



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№10/2013

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



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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

Редакционная коллегия:

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

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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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



Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ГАЕВСКИЙ И. В.
ГОДОВАЛЬНИКОВ Г. В.
ДЕЙКАЛО В. П.
ДЕМИДЧИК Ю. Е.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
КРАПИВИНА С. В.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.

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

Дорогие коллеги!

Вопрос о соотношении структуры и функции в развитии болезни остается предметом острых дискуссий. Эта проблема поднималась в журнале «Здравоохранение» (№ 9, 2011). Правильное понимание соотношения структуры и функции принципиально важно не только для медицинской науки, но и для практического здравоохранения. «Неверная теория может привести к губельной для больного практике» (В. Х. Василенко). Однако именно здесь до настоящего времени нет ясности, хотя уже в середине прошлого века известные отечественные ученые-медики рассматривали структурные и функциональные нарушения в единстве. «Точка зрения о чисто функциональных изменениях, как еще не сопровождающихся морфологическими, не имеет под собой реальной почвы и означает только попытку сохранить старое, уже отжившее представление о возможности существования функциональных нарушений без структурных изменений» (Д. С. Саркисов).

Вместе с тем понятие «функциональное расстройство» прочно укоренилось в клинической практике. В связи с этим совершенно необъяснимы такие диагнозы как «функциональный мегаколон», «нервная анорексия», «вегетативная дистония», «синдром раздраженной кишки» и другие, которые относят к функциональным заболеваниям. Они не имеют морфологической основы, а являются скорее совокупностью симптомов, присущих самым разным болезням: от онкологических до психических. Понятие «функциональное расстройство» не дает представления об этиологии болезни, уводит от точного диагноза и правильного лечения. Такой подход противоречит принципам отечественной медицины, для которой были и остаются обязательными поиски причины заболевания. Именно благодаря этиологическому направлению в медицине человечество избавилось от таких смертельных недугов, как оспа, чума, редкими стали вспышки тифа, холеры, полиомиелита. В то же время появились новые болезни, широкое распространение получил патоморфоз, и врач, не склонный отягощать себя размышлениями, видя сложный симптомокомплекс у пациента, ставит диагноз функционального расстройства.

Возникновение проблемы о первичном и вторичном во взаимоотношении структуры и функции объясняется методическими особенностями познания биологических процессов. На протяжении всей истории естествознания единый процесс жизнедеятельности изучался расчлененно. Морфологи изучали структуру живых организмов, клиницисты и физиологи — их функции. Результатом такого подхода и явилась проблема о будто бы противоречивых отношениях между структурой и функцией. Однако если при изучении какого-либо биологического процесса и наблюдается отставание морфологических изменений от функциональных, большая изменчивость последних, это означает только то, что пока еще мы обладаем меньшими возможностями в отношении познания структурных изменений, нежели функциональных.

Проблема соотношения структуры и функции в медицине получила окончательное разрешение благодаря достижениям электронной микроскопии, иммунноморфологии и молекулярной биологии. Теперь уже не только на основе философских законов, но и в свете современных морфологических исследований становится очевидной ошибочность представлений о примате функциональных изменений и вторичности структурных. Структурные изменения могут быть лишь на субклеточном молекулярном уровне, что, однако, не означает их отсутствия. Даже если при самом подробном обследовании больного морфологический субстрат заболевания найти не удастся, нельзя останавливаться на диагнозе функционального расстройства. Таким образом, можно формировать контингент пациентов с запущенными стадиями болезней.

В результате длительной эволюции медицина пришла к пониманию необходимости выяснения причины болезни с целью правильного лечения путем воздействия на повреждающий фактор и поврежденный орган. Диагноз функционального заболевания отбрасывает назад в эпоху, когда исследования на тонком биохимическом и гистологическом уровне были недоступны. Структура и функция не могут существовать одна без другой, представляя собой два слитых воедино процесса жизнедеятельности. Для правильной диагностики болезней наряду с выявлением нарушения функции обязательным является обнаружение и места поражения, что требует совместных усилий клиницистов и морфологов.

