Jara-Albarran A., Bayort J., Caballero A. et al. *Probable pituitary adenoma with adrenocorticotropin hypersecretion (corticotropinoma) secondary to Addison's disease*. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1979; 49: 236—241.
12. Aanderud S., Bassoe H. H. *A pituitary tumour with possible ACTH and TSH hypersecretion in a patient with Addison's disease and primary hypothyroidism*. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1980; 95:181—4.
13. Yanase T., Sekiya K., Ando M. et al. *Probable ACTH-secreting pituitary tumour in association with Addison's disease*. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1985; 110: 36—41.
14. Sugiyama K., Kimura M., Abe T. et al. *Hyperadrenocorticotropinemia in a patient with Addison's disease after treatment with corticosteroids*. *Intern. Med*. 1996; 35: 555—9.
15. Suarez-Llanos J. P., Fernandez-Fernandez E., Checa M. R. et al. *Response of ACTH to octreotide in a probable corticotropic adenoma associated with Addison's disease*. *Neuro Endocrinol. Lett*. 2007; 28: 549—53.
16. Zhou J., Ruan L., Li H. et al. *Addison's disease with pituitary hyperplasia: a case report and review of the literature*. *Endocrine*. 2009; 35: 285—9.
17. Krautli B., Muller J., Landolt A. M. et al. *ACTH-producing pituitary adenomas in Addison's disease: two cases treated by transsphenoidal microsurgery*. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1982; 99: 357—63.
18. Benoit I., Drui D., Chaillous L. et al. *A corticotroph pituitary adenoma as the initial presentation of familial glucocorticoid deficiency*. *Eur. J. Endocrinol*. 2009; 161:195—9.
19. Iglesias P., Diez J. J. *Subclinical Addison's disease mimicking a silent corticotroph adenoma*. *J. Endocrinol. Invest*. 2011; 34: 734—5.
20. Younes A. K., Younes N. K. *Recovery of steroid induced adrenal insufficiency*. *Transl. Pediatr*. 2017; 6(4): 269—73.
21. Mazziotti G., Formenti A. M., Frara S. et al. *Risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects*. *Eur. J. Endocrinol*. 2017; 177: 231—48.

Поступила 21.04.2020.

Принята к печати 23.04.2020.



ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА ХОЛОДОВА (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

6 июля 2020 года исполнилось 90 лет известному эндокринологу, заслуженному деятелю науки, доктору медицинских наук, профессору Елене Алексеевне Холодовой.

Елена Алексеевна родилась в Свердловске (Екатеринбурге). Детство и юность прошли в тяжелых условиях, что позволило сформировать целеустремленность, настойчивость, упорство в достижении цели. После окончания с отличием Свердловского медицинского института в 1955 г. приступила к работе участковым/цеховым врачом в медсанчасти Челябинского металлургического завода, затем врачом кардиологического отделения Челябинской областной клинической больницы №1. В 1966 г. защитила кандидатскую диссертацию, которую подготовила без прохождения ординатуры или аспирантуры, продолжая работать практическим врачом. После защиты диссертации Е.А. Холодова начала свою педагогическую деятельность на кафедре факультетской терапии Челябинского медицинского института под руководством профессора М.В. Бургсдорфа, затем профессора П.Д. Синицына, где работала до 1984 г. в должности ассистента, доцента, а затем — профессора, заведующей курсом эндокринологии. За этот период в 1980 г. Е.А. Холодова защитила докторскую диссертацию на тему «Разработка и обоснование скринирующей программы для диагностики поражения сердца и сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом». В работе были представлены результаты 10-летнего исследования генерализованных нарушений микроциркуляции при сахарном диабете с использованием комплексного подхода, применением электронной микроскопии, генетических исследований с анализом генеалогических данных и HLA-типирования. Диссертационная работа признана Президиумом ВАК СССР лучшей работой года в области медико-биологических исследований. В 1982 г. получила звание профессора, в марте 1984 г. Е.А. Холодова приступила к работе в должности профессора кафедры эндокринологии БелГИУВа, которую возглавила в 1985 г., одновременно она была назначена главным внештатным эндокринологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Под руководством Е.А. Холодовой начался новый этап в развитии белорус-



ской эндокринологии, который включал оптимизацию лечебно-диагностических технологий, совершенствование системы последиplomного образования, организацию научных исследований.

Елена Алексеевна стала инициатором разработки программ обучения клинической эндокринологии для терапевтов, педиатров, реаниматологов и врачей скорой и неотложной помощи, а также модели организации трехступенчатого обучения «врач—сестра—больной» основам диабетологии, которая была признана лучшей в странах СНГ.

Приоритеты организационной работы профессора Холодовой Е.А. всегда определялись требованиями времени.

С первых дней после аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г. Е.А. Холодова активно включилась в работу, направленную на оценку влияния и ликвидацию последствий аварии, принимая участие в обследовании населения и разработке первых мер по профилактике пострадиационных поражений щитовидной железы.

В связи с ростом заболеваемости сахарным диабетом, с начала 1990-х годов началась активная работа по внедрению мероприятий, направленных на профилактику, эффективное лечение и предупреждение осложнений при сахарном диабете.

При содействии Европейского бюро ВОЗ в Республике Беларусь проводились системные мероприятия по внедрению

Сент-Винсентской декларации, включающие обучение персонала, создание и обеспечение системы обучения пациентов, разработку этапных действий, направленных на диагностику хронических осложнений диабета.

Под руководством профессора Е.А.Холодовой была разработана национальная программа первичной, вторичной и третичной профилактики сахарного диабета, признанная приоритетной в странах Восточной Европы и СНГ и определившая на многие годы развитие белорусской диабетологии.

Начата работа по созданию Республиканского регистра сахарного диабета. Созданная сеть «Школ сахарного диабета» явилась инновационной технологией привлечения пациента к лечению своего заболевания и предопределила появление «школ» для пациентов с различными неинфекционными заболеваниями. Также под руководством Е.А. Холодовой была внедрена технология планирования беременности при сахарном диабете, обоснована необходимость широкого использования почечно-заместительной терапии, открыт первый кабинет «диабетической стопы».

Научные интересы Елены Алексеевны охватывали приоритетные для страны направления: тиреоидологию и диабетологию. Профессор Е.А. Холодова является замечательным воспитателем врачей и педагогических кадров, мудрым и внимательным наставником молодежи. Она воспитала целую плеяду эндокринологов, является научным консультантом 5 докторских диссертаций (Л.И. Данилова, Т.В. Мохорт, З.В. Забаровская, Н.Н. Чура (совместно с профессором И.Н. Гришиным) и А.П. Шепелькевич) и научным руководителем 18 диссертаций на соискание степени кандидата медицинских наук. Ее ученики успешно работают в научных, учебных и лечебных учреждениях Республики Беларусь, Российской Федерации (Ю.Н. Бойко), Украины (Д.И. Ромейко), Канады (В.А. Жук) и США (М.С. Клебанов). Результаты научных работ, проводимых под руководством профессора Е.А. Холодовой, регулярно докладывались на многочисленных республиканских и международных конференциях. Е.А. Холодова является автором более 300 научных работ и 12 монографий, опубликованных в Беларуси и за рубежом.

С 1985 по 2004 г. профессор Е.А. Холодова возглавляла Республиканское научное общество эндокринологов, которое в 1997 г. было перерегистрировано в Белорусскую ассоциацию эндокринологов. За время ее работы научное общество эндокринологов получило дальнейшее развитие: члены Республиканского научного общества эндокринологов начали активное международное сотрудничество с эндокринологическими общественными организациями стран дальнего и ближнего зарубежья (Российская ассоциация эндокринологов, Украинская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринологов Литвы, Европейская ассоциация по изучению диабета, Европейская ассоциация эндокринологов, Международная федерация диабета, Американская диабетологическая ассоциация). В настоящее время Е.А. Холодова — почетный председатель Белорусской ассоциации эндокринологов. Она является членом Европейской ассоциации эндокринологов, Международной федерации диабета и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета.

За заслуги в создании современной белорусской научно-практической школы эндокринологов, получившей широкое международное признание, профессору Е.А. Холодовой Указом Президента Республики Беларусь от 29 декабря 1999 г. № 777 присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь».

С 1986 г. Е. А. Холодова входила в состав редакционной коллегии журнала

«Здравоохранение», позже журналов «Медицинские новости», «Ожирение и метаболизм» (Россия), «Проблемы эндокринологии» (Россия), «Диабетопанорама» (Литва).

Нельзя не отметить лекторский и педагогический талант Елены Алексеевны. Она всегда находила необходимые слова, чтобы сложная наука, которой является эндокринология, стала понятной и доступной.