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

Мицура В. М., Жаворонок С. В., Воропаев Е. В., Осипкина О. В., Терешков Д. В. Значение полиморфизма гена интерлейкина-28В у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С 4

Лекции и обзоры

Улащик В. С. Панорама направлений использования магнитных полей в онкологии 9

Синапальников А. И., Клячкина И. Л. Кашель: дифференциальная диагностика и дифференцированное лечение 18

Лемешев А. Ф. Логические ошибки в работе врача 29

Арабей А. А., Петрова Д. Ю., Зафранская М. М. Нейрогенный потенциал мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека 35

Дискуссии

Загорский С. Э., Синевиц Е. А., Мельнов С. Б. Элементный состав волос у детей с рефлюкс-эзофагитом 41

Обмен опытом

Барабанова Э. В., Капачевич С. В. Клиника, диагностика и лечение спонтанной диссекции позвоночных артерий 47

Саливончик Д. П., Доценко Э. А. Гипербарическая оксигенация при острой коронарной патологии 55

Кубарко А. И., Кубарко Н. П., Кубарко Ю. А. Контрастно-цветовая чувствительность здоровых и больных глаз у пациентов с острым и перенесенным демиелинизирующим оптическим невритом 60

Подготовка кадров

Кузнецов Г. П. Рациональный путь формирования врачебного (клинического) мышления. Опыт преподавания внутренних болезней на терапевтических кафедрах (III, IV, V курсы) лечебного факультета 66

В помощь практическому врачу

Беляева Л. М., Микульчик Н. В. Индукторы интерферонов в профилактике и комплексном лечении острых респираторных инфекций у детей ... 71

Случаи из практики

Романова О. Н., Мигаль Н. В., Артюшкевич Л. В., Баровская Ю. А., Столярова Е. А., Минаковская Н. В., Марейко Ю. Е., Гущина Л. М., Алексейчик А. В., Пролесковская И. В., Коломиец Н. Д. Токсоплазмоз как причина смерти пациента с анемией Даймонда—Блекфена после аллогенной трансплантации костного мозга 75

Clinical Medicine

Mitsura V. M., Zhavoronok S. V., Voropayev E. V., Osipkina O. V., Tereshkov D. V. Importance of interleukin 28B gene polymorphism in patients with chronic viral hepatitis C

Lectures and Reviews

Ulashchik V. S. Prospect of magnet fields application in oncology

Sinopalnikov A. I., Klyachkina I. L. Cough: differential diagnosis and differential management

Lemeshev A. F. Logical mistakes in doctor's practice

Arabey A. A., Petrova D. Y., Zafranskaya M. M. Neurogenic potential of human adipose tissue-derived multipotent mesenchymal stem cells

Discussions

Zagorsky S. E., Sinevich E. A., Melnov S. B. Childish hair elemental composition under reflux-esophagitis

Sharing Experience

Barabanova E. V., Kapatsevich S. V. Clinical symptoms, diagnostic tools and management of spontaneous vertebral artery dissection

Salivonchik D. P., Dotsenko E. A. Hyperbaric oxygenation therapy in acute coronary heart disease

Kubarko A. I., Kubarko N. P., Kubarko J. A. Contrast-color sensitivity of healthy and diseased eyes of patients with acute or previous demyelinating optic neuritis

Personnel Training

Kuznetsov G. P. Rational way for medical (clinical) thinking formation. Experience of internal diseases teaching at therapeutic chairs (III, IV, V courses) of general medicine department

Help to Practitioner

Belyaeva L. M., Mikulchik N. V. Inducers of interferon in prevention and complex treatment of childish acute respiratory infections

Case Reports

Romanova O. N., Migal N. V., Artyushkevich L. V., Barovskaya Yu. A., Stolyarova E. A., Minakovskaya N. V., Mareiko Yu. E., Gushchina L. M., Alekseychik A. V., Proleskovskaya I. V., Kolomiets N. D. Toxoplasmosis as cause of death of patient diagnosed Diamond—Blackfan syndrome after bone marrow allogenic transplantation



В. М. МИЦУРА, С. В. ЖАВОРОНОК, Е. В. ВОРОПАЕВ,
О. В. ОСИПКИНА, Д. В. ТЕРЕШКОВ

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет, Гомельская областная инфекционная клиническая больница

Цель. Определить частоту встречаемости и клиническое значение полиморфизмов гена интерлейкина-28В (IL28В) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материал и методы. Обследовано 106 пациентов с ХГС (67% — мужчины; 16% — в стадии цирроза печени; 63% — с 1-м генотипом вируса) в инфекционном стационаре. Лечение препаратами интерферона (IFN) и рибавирина (RBV) получали 72 пациента. Методом полимеразной цепной реакции определяли единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена IL28В 39743165T>G (rs8099917) и SNP 39738787C>T (rs12979860).

Результаты. «Благоприятные» аллельные варианты SNP гена IL28В у пациентов с ХГС встречались реже, чем в популяции Европейского региона. У лиц с 1-м генотипом вируса гепатита С (ВГС) чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39738787C>T ($P=0,005$), чем у пациентов с иными генотипами вируса. Выявлены более высокие значения АЛТ ($P=0,016$) у лиц с генотипом СС 39738787C>T по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ. Ответ на терапию IFN/RBV был выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов ТТ (SNP 39743165T>G) и СС (SNP 39738787C>T), при вариантах GG и ТТ соответственно ни один из обследованных с 1-м генотипом ВГС на терапию не ответил.

Заключение. Обследование на SNP 39738787C>T гена IL28В перед началом терапии IFN/RBV можно рекомендовать всем пациентам с 1-м генотипом ВГС в качестве прогностического фактора ответа на лечение.

Ключевые слова: полиморфизм гена IL28В, хронический гепатит С, интерферонотерапия.

В мире около 130—170 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). Распространенность ВГС в мировой популяции составляет примерно 2,2—3,0%. Хронизация инфекции отмечается у большинства инфицированных лиц, лишь у 10—20% пациентов происходит самостоятельная элиминация вируса. Хронический гепа-

тит С (ХГС) характеризуется прогрессированием фиброза печени и в 20—30% случаев приводит к циррозу печени, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 4% [1, 2].

Стандартом медицинской помощи пациентам с ХГС в большинстве развитых стран является комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α (ИФН- α) и рибавирином (PegIFN/RBV) [3—5]. Критерием эффективности лечения считается достижение стойкого вирусологического ответа (СВО), который определяется как отрицательный результат при исследовании РНК вируса методом ПЦР через 6 мес после завершения лечения. Ведущим предиктором эффективности лечения является генотип вируса. Эффективность лечения в настоящее время составляет 54—56%: 40—50% — среди пациентов с 1-м генотипом ВГС и 70—80% — среди пациентов со 2-м и 3-м генотипами ВГС [3, 4]. Предпринимаются попытки индивидуализировать продолжительность лечения, основываясь на генотипе вируса и вирусологическом ответе в процессе терапии. Особое внимание уделяется прогнозированию результатов лечения у пациентов с 1-м генотипом ВГС, поскольку они хуже отвечают на лечение PegIFN/RBV [3, 5].

При ХГС прогрессирование заболевания связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями макроорганизма. Исследования показали, что определенное влияние на развитие фиброза, результат лечения и его побочные эффекты, а также возможность самостоятельного выздоровления при заражении ВГС оказывают генетические факторы [6]. Фармакогенетика — наука на стыке медицинской генетики и клинической фармакологии, изучающая значение наследственности в реакции организма на медикаменты. С позиций фармакогенетики, восприимчивость пациентов с ХГС к интерферонотерапии зависит от экспрессии в ткани печени стимулированных интерфероном генов, которые в результате и оказывают противовирусный эффект на ВГС [7, 8].

В последнее время активно изучается полиморфизм гена интерлейкина-28В (IL28В). Он является представителем ИФН- λ , или интерферонов 3-го типа, обладающих сильным противовирусным действием в отношении ВГС. Отмечено, что единичные нуклеотидные замены (SNP) в гене

IL28B значительно коррелируют с ответом на лечение пациентов препаратами PegIFN/RBV [9—13]. Более высокую прогностическую ценность для пациентов с 1-м генотипом ВГС имеют следующие SNP: 39743165T>G (*rs8099917*) [9, 11] и 39738787C>T (*rs12979860*) [10, 13] гена IL28B (классификация NCBI). Аллель С в *rs12979860* ассоциируется с повышенной вирусной нагрузкой, со спонтанным клиренсом ВГС и с вирусологическим ответом во время лечения [10—14]. С.-У. Lin и соавт. показали, что *rs12979860* из 10 изученных SNP гена IL28B — самый сильный предиктор для вирусологического ответа у пациентов с ХГС с 1-м генотипом ВГС при лечении PegIFN/RBV, аллель С *rs12979860* является предиктором быстрого снижения вирусной нагрузки и достижения вирусологического ответа после 4 нед лечения [14, 15]. Другим наиболее часто изучаемым вариантом полиморфизма является *rs8099917*, также отражающий СВО у пациентов с 1-м генотипом ВГС [9, 11, 13]. Окончательно тип SNP, наиболее влияющий на СВО, еще не определен.