Свою трудовую деятельность профессор Е.А. Холодова завершала в Белорусском государственном медицинском университете, где работая профессором кафедры эндокринологии, проводила уникальные клинические разборы, демонстрируя студентам необходимость умения общаться с пациентом, видеть клинические проявления заболеваний и не надеяться только на результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Врачебная эрудиция, клинический талант и опыт профессора Холодовой Е.А. получили широкое признание, что подтверждается постоянным привлечением ее к работе консилиумов, экспертных советов при решении сложных диагностических, экспертных и лечебных вопросов. Елена Алексеевна имеет за своими плечами армию благодарных врачей, которых научила, и пациентов, которым помогла. Главным подходом при проведении лечебной работы Е.А.Холодова считает соблюдение принципа «Non nocere!», отдает приоритет клиническому обследованию больного, сбору анамнеза, рацио-

нальному назначению необходимых исследований

Елена Алексеевна — уникальный человек, который способен на отлично делать все, за что берется: и учить, и лечить, и исследовать, и руководить... Она умеет видеть перспективу, применять знания в практической работе, наладить преемственность между наукой и клинической практикой. И в тоже время, она уникальная женщина, которая обладает безупречным вкусом, стилем, обаянием, женственностью и такими бесценными человеческими качествами, как доброта, честность, верность, отзывчивость и щедрость.

Ректорат Белорусского государственного медицинского университета, коллектив кафедры эндокринологии БГМУ, коллектив Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения, Белорусское общественное медицинское объединение «Эндокринология и метаболизм», редакция журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляют Елену Алексеевну с юбилеем.

Дорогая Елена Алексеевна, Вам есть чем гордиться, встречая свой юбилей: достигнутого хватило бы на жизнь самого достойного ученого, врача и гражданина, но человеку Вашего масштаба не свойственно останавливаться на полпути, и сегодня вы делитесь своим опытом и знаниями. От всего сердца желаем Вам сохранить огромный интерес к жизни, самоуважение, доброжелательность к окружающим. Счастья, крепкого здоровья и благополучия!



ОЛЕГ ОЛЕГОВИЧ РУММО (К 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 50 лет директору ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», лауреату Государственной премии Республики Беларусь, члену-корреспонденту Национальной академии наук Беларуси, заслуженному врачу Республики Беларусь, доктору медицинских наук, профессору Олегу Олеговичу Руммо.

О.О. Руммо родился 26 июля 1970 г. в г. Слуцке Минской области в семье врачей. После окончания Минского государственного медицинского института в 1993 г. и клинической ординатуры по специальности «Хирургия» он начал врачебную деятельность врачом-хирургом в городской клинической больнице № 9 г. Минска, где сформировался как высококвалифицированный специалист, научный сотрудник, успешный организатор здравоохранения и государственный деятель.

В 1999 г. под руководством проф. В.В. Кирковского О.О. Руммо успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную проблеме энтеральной недостаточности в хирургии, работал старшим научным сотрудником, заведующим лаборатории гемо- и лимфосорбции Центральной научно-исследовательской лаборатории, затем ассистентом 2-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета.

В 2005 г. он возглавил хирургическую службу городской клинической больницы № 9 г. Минска. Здесь в полной мере раскрылся его талант организатора здравоохранения. Под руководством О.О. Руммо были проведены модернизация и реструктуризация хирургической службы учреждения, создан коллектив единомышленников, выполнивший в 2008 г. первую в нашей стране операцию трансплантации печени, которая дала начало одной из наиболее успешных национальных программ трансплантации печени в мире. С 2010 г. Олег Олегович руководил Республиканским научно-практическим центром трансплантации органов и тканей на базе 9-й городской клинической больницы г. Минска. С 2018 года он является директором ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Целеустремленность, трудолюбие и настойчивость, а также природная способность Олега Олеговича к поиску и анализу, критическому мышлению и присутствию ему государственный взгляд на не-



решенные проблемы практического здравоохранения способствовали созданию нового направления в медицине нашей страны — клинической трансплантологии.

В 2012 г. без отрыва от практической работы Олег Олегович успешно защитил докторскую диссертацию (научный консультант проф. В. В. Кирковский), в 2015 г. ему было присвоено звание профессора. Результатом научно-практической деятельности О.О. Руммо стало инициируемое им активное внедрение новых направлений в диагностике и лечении многих тяжелых заболеваний висцеральных органов в их терминальной стадии. Широкое использование трансплантационных технологий в хирургии потребовало пропорционального развития и других клинических и параклинических дисциплин. Это привело к тому, что 9-я городская клиническая больница г. Минска, а затем и ее правопреемник — ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», стали одними из ведущих центров ближнего и дальнего зарубежья по хирургическому лечению заболеваний печени, в том числе и у детей. Внедрение и успешная реализация программы трансплантации печени от живого родственного донора у детей, программ трансплантации других органов — почки, поджелудочной железы и легких, результаты успешного лечения тысяч пациентов, в том числе и из стран с высокими стандартами оказания специализированной медицинской помощи — Израиля, Японии, США, позволили в короткие сроки заявить об учреждении, возглавляемом О.О. Руммо, как об одном

из лидеров в данных клинических направлениях. Олег Олегович возглавлял команду белорусских специалистов, успешно выполнивших первые операции по родственной пересадке печени у взрослых и детей в Республике Казахстан (2011, 2013), у детей — в Республике Армения (2019).

О.О. Руммо широко известен в Беларуси и за ее пределами как крупный ученый, основоположник актуальных научных направлений в хирургии, трансплантологии и периоперативной интенсивной терапии. Результаты его научных исследований отражены более чем в 400 печатных работах. В 2017 г. О.О. Руммо избран членом-корреспондентом Национальной академии наук Беларуси. Он является почетным профессором Национального научного центра хирургии им. А. Н. Сызганова (Казахстан, 2012).

Под руководством Руммо защищены 2 докторские и 2 кандидатские диссертации. Большое число практикующих врачей-хирургов, в том числе и за рубежом, по праву считают себя его учениками.

Заслуги О.О. Руммо отмечены рядом правительственных наград Республики Беларусь: он — заслуженный врач Республики Беларусь (2011), награжден орденами Почета (2008), святителя Кирилла Туровского II степени (2011) и Креста преподобной Евфросинии Полоцкой (2012), ему присвоено почетное звание «Минчанин года» (2008). За работу «Разработка и внедрение технологий трансплантации органов у детей и взрослых» в 2016 г. О.О. Руммо с соавторами удостоен Государственной премии Республики Беларусь. Олег Олегович известен и как государственный деятель — с 2016 г. он является членом Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь.

Весь профессиональный путь О.О. Руммо указывает на наличие у юбиляра огромного организаторского таланта, большого врачебного опыта, замечательных человеческих качеств. Особое уважение среди коллег и подчиненных вызывает его способность в трудных ситуациях взять ответственность на себя, продемонстрировать личный пример решительности и самообладания.

Коллектив Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, редколлегия журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляют Олега Олеговича с юбилеем, желают ему дальнейших творческих успехов, крепкого здоровья и хорошего настроения.



В. И. ШИШКО, Т. И. БАЛАБАНОВИЧ

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА НА ТЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Изучить влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на течение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий после эффективной медикаментозной кардиоверсии у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 87 пациентов в возрасте $55,01 \pm 8,96$ года с пароксизмальной фибрилляцией предсердий неклапанного генеза на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии. Всем проводили общеклинические обследования. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна верифицирован с использованием диагностической системы «Кардиотехника-04-3P(M)» («ИНКАРТ», Россия). Всем пациентам выполнена медикаментозная кардиоверсия. Период наблюдения составил 1 год. В зависимости от наличия рецидива фибрилляции предсердий за период наблюдения сформированы группы: в 1-ю включали пациентов с рецидивом, во 2-ю — без рецидива. Статистический анализ выполняли с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и программы RStudio 1.1.183 (версия языка «R» — 3.4.3, пакеты ROCr и boot).

Результаты. Через 1 год у 53 (60,92%) пациентов произошел рецидив фибрилляции предсердий. Выявлена корреляционная связь между временем свободы от фибрилляции предсердий после эффективной кардиоверсии и индексом апноэ/гипопноэ сна ($R = -0,729$; $p < 0,001$). Установлено, что индекс апноэ/гипопноэ сна является независимым предиктором рецидива ФП (ОШ 1,13; 95% ДИ (0,027—0,122); $p = 0,002$). Для определения порогового значения индекса апноэ/гипопноэ сна был выполнен ROC-анализ ($AUC = 0,882$). При расчетном значении индекса апноэ/гипопноэ сна более 7 эпизодов/ч у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий определялась высокая вероятность более раннего развития рецидива после кардиоверсии с чувствительностью 86,79% и специфичностью 76,47%.

Заключение. У пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии после эффективной кардиоверсии наличие синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна с индексом апноэ/гипопноэ более 7 эпизодов/ч является независимым предиктором, указывающим на вероятность более раннего рецидива фибрилляции предсердий в течение ближайшего года наблюдения.

Ключевые слова: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, рецидив, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

Objective. To assess the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome impact on paroxysmal atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension.

Materials and methods. We examined 87 non-valvular paroxysmal atrial fibrillation patients with concomitant ischemic heart disease and/or arterial hypertension undergoing pharmacological cardioversion; mean age 55.01 ± 8.96 yrs. Sleep study was performed at all patients by a portable cardiorespiratory device «Cardiotechnika-04-3P» (INCART, Russia). The atrial fibrillation recurrence data was obtained for every patient during one year following cardioversion. The patients were divided into 2 groups according to the atrial fibrillation recurrence: group 1 — without recurrence; group 2 — with recurrence. The statistical analysis was performed using STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA) and RStudio 1.1.18 programs.

Results. The recurrence rate of atrial fibrillation in 1 year in the study sample was 60.92% (53 patients). The first recurrence appearance correlated positively with the apnea/hypopnea index ($R = -0.729$; $p < 0.001$). The apnea/hypopnea index showed an association with the early atrial fibrillation recurrence (OR 1.13; 95% CI 0.027-0.122; $p = 0.002$). In order to determine the threshold for the apnea/hypopnea index a ROC analysis was carried out ($AUC = 0.882$). The calculated ROC curve apnea/hypopnea index >7 episodes/hour showed 86.79% sensitivity and 76.47% specificity for detecting the first atrial fibrillation recurrence over 1 year.

Conclusion. Presence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with an apnea/hypopnea index >7 episodes/hour might be used as a screening tool for predicting atrial fibrillation recurrence during the first year after pharmacological cardioversion in atrial fibrillation patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension.

Key words: paroxysmal atrial fibrillation, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, recurrence.

HEALTHCARE. 2020; 8: 67—73.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME IMPACT ON PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

V. I. Shyshko, T. I. Balabanovich

Популяция пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является гетерогенной не только по характеру и выраженности симптомов, но и по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что отражается на особенностях течения аритмии. ФП является «недоброкачественной» аритмией, которая ассоциируется со значительным риском развития осложнений и смертностью, особенно при наличии персистирующей (постоянной) формы аритмии [1].

Причины, предрасполагающие к прогрессированию ФП, разнообразны. Наиболее изученные факторы: возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), атеросклеротическое поражение сосудов, сахарный диабет (СД), тромбоэмболические события.

Помимо этого в современной кардиологии выделяют «новые», заслуживающие дальнейшего изучения, предикторы развития и прогрессирования ФП, среди них приоритет отдается синдрому обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС): по данным литературы, отношение риска ФП при наличии СОАГС может составлять от 2,2 до 3,0 ($p < 0,05$) [2]. Согласно данным, полученным на разных выборках, диапазон встречаемости СОАГС у пациентов с пароксизмальной формой ФП колеблется от 24 до 67% [3]. Встречаемость нарушений дыхания во сне (НДС) у пациентов с ФП, направленных на плановую электрическую кардиоверсию (КВ), доходит до 75% [4].

Антиаритмическая терапия (ААТ), электрическая КВ или катетерная абляция (КА) могут оказаться неэффективными у пациентов с ФП на фоне нескорректированного СОАГС [2—8]. К. Monahan и соавт. сообщили, что адекватный ответ на ААТ по поводу ФП, сопряженной с СОАГС, в большинстве случаев демонстрировали пациенты с легкими вариантами НДС, нежели с тяжелыми формами СОАГС (70 и 39% соответственно) [5]. Риск рецидива ФП после успешно выполненной КА в 1,7 раза выше у пациентов с СОАГС, чем у лиц без него [7]. Результаты клинического проспективного исследования F. M. Szymanski и соавт. показали, что частота неудач КА составила 65,2% для пациентов с СОАГС и 45,6% для пациентов без такового синдрома. Кроме того, прослеживалась тенденция неэффективности КА у пациентов с более тяжелыми формами течения СОАГС [8].

Оптимистичные результаты получены при применении СИПАП-терапии (англ. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) — режим неинвазивной вентиляции легких путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях) в лечении пациентов с ФП, страдающих СОАГС [3, 4, 8—10]. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению пациентов с ФП (2016) подтверждается возможность лечения СОАГС для профилактики рецидивов ФП и улучшения результатов ее терапии, однако ввиду отсутствия многоцентровых рандомизированных исследований по этой проблеме данная рекомендация имеет класс IIa, уровень доказательности B [11]. Эффективность СИПАП-терапии в отношении профилактики рецидивов ФП у пациентов с персистирующей ФП после эффективной электрической КВ изучалась лишь в одном рандомизированном контролируемом исследовании (с участием 1757 пациентов с персистирующей ФП, из них 25 пациентов с сопутствующим СОАГС) [12]. Авторы исследования сообщили, что не выявили преимуществ СИПАП-терапии: частота рецидивов ФП у пациентов, которые проходили СИПАП-терапию, такая же, как и у пациентов, которые не прошли СИПАП-терапию, — 25% в год ($p = 0,98$). Возможно, результаты текущего многоцентрового рандомизированного исследования SLEEP-AF trial дадут больше достаточной информации о значимости СИПАП-терапии в лечении пациентов с ФП [10].

Замечено, что экспозиция ФП обуславливает более неблагоприятный прогноз у пациентов с данной аритмией. В наблюдениях K. Senoo и соавт. показано, что наличие постоянной формы ФП само по себе повышало вероятность развития летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульта по сравнению с пароксизмальной формой аритмии [13]. Аналогичную точку зрения высказали S. M. Al-Khatib и соавт., согласно результатам исследований которых инсульт развивается чаще у пациентов с персистирующей и постоянной формой ФП, чем с пароксизмальной — 1,52 и 0,98% соответственно ($p = 0,003$), так же как и частота случаев смертности от ССЗ — 3,9 и 2,81% соответственно ($p = 0,0002$) [14]. G. Y. Lip и соавт. установили, что при персистирующей форме ФП заметно возрастает риск инсульта по сравнению с пароксизмальной формой (ОШ 1,87; 95%ДИ (1,04—3,36); $p = 0,037$) [15].

С учетом приведенных наблюдений представляет интерес изучение влияния СОАГС на течение пароксизмальной формы ФП.

Цель исследования — изучить влияние СОАГС на течение пароксизмальной ФП после эффективной медикаментозной КВ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или АГ.

Материал и методы

В исследование включено 87 пациентов с пароксизмальной формой ФП неклапанного генеза на фоне ИБС и/или АГ, находившихся на стационарном лечении в учреждениях здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» и «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие пароксизмальной формы ФП неклапанного генеза, информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 30 до 70 лет.

Критерии исключения: ИБС выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIA стадии, постинфарктный кардиосклероз; некоронарогенные заболевания миокарда и поражения клапанов сердца; анамнез кардиохирургического вмешательства; инсульт (менее 6 мес); другая соматическая и(или) эндокринная патология в стадии декомпенсации; предположительная связь между наличием ФП и алкогольными эксцессами; краниофациальная и ЛОР-патология, требующие хирургической коррекции, прием психотропных средств; активный воспалительный процесс; злокачественные новообразования; отказ пациента или его низкая приверженность к участию в исследовании.

Возраст обследуемых пациентов был от 33 до 70 лет (средний возраст — $55,01 \pm 8,96$ года). Из всей выборки 78 (89,66%) пациентов имели АГ, у 75 (86,2%) в анамнезе была ИБС, у 7 (8,05%) — СД 2-го типа, у 7 (8,05%) — инсульт.

Всем пациентам проводили физикальное обследование, антропометрию (определяли объем шеи (ОШ), талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), выполняли регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ) на фоне ФП, общеклинические анализы. Сбор жалоб и анамнеза дополняли тестированием по Эпвортской шкале сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS). Диагноз ФП

устанавливали на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и национальных клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения (утверждены постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 59).

Пароксизмальную форму ФП определяли как эпизод ФП, сохраняющийся до 7 сут; персистирующую — как ФП, сохраняющуюся более 7 сут, и эпизоды длительно сохраняющейся ФП (более 1 года), при которых планируется КВ. Проводили стратификацию пациентов по степени риска развития тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc, риска возникновения кровотечения — HAS-BLED. Для выявления пациентов с алкогольной зависимостью использовали тест AUDIT. Всем пациентам выполняли ЭхоКГ с использованием стандартных позиций. Для верификации СОАГС всем пациентам проводили кардиореспираторный мониторинг (КРМ) с помощью диагностической системы «Кардиотехника-04-ЗР(М)» («ИНКАРТ», Россия). Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения KT Result 2 (версия 2.4.156). В дальнейшем рассчитывали индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекс гипоксемии (ИГ), анализировали следующие показатели: среднее ($mSpO_2$), минимальное ($minSpO_2$) и максимальное ($maxSpO_2$) значения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, средний минимальный уровень кислорода в эпизодах десатурации (ср. $minSpO_2$), общее время сатурации менее 90% ($TSpO_2 < 90\%$).

По давности заболевания ФП пациенты распределились следующим образом: 28 — с впервые выявленной ФП; 22 — с ФП, длящейся до 1 года; 37 — с ФП, длящейся более 1 года (1—5 лет). Средняя длительность текущего эпизода ФП составила 48 ч (самый короткий эпизод ФП длился 14 ч, самый продолжительный — до 7 сут). У 68 пациентов ритм был восстановлен в первые 48 ч, у 19 пациентов — в срок, превышающий 48 ч. У всех пациентов синусовый ритм восстановлен медикаментозной КВ с использованием антиаритмических препаратов IC либо III класса (классификация по E. M. Vaughan Williams в модификации D. C. Harrison).