Современные возможности лабораторной диагностики позволяют определять SNP различных генов, в том числе и IL28B, поэтому врач может заранее оценить вероятность ответа на терапию, а значит, взвесить риск и пользу лечения конкретного пациента. На основе этих SNP разрабатываются подходы к персонализированной терапии [16].

В 2011 г. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) признала, что определение полиморфизмов гена IL28B может помочь в оценке вероятности ответа пациента с 1-м генотипом ВГС на терапию PegIFN/RBV, однако оно не должно быть использовано для отказа от лечения пациентов с выраженным фиброзом. Полиморфизмы гена IL28B могут в меньшей степени помочь спрогнозировать ответ на лечение у пациентов с инфекцией, вызванной ВГС 2-го и 3-го генотипов [5]. По мнению N. H. Afdhal и соавт., хотя генотипирование IL28B является очень хорошим предиктором СВО у пациентов с ВГС с 1-м генотипом, его способность к прогнозированию у каждого отдельного пациента не является абсолютной. Поэтому генотипирование IL28B не должно быть единственным фактором при выборе стратегии и продолжительности лечения [8].

В настоящее время продолжают активно изучать влияние различных SNPs гена IL28B на исход лечения пациентов с ХГС. Предполага-

ют, что генотипирование *rs12979860* и *rs8099917* перед началом противовирусного лечения позволит выбрать оптимальную продолжительность лечения у пациентов с 1-м генотипом ВГС. Роль данных полиморфизмов в прогрессировании заболевания также нуждается в изучении.

Цель настоящей работы — определение частоты встречаемости и клинического значения полиморфизмов гена интерлейкина-28В у пациентов с ХГС.

Материал и методы

Обследовали 106 пациентов с ХГС, госпитализированных в отделение хронических гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Среди них — 71 (67%) мужчина и 35 (33%) женщин 16—75 лет (средний возраст составил 41,7±1,1 года). У 17 (16%) пациентов имелись признаки цирроза печени. Генотип вируса определялся у 93 пациентов, у 63,4% из них — 1-й. Противовирусную терапию получали 72 пациента с ХГС: 51 — с использованием стандартного интерферона (IFN) и RBV, 21 — PegIFN/RBV. Некоторые пациенты на момент проведения исследования продолжали лечение, поэтому эффект терапии оценен у 62 обследованных.

Для выявления SNP 39743165T>G (*rs8099917*) и SNP 39738787C>T (*rs12979860*) гена IL28B (классификация NCBI) применяли метод ПЦР-ПДФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Материалом для исследований служили ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови с использованием коммерческих реагентов для выделения ДНК из клинического материала «Цитолизин» фирмы «АмплиСенс» (Россия). Используемые праймеры синтезировала фирма «Primetech» (Беларусь). Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа применяли реагенты фирмы «ThermoScientific» (Литва). Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза, достоверность полученных данных подтверждена с помощью мелтинга (плавление) рестрикционных фрагментов.

Для сравнения частоты выбранных вариантов полиморфизма гена IL28B с популяцией Европейского региона брали частоты полиморфизмов из базы данных GenBank NCBI.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы

STATISTICA 6.0. Использовали непараметрические критерии: Манна—Уитни — для сравнения в независимых группах, χ^2 , или точный критерий Фишера, — для сравнения частот в квадратах 2×2 . Для описания данных применяли медиану (Me) и интерквартильный размах [25—75%]. Статистически значимой считали 95% вероятность различий ($P < 0,05$). Для расчета 95% доверительного интервала (95% ДИ) в оценке долей использовали откорректированный метод Вальда.

Результаты и обсуждение

У 106 пациентов определили частоту встречаемости SNP 39743165T>G гена IL28B. Генотип ТТ выявлен у 56 (52,8%) пациентов, TG — у 41 (38,7%), GG — у 9 (8,5%). Для сравнения частоты носительства мутантного аллеля G с данными литературы проанализировали базу данных GenBank, в результате чего было найдено исследование 226 лиц, проведенное в Европейском регионе [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=8099917]. Генотип ТТ выявлен у 72,6% пациентов, TG — у 24,8%, GG — у 2,7% (табл. 1).

Частота носительства мутантного аллеля G составила 27,8%, в популяции HarMap-CEU ss44192664 — 15% ($\chi^2=15,3$, $P=0,0001$). Это можно объяснить спецификой эксперимента: в настоящем исследовании обследовали пациентов с хроническими формами ВГС, в то время как аллель G чаще встречается у пациентов с хронизацией инфекции по сравнению с реконвалесцентами [9, 10].