В период госпитализации пациентам назначали антиаритмические препараты IC класса (пропафенон 300 [300; 450] мг), II класса (метопролол

50 [50; 100] мг, бисопролол 2,5 [2,5; 5] мг) и III (амиодарон 400 [400; 400] мг). С учетом суммарного балла по шкале CHADS-VASc пациентам с ФП назначали либо варфарин в дозе 5 [3,75; 5] мг с достижением целевого значения МНО (2,0—3,0), либо ривароксабан в дозе 20 мг, либо аспирин в дозе 75 мг. За время пребывания в стационаре целевое значение МНО было достигнуто у всех пациентов, получавших варфарин. При этом МНО находилось в терапевтическом диапазоне не менее 60% времени приема препарата. При выписке пациентам были даны рекомендации по поводу противоаритмической, антитромботической терапии и коррекции факторов риска.

Период наблюдения за пациентами составил 12 [11; 13] мес и включал: каждые 3 мес обязательные телефонные собеседования с пациентами, работу с медицинской документацией по месту жительства пациентов, а при необходимости повторные госпитализации с целью оценки частоты рецидивирования ФП и длительности удержания синусового ритма после КВ, выявления прогрессирования аритмии. Под рецидивом ФП понимали эпизод пароксизма ФП продолжительностью более 30 с, верифицированный врачом при проведении ЭКГ либо амбулаторного или стационарного холтеровского мониторирования ЭКГ. Прогрессированием ФП считали документированное появление (на основании данных повторных регистраций стандартных ЭКГ (трехкратно в течение недели), а также данных холтеровского мониторирования ЭКГ) в однолетний период наблюдения эпизода ФП, длящегося более 7 сут, включая эпизоды ФП, купированные КВ спустя 7 сут и более.

В зависимости от наличия рецидива ФП за период наблюдения были сформированы 2 группы: в 1-ю включили пациентов с рецидивом ФП; во 2-ю — без рецидива ФП.

Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, AXHAR207F394425FA-Q) и программы RStudio 1.1.183 (версия языка «R» — 3.4.3; пакеты ROCR, boot). Для непрерывных величин приводили: медиану (Me), нижнюю и верхнюю квартили распределения (LQ; UQ) (в случае их несоответствия закону нормального распределения); среднее (M) и стандартное отклонение (y) ($M \pm y$) (при соответствии количественных признаков закону нормального распределения). Оценку различий количественных признаков

между независимыми группами осуществляли с помощью U-критерия Манна — Уитни. При анализе категориальных данных использовали точный двусторонний тест Фишера и χ^2 Пирсона. Для изучения взаимосвязи переменных применяли корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена. С целью выявления признаков, влияющих на возможность раннего рецидива ФП за 1-летний период наблюдения у пациентов исследуемой выборки, проводили регрессионный анализ Кокса. Для сравнения кривых дожития, построенных с помощью метода Каплана — Мейера, применяли тест long-rank. Поиск отрезных значений параметров, обладающих наибольшей диагностической эффективностью достижения конечной точки, осуществляли с помощью ROC-анализа. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По истечении 1-летнего периода наблюдения у 34 (39,08%) пациентов сохранился синусовый ритм (2-я группа), у 53 (60,92%) произошел рецидив ФП (1-я группа). Медиана количества пароксизмов ФП за этот период для пациентов 1-й группы составила 3 [2; 4]. При этом в исследуемой выборке частота пароксизмов ФП до 1 раза в год установлена у 11 (12,64%) пациентов; до 1 раза в 6 мес — у 15 (28,3%); до 1 раза в 3 мес — у 16 (30,19%); до 1 раза в мес — у 11 (20,75%). Период свободы от ФП после КВ у пациентов 1-й группы составил 4 [2; 6] мес. Переход в персистирующую форму ФП выявлен у 15 (17,24%) пациентов исследуемой выборки, не отмечено трансформации аритмии у 72 (82,76%).

Пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по возрасту. В 1-й группе мужчин больше, чем во 2-й ($p = 0,035$). Достоверных межгрупповых различий в отношении никотиновой зависимости, отягощенной наследственности по ССЗ/ФП, выраженности дневной сонливости не выявлено ($p > 0,05$).

Показатели ИМТ, ОШ, ОТ, соотношение ОТ/ОБ достоверно различались в исследуемых группах, при этом более выраженное отложение жировой ткани в абдоминальной области и области шеи наблюдалось у пациентов 1-й группы. Достоверных межгрупповых различий по баллам шкал CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, симптоматики аритмии по шкале EHRA не выявлено.

По результатам ЭхоКГ между пациентами двух групп установлено статистически значимое различие в отношении величины переднезаднего размера левого предсердия (ЛП) (табл. 1).

По наличию сопутствующих заболеваний (ИБС, СД, инсульт) достоверных различий не выявлено ($p>0,05$). В 1-й группе ИБС была зафиксирована у 48 (90,57%) пациентов, во 2-й — у 27 (79,41%); СД — соответственно у 6 (11,32%) и 1 (2,94%); инсульт — соответственно у 4 (7,55%) и 3 (8,82%). Частота встречаемости АГ у пациентов 1-й группы была выше по сравнению со 2-й — 51 (96,23%) и 27 (79,41%) соответственно ($p=0,016$). Пациентов с признаками ХСН в 1-й группе было достоверно больше, чем во 2-й — 50 (94,34%) и 26 (76,47%) соответственно ($p=0,018$).

По давности заболевания ФП пациенты 1-й группы имели достоверные различия по сравнению с пациентами 2-й группы: до 1 года — соответственно 24 (45,28%) и 26 (76,47%); давность 1—5 лет — 29 (54,72%) и 8 (23,53%) ($p=0,004$). Медиана продолжительности текущего эпизода ФП в исследуемых группах не различалась и в обеих составила 0,03 [0,03; 0,07] мес.

СОАГС верифицирован у 57 (65,52%) пациентов выборки, при этом преобладал у пациентов 1-й группы ($p<0,001$). Среди 15 пациентов, у которых случилось прогрессирование ФП, 14 (93,33%)

имели СОАГС различной степени тяжести: у 2 диагностирована легкая степень; у 4 — средняя; у 8 — тяжелая. Медиана значения ИАГ и ИГ составила у пациентов 1-й группы соответственно 18 [9; 28] эпизодов/ч и 7 [2; 17]; у пациентов 2-й группы — 4 [3; 6] эпизода/ч и 1 [0; 4] ($p<0,001$). При анализе данных КРМ в 1-й группе выявлены достоверно более низкие значения сатурации кислорода в крови, чем у пациентов 2-й группы (табл. 2).

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по проводимой на стационарном этапе лекарственной терапии, за исключением частоты назначения аспирина, что можно объяснить выбором антитромботической терапии согласно баллам, набранным по шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 3).

По среднесуточным дозировкам антиаритмических препаратов исследуемые группы пациентов были сопоставимы (табл. 4).

Выявлена достоверная корреляционная связь между временем свободы от ФП после эффективной КВ и ИАГ ($R=-0,729$; $p<0,001$), а также частотой пароксизмов ФП и ИАГ ($R=0,735$; $p<0,001$).

В многофакторный анализ с целью выявления признаков, влияющих на возможность раннего рецидива ФП за 1-летний период наблюдения у пациентов, были включены следующие

Таблица 1

Результаты обследования пациентов

Показатель	Все пациенты	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, лет	55,01±8,96	56,45±7,56	52,76±10,52	Нд
Пол:				
мужской	55 (63,22%)	38 (71,7%)	17 (50%)	0,035
женский	32 (36,78%)	15 (28,3%)	17 (50%)	
Курение	21 (24,14%)	16 (30,19%)	5 (14,71%)	Нд
Наследственность по ССЗ/ФП	28 (32,18%)	15 (28,3%)	13 (38,24%)	Нд
ОШ, см	41 [38; 43]	42 [41; 44]	39,5 [36; 41]	<0,001
ОТ, см	105 [98; 114]	110 [101; 118]	99 [93; 108]	<0,001
ОБ, см	107 [103; 115]	107 [103; 114]	107 [104; 116]	Нд
ОТ/ОБ	0,97 [0,9; 1,04]	1 [0,95; 1,05]	0,91 [0,83; 1]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,07 [27,63; 33,33]	31,64 [29,32; 34,07]	27,99 [26,2; 31,22]	0,002
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [1; 4]	Нд
HAS-BLED, балл	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [0; 1]	Нд
EHRA, балл	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	Нд
Эпворт, балл	6 [4; 9]	6 [4; 9]	6 [4; 7]	Нд
СОАГС:				
отсутствует	30 (34,48%)	5 (9,43%)	25 (73,53%)	<0,001
легкая степень	22 (25,29%)	16 (30,19%)	6 (17,65%)	
средняя степень	24 (27,59%)	21 (39,62%)	3 (8,82%)	
тяжелая степень	11 (12,64%)	11 (20,75%)	-	
Переднезадний размер ЛП, мм	39 [37; 41]	40 [38; 42]	38 [35; 40]	0,019
Фракция выброса левого желудочка, %	62 [57; 64]	60 [57; 64]	62 [58; 63]	Нд

Примечание: Нд — недостоверные межгрупповые различия.

Таблица 2

Показатели КРМ обследованных пациентов

Показатель	Все пациенты	1-я группа	2-я группа	p
ИАГ, эпизодов/ч	11 [4; 20]	18 [9; 28]	4 [3; 6]	<0,001
minSpO ₂ , %	87 [85,3; 89]	86,4 [84,4; 87,9]	88,6 [86,9; 90,7]	<0,001
mSpO ₂ , %	94 [92,7; 94,6]	93,4 [92,5; 94,4]	94,3 [93,4; 95]	0,011
maxSpO ₂ , %	95,6 [94,8; 96,2]	95,6 [94,8; 96,1]	95,7 [94,8; 96,3]	Нд
Ср. minSpO ₂ , %	90,3 [89,5; 91,4]	90,1 [89; 91,2]	91,1 [90,1; 91,7]	0,006
ИГ	4 [1; 12]	7 [2; 17]	1 [0; 4]	<0,001
TSpO ₂ <90%, с	147 [30; 1202]	221 [46; 1202]	73 [22; 984]	Нд

Примечание: Нд — недостоверные межгрупповые различия.

Таблица 3

Лекарственные препараты, применявшиеся для стационарного лечения пациентов

Препараты	Все пациенты	1-я группа	2-я группа
Амиодарон	54 (62,07%)	36 (67,92%)	18 (52,94%)
Пропафенон	20 (22,99%)	10 (18,87%)	10 (29,41%)
Бета-адреноблокаторы	79 (90,8%)	50 (96,15%)	29 (85,29%)
Варфарин	64 (73,56%)	42 (79,52%)	22 (64,71%)
Ривароксабан	9 (10,34%)	8 (15,09%)	1 (2,94%)
Аспирин	11 (12,64%)	3 (5,66%)	8 (23,53%)
Ингибиторы АПФ	70 (80,46%)	42 (79,25%)	28 (82,35%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина	14 (16,09%)	10 (18,87%)	4 (11,76%)
Статины	75 (86,21%)	48 (90,57%)	27 (79,41%)
Диуретики	21 (24,14%)	16 (30,19%)	5 (14,71%)
Нитраты	30 (34,48%)	22 (41,51%)	8 (23,53%)

Таблица 4

Среднесуточная дозировка (мг) антиаритмических препаратов

Класс	Название препарата	1-я группа	2-я группа
II	Метопролол	50 [50; 100]	50 [50; 100]
	Бисопролол	2,5 [2,5; 5]	2,5 [2,5; 5]
III	Амиодарон	400 [400;400]	400 [400;400]
IC	Пропафенон	300 [300;450]	450 [300;450]

переменные: пол, возраст, давность анамнеза ФП, срок текущего эпизода ФП, ИМТ, ИАГ, ИГ, параметры сатурации кислорода в крови и TSpO₂<90%, фракция выброса ЛЖ, размер ЛП, наличие АГ, ИБС, СД, ХСН.

Установлено, что независимым предиктором раннего рецидива ФП является ИАГ (ОШ 1,13; 95% ДИ (0,027—0,122); p=0,002). Для определения порогового его значения выполняли ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,882. При расчетном значении ИАГ>7 эпизодов/ч у пациентов с пароксизмальной формой неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ отмечалась высокая вероятность развития более раннего рецидива после проведения КВ с чувствительностью 86,79%, специфичностью 76,47% и точностью 82,76% (рис. 1).

Все пациенты согласно полученному уровню ИАГ были разделены на 2 подгруппы:

с ИАГ≤7 эпизодов/ч (n=35) и с ИАГ>7 эпизодов/ч (n=52). У пациентов с ИАГ≤7 эпизодов/ч рецидив развивался в 18,87% случаев; у пациентов

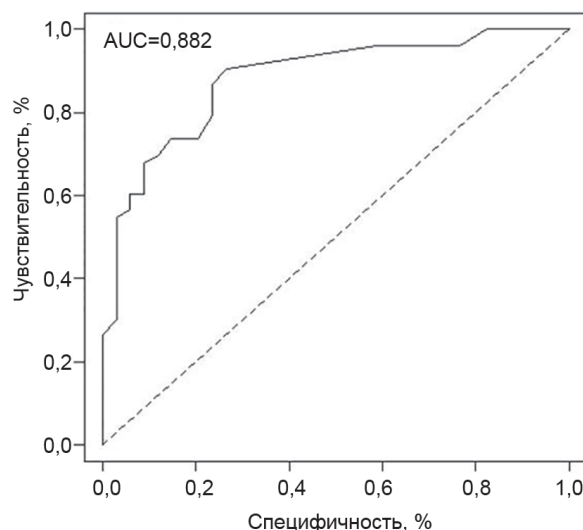


Рис. 1. ROC-кривая для показателя ИАГ

с ИАГ > 7 эпизодов/ч — в 81,13% ($p < 0,001$). Результаты анализа кумулятивной выживаемости (удержания синусового ритма) у пациентов исследуемой выборки за 1 год после первичного включения в исследование представлены на рис. 2.

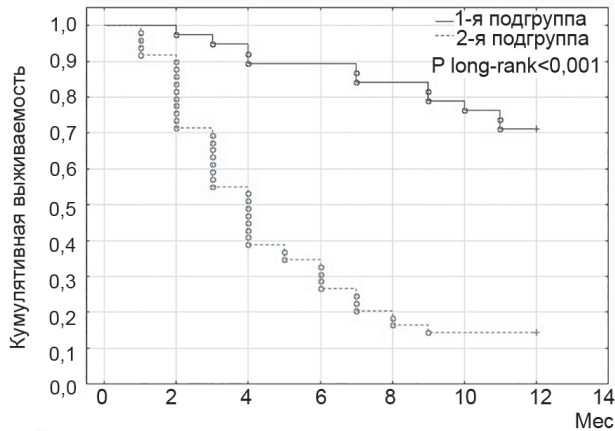


Рис. 2. Кривые выживаемости (кривые Каплана — Мейера) пациентов

Выполненный анализ показал, что возможность удержания синусового ритма была достоверно ниже у пациентов с ИАГ > 7 эпизодов/ч, чем у пациентов с ИАГ ≤ 7 эпизодов/ч.

Выводы

1. Для пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ИБС и/или АГ в сочетании с СОАГС характерна большая частота рецидивирования ФП, чем для пациентов без СОАГС.
2. Количество рецидивов ФП имеет положительную корреляционную связь с ИАГ, ИГ.
3. Время удержания синусового ритма после КВ находится в обратной зависимости от степени тяжести СОАГС.
4. Расчетное значение ИАГ > 7 эпизодов/ч, определенное при КРМ у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ИБС и/или АГ перед КВ, является предиктором, указывающим на вероятность рецидива ФП в более ранний период наблюдения.

Контактная информация:

Шишко Виталий Иосифович — к. м. н., доцент 2-й кафедры внутренних болезней, проректор по учебной работе. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. И. Ш.
Сбор информации и обработка материала: Т. И. Б.
Статистическая обработка данных: Т. И. Б.
Написание текста: В. И. Ш., Т. И. Б.
Редактирование текста: В. И. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schnabel R. B., Pecun L., Engler D. et al. Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical outcomes. *Heart*. 2018; 104(19): 1608—14.
2. Kirchhof P., Lip G. Y., Van Gelder I. C. et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. *Thromb. Haemost.* 2011; 106(6): 1012—9.
3. Арутюнян Г. Г., Агальцов В. М., Давтян К. В., Драпкина О. М. Сочетание фибрилляции предсердий и obstructive апноэ сна — есть ли связь? *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(12): 119—24. [Arutyunyan G. G., Agaltsov V. M., Davtyan K. V., Drapkina O. M. The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea — is there a connection? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; 23(12): 119—24. (in Russian)]
4. Farrell P. C., Richards G. Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *J. Transl. Med.* 2017; 15(1): 114.
5. Monahan K., Brewster J., Wang L. et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110(3): 369—72.
6. Kanagala R., Murali N. S., Friedman P. A. et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 107(20): 2589—94.
7. Condrete S., Bintvihok M., Thongprayoon C. et al. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a meta-analysis. *J. Evid. Based Med.* 2018; 11(3): 145—51.
8. Szymanski F. M., Filipiak K. J., Platek A. E. et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations — a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath.* 2015; 19(3): 849—56.
9. Steinberg B. A., Kim S., Fonarow G. C. et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am. Heart J.* 2014; 167(5): 735—42.
10. Linz D., Kalman J. M., Doug R. M., Sanders P. CPAP initiation in persistent atrial fibrillation: Have we overslept the alarm clock? *Int. J. Cardiol.* 2019; 278: 144—6.
11. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 18(11): 1609—78.
12. Caples S. M., Mansukhani M. P., Friedman P. A., Somers V. K. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *Int. J. Cardiol.* 2019; 278: 133—6.
13. Senoo K., Lip G. Y. H., Lane D. A. et al. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke*. 2015; 46(9): 2523—8.
14. Al-Khatib S. M., Thomas L., Wallentin L. et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J.* 2013; 34(31): 2464—71.
15. Lip G. Y. H., Frison L., Grind M., SPORTIF Investigators. Stroke event rates in anticoagulated patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Intern. Med.* 2008; 264(1): 50—61.

Поступила 29.04.2020.

Принята к печати 19.05.2020.