Анализ SNP 39738787C>T [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/-snp_ref.cgi?rs=12979860] проводили у 104 пациентов (в 2 образцах наблюдали ингибирование ПЦР). Генотип СС выявлен у 38 (36,5%) пациентов, СТ — у 48 (46,2%), ТТ — у 18 (17,3%). Поскольку в GenBank мы не нашли информацию о частоте генотипов в европейской популяции, то в качестве группы сравнения взяли группу обследованных европейцев (642 человека) из исследования зарубежных авторов [14]. В группе сравнения генотип СС выявлен в 52,4% случаев, СТ — в 39,7%, ТТ — у 7,9% пациентов (табл. 2).

Частота встречаемости аллеля С, который ассоциируется с более частым спонтанным клиренсом ВГС (самопроизвольное выздоровление от инфекции), в общей популяции России составляет 61,4—64,1% [14], в группе сравнения из Европы — 72,3%. В нашем исследовании у пациентов с ХГС она составила 59,6% (значимо ниже по сравнению с группой контроля; $\chi^2=13,8$; $P=0,0002$).

Сравнивали результаты исследования частот SNP 39743165T>G и 39738787C>T. Совпадение «благоприятных» генотипов ТТ и СС отмечалось соответственно у 37 (35,6%) пациентов, гетерозиготных вариантов TG и СТ — у 34 (32,7%), мутантных вариантов GG и ТТ — у 8 (7,7%). У 13 (12,5%) обследованных «благоприятный» генотип ТТ (SNP 39743165T>G) сочетался с генотипом СТ (SNP 39738787C>T). «Неблагоприятный» генотип (SNP 39738787C>T) ТТ у 6 (5,8%) пациентов сочетался с генотипом (SNP 39743165T>G) TG и у 4 (3,9%) — с генотипом ТТ.

Таблица 1

Частота встречаемости (%) генотипов и аллелей по SNP 39743165T>G гена IL28B у обследованных пациентов и в контрольной группе из базы данных GenBank

Группа	Частота генотипов (95% ДИ)			Частота аллелей (95% ДИ)	
	ТТ	TG	GG	T	G
Пациенты с ХГС (n=106)	52,8 [43,4—62,1]	38,7 [30,0—48,2]	8,5 [4,4—15,5]	72,2 [65,8—77,8]	27,8 [22,2—34,2]
HarMap-CEU ss44192664 (n=226)	72,6 [66,4—78,0]	24,8 [19,6—30,8]	2,7 [1,1—5,8]	85,0 [81,4—88,0]	15,0 [12,0—18,7]

Таблица 2

Частота встречаемости (%) генотипов и аллелей по SNP 39738787C>T гена IL28B у обследованных пациентов и в группе сравнения

Группа	Частота генотипов (95% ДИ)			Частота аллелей (95% ДИ)	
	СС	СТ	ТТ	C	T
Пациенты с ХГС (n=104)	36,5 [27,9—46,1]	46,2 [36,9—55,7]	17,3 [11,2—25,8]	59,6 [52,8—66,1]	40,4 [34,0—47,2]
Группа сравнения (n=642) [14]	52,4 [48,5—56,2]	39,7 [36,0—43,6]	7,9 [6,1—10,3]	72,3 [69,7—74,6]	27,7 [25,4—30,2]

У 93 пациентов с различными вариантами гена IL28B вне зависимости от назначенной терапии и ее эффективности проанализировали генотипы вируса ВГС (1-й или не 1-й). Отмечено, что у лиц с различными генотипами вируса частота вариантов SNP гена IL28B различается, причем у пациентов с 1-м генотипом ВГС несколько чаще встречаются мутантные аллели SNP 39743165T>G (57,6% и 38,2% соответственно; $\chi^2=3,24$; $P=0,07$) и значимо чаще — SNP 39738787C>T (75,9% и 30,8% соответственно; $\chi^2=7,84$; $P=0,005$).

Сравнивали различные варианты SNP в 2 группах: с прогрессированием ХГС (развитие выраженного фиброза или цирроза) — 22 пациента и отсутствием прогрессирования (при наблюдении более 10 лет прогрессии фиброза не отмечено) — 22 пациента. Частота встречаемости генотипа SNP 39743165T>G и таковая SNP 39738787C>T не различалась ($\chi^2=0,37$, $P=0,54$ и $\chi^2=0,05$, $P=0,83$ соответственно).

При сравнении содержания АЛТ в группах с различными генотипами (SNP 39743165T>G) с помощью метода Манна—Уитни не выявлено значимых различий ($P=0,22$). Вирусная нагрузка также не различалась ($P=0,85$). Более высокие показатели АЛТ (114 [69—180,6] МЕ/л) отмечены у пациентов с генотипом CC (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами CT и TT (69,8 [54,1—111] МЕ/л; $P=0,016$). Возможно, это свидетельствует о более эффективном иммунном ответе у лиц с генотипом CC, который сопровождается большей выраженностью синдрома цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС в этих группах значимо не различалась ($P=0,59$).

Для исследования роли вариантов SNP гена IL28B в эффективности противовирусного лечения ХГС обследовали 72 пациента, которые получали препараты IFN и RBV. Среди них 1-й генотип ВГС имели 47 (65,3%) человек, 2-й или 3-й — 25 (34,7%) пациентов. Проанализировали результаты лечения препаратами интерферона (виру-

сологический ответ в конце курса лечения или СВО) 61 пациента с ХГС, остальные продолжают лечение или досрочно прервали курс терапии. На лечение ответили 14 (31,8%) из 44 пациентов, получавших IFN и RBV, и 8 (47,1%) из 17 обследованных, получавших PegIFN/RBV. Учитывая, что частота ответа в этих двух группах различалась несущественно ($\chi^2=1,21$, $P=0,27$), для дальнейшего анализа они были объединены.

Проанализировали частоту ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B и у лиц с 1-м генотипом ВГС (табл. 3). Ответ на терапию был ниже у лиц с 1-м генотипом ВГС по сравнению с пациентами с другими генотипами ($\chi^2=19,5$; $P<0,0001$).

При сравнении частот «благоприятных» гомозиготных носительств TT и CC у ответивших и не ответивших на терапию интерфероном выявлено, что частота генотипа TT (SNP 39743165T>G) несколько выше у первых, чем у вторых — 59,1% и 43,6% соответственно ($\chi^2=1,4$; $P=0,24$). Частота встречаемости CC (SNP 39738787C>T) у ответивших значительно выше, чем у неответивших — 50,0% и 21,9% соответственно ($\chi^2=9,3$; $P=0,002$). Ответ на лечение при наличии «неблагоприятных» гомозиготных вариантов GG (SNP 39743165T>G) или TT (SNP 39738787C>T) выявлен у лиц со 2-м или 3-м генотипом ВГС. Ни у одного из пациентов с 1-м генотипом ВГС ответа на терапию не было.

Рассчитывали отношение шансов (OR, 95% ДИ) ответа на терапию у пациентов с «благоприятным» генотипом TT (SNP 39743165T>G) по сравнению с носителями генотипов TG или GG — 1,9 [0,7—5,4]. Для генотипа CC (SNP 39738787C>T) по сравнению с генотипами CT или TT, OR составило 4,6 [1,4—14,7]. Это доказывает более высокую прогностическую ценность определения SNP 39738787C>T по сравнению с SNP 39743165T>G.

Таблица 3

Частота встречаемости (%) ответа на противовирусное лечение у пациентов с ХГС с различными аллельными вариантами гена IL28B

SNP генов IL28B	Вариант генотипов	Ответ (95% ДИ)	
		Все пациенты	Пациенты с 1-м генотипом ВГС
IL28B 39743165T>G (n=61)	TT	43,3 [27,4—60,8]	29,4 [13,0—53,4]
	TG	32,0 [17,1—51,7]	10,5 [1,7—32,6]
	GG	16,7 [1,1—58,2]	0 [0—48,9]
IL28B 39738787C>T (n=61)	CC	61,1 [38,5—79,8]	50,0 [21,5—78,5]
	CT	26,7 [14,0—44,7]	13,0 [3,7—33,0]
	TT	23,1 [7,5—50,9]	0 [0—32,1]

У лиц с генотипом СС (SNP 39738787C>T), получающих «стандартные» интерфероны, эффективность интерферонотерапии составила 56,3%, что выше, чем у обследованных с иными аллельными вариантами — 17,9% (OR 5,9 [1,5—23,6]).

Выводы

1. Частота выявления носительства мутантных аллелей G (SNP 39743165T>G) и T (SNP 39738787C>T) среди пациентов с хроническим вирусом гепатита С в Гомельском регионе выше, чем в Европейской популяции. Это подтверждает роль «благоприятных» аллелей в элиминации вируса при острой инфекции.