В. Л. КРАСИЛЬНИКОВА, А. Р. ЯРОЦЕВИЧ

КОРРЕКЦИЯ АФАКИИ У ДЕТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Врожденная катаракта является одной из частых аномалий развития глазного яблока и одной из основных причин обратимой слепоты в детском возрасте. Нарушение развития зрительного анализатора и формирование амблиопии вследствие врожденной катаракты имеет большое социальное значение и требует своевременного лечения. После удаления врожденной катаракты вопросы зрительной реабилитации непосредственно связаны с выбором способа коррекции афакии, обеспечивающего оптимальные условия для развития зрительного анализатора и создания благоприятных условий для развития органа зрения. Одним из основных элементов лечения врожденной катаракты у детей является оптимальная коррекция афакии, способствующая формированию зрительного анализатора и повышению зрительных функций. Выбор способа коррекции афакии определяется индивидуально по результатам клинико-инструментальных обследований и анатомического состояния глаза.

Ключевые слова: врожденная катаракта, хирургическое лечение, афакия, коррекция, дети.

Congenital cataract is one of the most common abnormalities in the development of the eye and one of the main causes of reversible blindness in childhood. Impaired development of the visual analyzer and formation of amblyopia due to congenital cataracts is of the great social importance and requires timely treatment. After the congenital cataract removal, the visual rehabilitation issues are related directly to choosing the aphakia correction method providing optimal conditions for the eye development and the favorable conditions creation for the organ of vision development. The optimal correction of aphakia contributing to the visual analyzer formation and the visual functions increase is one of the main elements of the childish congenital cataract treatment. The aphakia correction method choice is determined individually according to the clinical and instrumental examinations results and the anatomical state of the eye.

Key words: congenital cataract, surgical management, aphakia, correction, children.

HEALTHCARE. 2020; 8: 74—80.

CORRECTION OF CHILDISH APHAKIA DUE TO CONGENITAL CATARACT SURGICAL MANAGEMENT

V. L. Krasilnikova, A. R. Yarotsevich

Врожденная катаракта относится к наиболее распространенным причинам обратимой детской слепоты, при этом ее частота составляет 5—20% от всех причин детской слепоты в мире [1, 2]. Нарушение развития зрительного анализатора и формирование амблиопии вследствие врожденной катаракты имеют значительное социальное значение и требуют своевременной реакции со стороны детских офтальмологов и педиатров [1, 3]. Распространенность катаракты в развитых странах и в России составляет 1,6—2,4 на 100 000 детей, в Беларуси — 1,3—1,5 [1].

К наиболее частым причинам врожденных катаракт относят: наследственные болезни, заболевания, перенесенные матерью во время беременности (краснуха, герпес, грипп, ветрянка, сифилис, корь, полиомиелит, токсоплазмоз), болезни матери (сахарный диабет, эндокринные нарушения, хронические инфекции), хромосомные нарушения. Часто катаракта может сочетаться с патологией сердца, почек и другими заболеваниями.

В последние десятилетия врожденную катаракту начали диагностировать в младенческом возрасте, все большее распространение получает хирургия малых разрезов, в силу чего хирургическое лечение может быть начато в кратчайшие сроки, что позволяет добиться высоких послеоперационных результатов [1].

Несмотря на современное развитие хирургии детских катаракт, лечение афакии у детей остается еще до конца не решенным вопросом. При афакии происходит комплекс патогенетических механизмов, связанный не только с измененной рефракцией глаза из-за отсутствия хрусталика, но и со структурными и функциональными изменениями. На фоне изменений, возникших в период существования врожденной катаракты (обску-рационной депривации), формируются патологические изменения при афакии, что в совокупности приводит к значительным дефектам зрительного анализатора у большинства пациентов.

Раннее выявление и лечение врожденной катаракты, выбор оптимального способа ее коррекции позволяют вовремя предотвратить развитие амблиопии вследствие зрительной депривации [3].

Этиопатогенез

Первый год жизни ребенка является основным периодом формирования органа зрения. В первые 6 мес формируются центральные и периферические механизмы сенсорного анализа, улучшаются зрительные функции, лежащие в основе зрительного восприятия. Появляются бинокулярное зрение, инициативные движения глаз, направленные на поиск раздражителя, улучшается контрастная чувствительность, формируются макулярная и фовеолярная области сетчатки, завершается развитие зрительных путей, миелинизация их волокон. К концу первого года увеличивается ширина коры во всех зрительных полях, происходят дифференциация клеточных элементов зрительной коры и формирование корковых зрительных центров. Интенсивно развивается височно-теменно-затылочная область, играющая особую роль в идентификации сложных изображений [2].

Именно в период созревания зрительной системы ограничение зрительной афферентации приводит к неправильному развитию, характерным структурным и функциональным изменениям на всех уровнях зрительного анализатора, наиболее выраженным в зрительных корковых центрах, развитию обскурационной амблиопии. Изменения возникают на уровне рецепторов в головном мозге. Вначале нарушаются синаптические связи зрительного анализатора, соответствующего пораженному глазу, при этом хуже видящий глаз проигрывает в конкуренции за синаптические связи. Отмечается также отсутствие обратной связи между корой головного мозга и пораженным глазом, преимущество получает только лучше видящий глаз. В связи с этим при односторонней катаракте прогноз в отношении восстановления зрения хуже, чем при двухсторонней. По данным разных авторов [1, 2, 13], проводить экстракцию односторонней катаракты необходимо до 3—6-недельного возраста при отсутствии противопоказаний со стороны педиатров и анестезиологов для проведения наркоза. При неполных двухсторонних катарактах подобная актив-

ная конкуренция за синаптические связи с одной и другой стороны зрительного анализатора отсутствует.

Врожденная катаракта у 9—13,5% детей сопровождается патологией зрительного тракта, частичной атрофией зрительного нерва, гипоплазией зрительного нерва, миопией высокой степени, которые требуют проведения нейротрофической терапии. Косоглазие встречается у 60—65% детей с двухсторонней и 95% с односторонней врожденной катарактой. Оно является следствием глубоких нарушений сенсорно-двигательных связей оптической системы, в основе которых лежат низкая острота зрения, исключающая совместную работу обоих глаз, а также поражения центральной нервной системы и нервно-мышечного аппарата, возникающие в период внутриутробного развития.

Способы лечения врожденной катаракты

В настоящее время единственным видом лечения катаракты является хирургическое вмешательство. Первую имплантацию интраокулярных линз (ИОЛ) у детей в 1950-х гг. провели Е. Epstein и Р. Choусе. Однако, учитывая особенности детского глаза, вопросы проведения операции на глазу ребенка и имплантации ИОЛ оставались противоречивыми. Хирургия больших разрезов, использование ИОЛ из полиметилметакрилата, отсутствие гибких моделей и торических ИОЛ, недостаточное техническое оснащение не позволяли осуществлять полноценную коррекцию аномалий рефракции и лечения амблиопии даже после удачно выполненной операции [15].

Главным фактором при установлении сроков хирургического вмешательства как при двухсторонней, так и односторонней катаракте, является выраженность помутнения хрусталика, что определяется формой врожденной катаракты. Оптимальна ранняя, в возрасте от 3 до 6 мес, хирургия катаракты без имплантации искусственного хрусталика, а затем, в более позднем возрасте, вторичная имплантация ИОЛ.

В случае двухсторонних плотных врожденных катаракт для достижения лучших визуальных результатов хирургическое лечение по данным одних авторов должно быть проведено в возрасте до 6—8 нед жизни, по мнению других авторов — до 14 нед. Необходимо отметить, что чем старше ребенок, тем ниже риск, связанный с наркозом [17].

Способы коррекции афакии у детей

После удаления врожденной катаракты процесс зрительной реабилитации непосредственно связан с выбором способа коррекции афакии, обеспечивающего оптимальные условия для развития зрительного анализатора. Возникают аномалии рефракции — от гиперметропии очень высокой степени при афакии до значимой миопии при имплантации ИОЛ и дальнейшем росте глазного яблока.

С целью создания наиболее благоприятных условий для развития зрения необходима полная коррекция афакии [1, 6, 15]. Оптимальной является коррекция, соответствующая степени аномалии рефракции по данным скиаскопии или кераторефрактометрии.

Коррекция афакии у детей отличается от таковой у взрослых. Глаз ребенка продолжает расти в первые годы жизни и в раннем детстве. Рефракционные элементы глаза претерпевают радикальные изменения; осевое удлинение и изменения кривизны роговицы являются основными факторами, влияющими на рефракционные изменения у детей. Средняя кривизна роговицы изменяется с 52Д при рождении до 43,5Д в возрасте 18 мес [5]. Осевая длина увеличивается в среднем с 16,8 мм при рождении до 23,6 мм в зрелом возрасте [15]. Незрелая зрительная система у детей подвергает их риску амблиопии, если визуальные данные расфокусированы или неравны между двумя глазами.

После удаления врожденной катаракты в качестве коррекции афакии может применяться очковая коррекция, контактная или ИОЛ.

Очковая коррекция. Редко используется для коррекции монокулярной афакии, чаще — при бинокулярной афакии у детей. Ее применение ограничивается: сужением поля зрения до 30°, увеличением амплитуды нистагма, несоответствие размера изображения сетчатки до 30%, анизометропией, превышающей 3Д при сферической ошибке или 1,5Д при цилиндрической ошибке, приводящей к развитию амблиопии и косоглазия [5, 7]. В случаях односторонней афакии очковая коррекция не может быть использована в связи с высокой анизейконией, что делает невозможным восстановление бинокулярного зрения, служит причиной непереносимости очков [8].