2. У пациентов с 1-м генотипом ВГС чаще встречаются мутантные аллели в SNP 39738787C>T ($P=0,005$). Эти факторы являются взаимно отягощающими и уменьшают вероятность ответа на терапию у данных пациентов.

3. Повышенные значения АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом С чаще соответствовали варианту СС SNP 39738787C>T по сравнению с вариантами СТ и ТТ, что может свидетельствовать о большей активности иммунного цитолиза. Вирусная нагрузка ВГС в этих группах значимо не различалась. Связь полиморфизма гена IL28B с прогрессированием заболевания не выявлена.

4. Ответ на терапию ИФН- α и рибавирином выше при наличии у пациентов «благоприятных» вариантов ТТ (SNP 39743165T>G) и СС (SNP 39738787C>T), при гомозиготном носительстве «неблагоприятных» вариантов GG (SNP 39743165T>G) и ТТ (SNP 39738787C>T) ни один из обследованных с 1-м генотипом ВГС на терапию не ответил. Определение SNP 39738787C>T имеет более высокую прогностическую ценность по сравнению с определением SNP 39743165T>G.

5. Обследование на SNP 39738787C>T гена IL28B можно рекомендовать перед началом противовирусного лечения всем пациентам с 1-м генотипом ВГС в качестве прогностического фактора ответа на лечение. При «благоприятных» аллельных вариантах можно ожидать высокую эффективность лечения не только пегилированными, но и «стандартными» интерферонами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lavanchy D. // *Liver Int.*— 2009.— Vol. 29.— P. 74—81.
2. Seeff L. B. // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. s35—s46.
3. Ghany M. G., Nelson D. R., Strader D. B., et al. // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49.— P. 1335—1374.
4. McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 580—593.

5. EASL Clinical Practice Guidelines // *J. Hepatol.*— 2011.— Vol. 55.— P. 245—264.

6. Rau M., Baur K., Geier A. // *Viruses.*— 2012.— Vol. 4.— P. 3281—3302.

7. Clark P. J., Thompson A. J., McHutchison J. G. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 106.— P. 38—45.

8. Afdhal N. H., McHutchison J. G., Zeuzem S., et al. // *Hepatology.*— 2011.— Vol. 53.— P. 336—345.

9. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., et al. // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 1338—1345.

10. Ge D., Fellay J., Thompson A. J., et al. // *Nature.*— 2009.— Vol. 461.— P. 399—401.

11. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., et al. // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1105—1109.

12. Thompson A. J., Muir A. J., Sulkowski M. S., et al. // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 139.— P. 120—129.

13. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M., et al. // *Hepatology.*— 2010.— Vol. 52.— P. 1216—1224.

14. Thomas D. L., Thio C. L., Martin M. P., et al. // *Nature.*— 2009.— Vol. 461.— P. 798—801.

15. Lin C.-Y., Chen J.-Y., Lin T.-N., et al. // *PLoS ONE.*— 2011.— Vol. 6.— P. e18322.

16. Slev P. // *Ann. Clin. Lab. Sci.*— 2012.— Vol. 42, № 4.— P. 363—369.

17. Мицура В. М., Воропаев Е. В., Осипкина О. В., Жаворонок С. В. // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.*— 2012.— № 2 (02).— С. 86—97.

Поступила 13.06.13.

IMPORTANCE OF INTERLEUKIN 28B GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

V. M. Mitsura, S. V. Zhavoronok, E. V. Voropayev, O. V. Osipkina, D. V. Tereshkov

Objective. To determine the occurrence and clinical significance of interleukin-28B (IL28B) gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis C (CHC) was the aim of the study.

Materials and methods. The study involved 106 patients with CHC (men 67%, including 16% of persons in cirrhosis stage, 63% of patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1). Seventy two patients received interferon (IFN) and ribavirin (RBV) treatment. Single nucleotide polymorphisms (SNP) of gene IL28B 39743165T>G (rs8099917) and SNP 39738787C>T (rs12979860) were determined by the polymerase chain reaction.

Results. «Favorable» SNP allelic variants of IL28B gene in patients with CHC were less common than in the population of the European region. In patients with HCV genotype 1 mutant alleles in SNP 39738787C>T were more common than in patients with other HCV genotypes ($p = 0.005$). Higher ALT levels ($p = 0.016$) in patients with CC genotype 39738787C>T genotypes vs. CT and TT were revealed. Response to IFN/RBV therapy was better in patients having «favorable» genotypes TT (SNP 39743165T>G) and CC (SNP 39738787C>T). None of the patients with HCV genotype 1 who had GG and TT variants had responded to the therapy.