Контактная коррекция. Контактные линзы могут применяться у пациентов всех возраст-

ных групп и являются высокоэффективным средством визуальной реабилитации детской афакии. Контактные линзы можно использовать при односторонней или двусторонней афакии; в односторонних случаях — в качестве основного лечения в сочетании с окклюзией здорового глаза. Кроме того, их можно применять в виде биоптики для коррекции остроты зрения вблизи при использовании очковой коррекции для дали.

Преимущества контактных линз заключаются в том, что вместе с глазом они составляют единую оптическую систему, существует возможность моделирования рефракционного эффекта, компенсации аномалий рефракции, изменения оптической силы контактной линзы в зависимости от показателей рефрактометрии и роста глазного яблока. Благодаря уменьшению величины анизейконии, с их помощью можно проводить коррекцию односторонней афакии и у большинства больных добиться восстановления бинокулярного зрения. Контактные линзы используют как при односторонней, так и при двусторонней афакии. Они являются хорошей альтернативой другим средствам коррекции, проводимым после ранней экстракции катаракты [16].

В педиатрической практике используют три типа контактных линз: жесткие силиконовые эластомерные, гидрогелевые и газопроницаемые.

Силиконовые эластомерные линзы обладают высокой проницаемостью для кислорода, больше, чем жесткие газопроницаемые линзы. Из-за физических свойств силиконового эластомера на поверхности таких линз накапливаются липид-муциновые отложения, что приводит к изменениям роговицы и конъюнктивы, поэтому такие линзы следует носить только в часы бодрствования [16].

Гидрогелевые линзы рекомендованы к применению у детей старше 4 лет. Линзы для коррекции афакии в центральной ее части толще, чем на периферии, что снижает кислородную проницаемость, приводя к осложнениям со стороны роговицы и конъюнктивы, таким как конъюнктивит, неоваскуляризация, отек роговицы, инфекционный кератит.

Жесткие контактные линзы могут быть одним из лучших вариантов лечения афакии у детей. В настоящее время большинство офтальмологов

используют этот тип контактных линз [18]. Особый подход необходим в случае микрофталмических глаз после операции по удалению врожденной катаракты с крутыми роговицами и средним послеоперационным астигматизмом. По сравнению с другими типами контактных линз, жесткие контактные линзы являются наиболее оптимальными для маленького развивающегося глаза [17].

В исследовании А.В. Черкашиной было установлено, что при афакии в течение первых 2 мес после операции у 287 детей только 70% родителей одевали контактную линзу ребенку, спустя 3—6 мес более 50% из них переставали их использовать, через 1—3 года доля отказавшихся от контактной коррекции увеличилась до 82,5% [1]. Контактные линзы требуют высокой мотивации родителей, регулярной замены и наблюдения у офтальмолога. В отдельных случаях отмечается непереносимость контактных линз, существует риск возникновения инфекционных осложнений, развития токсико-аллергических и гипоксических реакций.

Имплантация ИОЛ обеспечивает непрерывность коррекции аномалии рефракции, астигматичный глаз максимально участвует в зрении, получая максимальную возможность для развития. ИОЛ может быть имплантирована сразу после удаления врожденной катаракты или спустя определенное время. Имплантация ИОЛ как метод, дающий оптимальные оптические результаты, преимущественно осуществляется вторым этапом на астигматичных глазах у детей, которым в раннем возрасте не была проведена первичная имплантация ИОЛ, при непереносимости контактной или очковой коррекции [9, 11].

Размещение ИОЛ в капсуле является предпочтительным [5, 7, 12]. Когда стабильность капсульного мешка нарушена, например, при сочетании врожденной катаракты и первичного гиперпластического стекловидного тела, при травматической катаракте и повреждении цилиарной зоны, капсульный мешок сохранить не удастся. В настоящее время ввиду высокой скорости фибропластических процессов у детей до года вопрос сохранности капсульного мешка остается дискуссионным [7, 12].

Первичная имплантация ИОЛ. В ряде случаев первичная имплантация ИОЛ невозможна или затруднена в силу анатомических особенностей глаза. Анализ, проведенный

Л. А. Катаргиной и соавт., определил показания и противопоказания к первичной имплантации ИОЛ у детей с врожденными катарактами первого года жизни. Так, по мнению авторов, имплантация ИОЛ возможна при размере роговицы не менее 9,5—10,0 мм, при сформированном в функциональном плане зрачке и возможности достижения необходимого миоприазы, достаточном соотношении размера имплантируемой ИОЛ, задней камеры глаза и капсульного мешка, зависит от вида сопутствующих врожденной катаракте других аномалий глаза. В ряде случаев (19,3%) различные варианты выявленного мезодермального дисгенеза могут служить как абсолютным противопоказанием к первичной имплантации ИОЛ (например, наличие удлиненных отростков цилиарного тела, занимающих значительную часть задней камеры глаза), так и относительным (например, персистирующая сосудистая система хрусталика, гиалиновые мембраны на радужке и в углу передней камеры глаза) [8, 9].

В хирургии врожденных катаракт до 45,3% случаев приходится на дефекты задней капсулы [9]. Помутнения задней капсулы встречаются в 36—97% случаев, особенно у детей младшего возраста (до 4—5 лет), и требуют повторного вмешательства в целях профилактики развития обскуриционной амблиопии [9, 12].

По мнению Н.Ф. Бобровой и соавт., первичную имплантацию ИОЛ можно осуществить в половине случаев при первичном персистирующем гиперпластическом стекловидном теле (ППГСТ) [6]. И.С. Зайдуллин сообщает об имплантации ИОЛ в 50 случаях из 69 при наличии синдрома ППГСТ [10]. Tartarella и соавт., несмотря на высокий риск осложнений, сообщают об имплантации ИОЛ после экстракции врожденной катаракты при ППГСТ в 39,5% случаев [11].

Из-за сложности применения хирургической техники в малом хирургическом пространстве, особенностей детского глаза, возрастных изменений рефракции, высокого риска развития осложнений вопрос о целесообразности первичной имплантации ИОЛ у новорожденных и детей до 3 лет остается дискуссионным.

Ряд авторов отмечают, что при двусторонней врожденной катаракте возможно развитие афакии, в данном случае требуется коррекция с помощью контактных линз или очков с последующей имплантацией ИОЛ после достижения пациентом возраста 3 лет. Однако если

соблюдение непрерывной контактной коррекции сомнительно, то выбор следует делать в пользу первичной имплантации ИОЛ [4, 11].

Вторичная имплантация ИОЛ. Существует много факторов, осложняющих проведение данной операции у детей и повышающих риск развития у них осложнений. Иногда возникают сложности с разделением листков капсулы хрусталика, тогда ИОЛ необходимо фиксировать в цилиарной борозде, по данным ряда авторов, это происходит в 87,5% случаев выполнения вторичной имплантации ИОЛ [4, 10, 11]. В результате отсутствия адекватной капсульной поддержки могут появиться проблемы с фиксацией ИОЛ, увеличивается риск дислокации линзы в отдаленном периоде, а также интраоперационные осложнения. Установлено, что вторичная имплантация заднекамерной ИОЛ со склеральной шовной фиксацией у детей может сопровождаться возникновением специфических послеоперационных осложнений, снижающих визуальные результаты, включая офтальмогипертензию, дислокацию ИОЛ, эндофтальмит, прорезывания склерального шва [4]. При шовной фиксации возможно развязывание или прорезывание шва вследствие биодеградации шовного материала или травмы. Явления послеоперационного воспаления и/или хронического увеита и его последствий после вторичной имплантации ИОЛ могут отмечаться до 100% случаев, «захват» зрачка формируется чаще (до 20%) после выполнения вторичной имплантации ИОЛ, чем при первичной [10].

В 2004 г. было начато многоцентровое рандомизированное клиническое исследование лечения младенческой афакии, финансируемое Национальными институтами здоровья США, чтобы изучить результаты коррекции афакии после операции хирургического лечения врожденной катаракты у детей в возрасте 6 мес и младше при помощи первичной имплантации ИОЛ или коррекции афакии контактными линзами в течение первого послеоперационного года.

По результатам проведенного исследования было определено, что в течение первого послеоперационного года осложнения, такие как глаукома, вторичная офтальмогипертензия, развитие вторичной пленчатой катаракты, наблюдались чаще в группе коррекции афакии при помощи первичной имплантации ИОЛ по сравнению с группой коррекции афакии контактными линзами (77% против 26%, $p < 0,0001$) [13, 16,

18]. На основании результатов данного исследования было рекомендовано, чтобы ребенок, перенесший операцию по поводу врожденной катаракты, оставался афакичным, а коррекция афакии осуществлялась контактными линзами [16, 18].

Операция удаления врожденной катаракты должна проводиться через 6—8 нед после рождения, чтобы создать условия для формирования зрительной системы [4,5]. Послеоперационное восстановление зрительных функций также зависит от эффективной оптической коррекции и тренировки. Исследование лечения младенческой афакии показывает, что детям младше 7 мес не следует имплантировать ИОЛ, имплантация рекомендуется для детей от 2 лет и старше, так как в раннем детстве имеется более высокий риск возникновения интраоперационных и послеоперационных осложнений [16].

Риск применения хирургических методов коррекции афакии у детей до 3 лет достаточно высок ввиду высокой скорости фибропластических процессов. Предстоящий рост глаза осложняет проблему расчета силы ИОЛ, только после 3-летнего возраста диаметр хрусталика и роговицы, рефракция и величина ПЗО приближаются к таковым у взрослых.

Интраокулярная коррекция афакии целесообразна у детей старше 3-летнего возраста. Основными условиями для этой коррекции являются уровень центрального зрения, сохранность анатомо-функционального состояния переднего отрезка глаза, обеспечивающая условия для имплантации ИОЛ. В литературе также имеются исследования, показывающие, что проведение операции в более расширенном варианте с задним капсулорексисом и передней витрэктомией снижают вероятность помутнения в проекции зрительной оси, а, соответственно, и повторного хирургического вмешательства [4, 7, 9, 14].

Реабилитация

Эффективность лечения врожденной катаракты определяется ранним хирургическим вмешательством, лечением амблиопии и своевременным выявлением осложнений. Задачами диспансерного наблюдения детей с афакией или артифакией являются систематический контроль за клинико-функциональным состоянием глаза, проведение курсов плеоптического и ортоптического лечения.

Депривационная и рефракционная амблиопии являются основными причинами низкого функционального результата и несоответствия оптических и анатомических результатов операции вследствие проведения хирургического лечения в поздние сроки, отсутствия оптимальной коррекции афакии, наличия сопутствующей патологии глаза, послеоперационных осложнений.

Плеоптическое лечение следует начинать в наиболее ранние сроки после операции. При неосложненном течении послеоперационного периода оно может быть начато на 8—9-е сутки после операции, должно быть интенсивным и длительным.

Только при активной совместной работе офтальмолога и родителей достигаются максимально возможные результаты в лечении и реабилитации детей с врожденной катарактой.

Таким образом, поиск оптимальной тактики хирургии врожденных катаракт и выбор оптимального способа коррекции афакии представляются актуальной задачей в хирургии врожденных катаракт у детей.

Регулярные комплексные послеоперационные мероприятия, командное взаимодействие ребенка, родителей и офтальмологов являются основными условиями формирования высокой остроты зрения и повышения качества жизни пациентов.

Контактная информация:

Яроцевич Анна Ромуальдовна — аспирант кафедры офтальмологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 265-35-52.

Участие авторов:

Концепция дизайна исследования: В. Л. К., А. Р. Я.
Сбор и обработка материала: А. Р. Я.
Статистическая обработка материала: А. Р. Я.
Написание текста: В. Л. К., А. Р. Я.
Редактирование текста: В. Л. К., А. Р. Я.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Черкашина А. В. Комплексное хирургическое и функциональное лечение детей с врожденной катарактой в сочетании с роговичным астигматизмом методом имплантации торических и неторических линз: дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2017. [Cherkashina A. V. Complex surgical and functional treatment of children with congenital cataract in combination with corneal astigmatism by the method of implantation of toric and non-toric lenses: diss. ... kand. med. nauk. Moscow; 2017. (in Russian)]
2. Круглова Т. Б., Кононов Л. Б. Особенности экстракции врожденной катаракты с имплантацией ИОЛ

у детей первого года жизни. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2008; 4: 32—6. [Kruglova T. B., Kononov L. B. Features of extraction of congenital cataract with IOL implantation in children of the first year of life. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2008; 4: 32—6. (in Russian)]

3. Круглова Т. Б., Кононов Л. Б. Проллиферативные реакции после экстракции врожденных катаракт с имплантацией ИОЛ у детей первого года жизни. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2009; 3: 8—10. [Kruglova T. B., Kononov L. B. Proliferative reactions after extraction of congenital cataracts with IOL implantation in children of the first year of life. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2009; 3: 8—10. (in Russian)]

4. Азнабаев Р. А., Бикбов М. М., Абсальямов М. Ш., Акманова А. А. Вторичная имплантация заднекамерных интраокулярных линз у детей. Уфа; 2009. 120 с. [Aznabaev R. A., Bikbov M. M., Absalyamov M. Sh., Akmanov A. A. Secondary implantation of posterior intraocular lenses in children. Ufa; 2009. 120 s. (in Russian)]

5. Акманова А. А. Коррекция афакии у детей при амблиопии, обусловленной односторонней врожденной катарактой: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.08. Уфа; 2003. 25 с. [Akmanova A. A. Correction of aphakia in children with amblyopia due to unilateral congenital cataract: avtoref. diss. kand. med. nauk: 14.00.08. Ufa; 2003. 25 s. (in Russian)]

6. Боброва Н. Ф., Романова Т. В., Думброва Н. Е., Молчанюк Н. И. «Ложная вторичная катаракта у детей» с псевдофакией после факоаспирации врожденных катаракт с первичным задним капсулорексисом и передней витректомией. *Российский офтальмологический журнал*. 2009; 1: 9—14. [Bobrova N. F., Romanova T. V., Dumbrova N. E., Molchanyuk N. I. "False secondary cataract in children" with pseudophakia after phacoaspiration of congenital cataracts with primary posterior capsulorexis and anterior vitrectomy. *Rossiyskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2009; 1: 9—14. (in Russian)]

7. Ишбердина Л. Ш., Бикбов М. М. Результаты хирургии врожденной катаракты и коррекции афакии у детей раннего возраста. *Офтальмохирургия*. 2010; 6: 13—7. [Ishberdina L. Sh., Bikbov M. M. Results of congenital cataract surgery and aphakia correction in young children. *Oftalmokhirurgiya*. 2010; 6: 13—7. (in Russian)]

8. Катаргина Л. А., Круглова Т. Б., Егиян Н. С., Трифонова О. Б. Динамика длины переднезадней оси глаза и рефракции у детей с артефакцией после ранней хирургии врожденных катаракт (предварительное сообщение). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 2: 20—4. [Katargina L. A., Kruglova T. B., Egiyan N. S., Trifonova O. B. The dynamics of the anterior-posterior axis of the eye and refraction in children with pseudophakia after early surgery of the congenital cataract (preliminary report). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2015; 2: 20—4. (in Russian)]

9. Катаргина Л. А., Круглова Т. Б., Хватова А. В. и др. Показания к первичной имплантации ИОЛ и особенности хирургической техники у детей с врожденными катарактами первого года жизни. *Вестн. Оренбургского государственного университета*. 2008; 12: 78—81. [Katargina L. A., Kruglova T. B., Khvatova A. V. i dr. Indications for primary implantation of the IOL and features of the surgical technique in children with congenital cataracts of the first year

of life. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2008; 12: 78—81. (in Russian)]

10. Круглова Т. Б., Егиян Н. С., Кононов Л. Б. Особенности хирургии врожденных катаракт с имплантацией интраокулярной линзы при врожденных аномалиях задней капсулы хрусталика. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013; 1: 12—5. [Kruglova T. B., Egiyan N. S., Kononov L. B. Peculiarities of the surgical treatment of congenital cataracts with the use of intraocular lens implantation in the patients presenting with congenital malformations of the posterior lens capsule. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2013; 1: 12—5. (in Russian)]

11. Першин К. Б., Пашинова Н. Ф., Черкашина А. В. Некоторые современные аспекты лечения катаракты у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11(2): 68—73. [Pershin K. B., Pashinova N. F., Tcherkashina A. V. Some modern aspects of cataract treatment in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11(2): 68—73. (in Russian)]

12. Bar-Sela S. M., Har-Noy N. B., Spierer A. Secondary membrane formation after cataract surgery with primary intraocular lens implantation in children. *Int. Ophthalmol*. 2014; 34(4): 767—72.

13. Gasper C., Trivedi R. H., Wilson M. E. Complications of pediatric cataract surgery. *Dev. Ophthalmol*. 2016; 57: 69—84.

14. Medsinghe A., Nischal K. Pediatric cataract: challenges and future directions. *Clin. Ophthalmol*. 2015; 9: 77—90.

15. Vasavada A. R., Praveen M. R., Tassignon M.-J. et al. Posterior capsule management in congenital cataract surgery. *J. Cataract. Refract. Surg*. 2011; 37(1): 173—93.

16. Chen J., Sun P., Wei Y., Kang X. Evaluation of eye-related parameters and adverse events of rigid gas permeable contact lens and spectacles correction in infants with monocular aphakia after congenital cataract surgery: a retrospective clinical study. *BMC Ophthalmol*. 2019; 19: 81.

17. Baradaran-Rafii A., Shirzadeh E., Eslani M., Akbari M. Optical correction of aphakia in children. *J. Ophthalmic. Vis. Res*. 2014; 9(1): 71—82.

18. Infant Aphakia Treatment Study Group; Lambert S. R. L. M., Hartmann E. E., DuBois L. et al. Comparison of contact lens and intraocular lens correction of monocular aphakia. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(6): 676—82.

Поступила 19.05.2020.

Принята к печати 18.06.2020.

Адрес редакции:

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

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.08.2020. Тираж 1325 экз. Заказ
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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