Conclusion. Testing for SNP 39738787C>T of IL28B gene before starting the IFN/RBV therapy may be recommended for all patients having HCV genotype 1 as a predictor of treatment response.

Key words: IL28B gene polymorphism, chronic hepatitis C, interferon therapy.

Адрес для корреспонденции:

Мицура Виктор Михайлович.
Гомельский государственный медицинский университет.
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-232) 51-67-28.



В. С. УЛАЩИК

ПАНОРАМА НАПРАВЛЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ В ОНКОЛОГИИ

Институт физиологии НАН Беларуси

Дан краткий обзор основных, в том числе и собственных, научных исследований, касающихся использования магнитных полей в экспериментальной и клинической онкологии. Рассмотрены четыре направления их применения при терапии злокачественных опухолей. Показана способность магнитных полей при определенных условиях повышать эффективность традиционного противоопухолевого лечения. Подчеркнута необходимость продолжения рандомизированных исследований в области магнитотерапии опухолей.

Ключевые слова: магнитные поля, онкология, противоопухолевое действие.

Злокачественные опухоли, несмотря на достигнутые успехи в их лечении, остаются проблемой XXI века. В этой связи поиск новых и повышение эффективности известных методов и средств лечения и реабилитации онкологических больных относятся к числу актуальных задач современной медицины. Наряду со стандартными методами (хирургия, лучевая терапия и химиотерапия) все большее распространение в онкологии получают (чаще как дополнительные и вспомогательные) такие методы, как гипергликемия, гипертермия, радиочастотная и ультразвуковая абляция, химиоземблизация, иммунотерапия, фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами различных групп и др. [2, 17, 31, 35, 38, 44, 61]. В последнее время большое внимание уделяется физическим методам, которые при комбинированном применении с химиолучевым лечением способны улучшить результаты терапии и качество жизни пациентов с онкопатологией [10, 11, 28, 30, 37, 39]. Одним из таких методов является магнитотерапия, которая в различных вариантах и технологиях уже находит применение или активно апробируется в качестве составляющей комплексной терапии опухолевых процессов [4, 9—11, 32]. В настоящей статье кратко представлены возможные направления, по которым маг-

нитные поля с различными физическими характеристиками используются в клинической или всесторонне изучаются в экспериментальной онкологии. Это тем более необходимо, поскольку имеющиеся данные о влиянии магнитных полей на опухолевый процесс весьма противоречивы. Наибольшее внимание, разумеется, уделяется тем методам и технологиям, к развитию которых имеет отношение автор статьи, а материал излагается в соответствии с развиваемыми им научными направлениями.

Традиционные технологии использования магнитных полей

Попытки использовать магнитные поля для лечения и реабилитации больных с онкологическими заболеваниями предпринимались давно, начиная с 1937 г. [63]. Самый большой опыт накоплен в изучении действия постоянных и переменных магнитных полей на рост и развитие опухолей, который обобщен в обзорах К. П. Балицкого и В. П. Гринчишина, Ю. Л. Рыбакова и Т. И. Грушиной [4, 10, 32]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что с помощью названных магнитных полей можно не только активно воздействовать на опухолевый процесс путем повышения общей и иммунной резистентности организма, но и тормозить рост опухоли. Л. Х. Гаркави и соавт. установили, что механизм действия постоянных и переменных магнитных полей состоит, прежде всего, в развитии общих неспецифических реакций, которые зависят от параметров и режимов применения этих физических факторов. Если магнитное поле вызывает реакцию активации, то противоопухолевый эффект комбинированного лечения заметно усиливается, а если — реакцию тренировки, то противоопухолевый эффект снижается. Когда воздействие магнитным полем приводит к стрессовой ситуации, происходит стимуляция роста опухоли, а повреждающее действие химиотерапии и облучения усугубляется [7, 8]. По их мнению, механизмом противоопухолевого эффекта магнитных полей являлось не прямое повреждающее действие на опухоль, а опосредованное влияние через гипоталамо-гипофизарную и иммунную системы. Другие авторы признают, что наряду с опо-

средованным действием через нейроэндокринную систему магнитные поля могут оказывать непосредственное влияние на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Воздействуя на процессы обмена и синтеза в опухолевых клетках, изменяя их дыхание и деление, они могут вызывать непосредственные цитонекротические изменения [4, 32—34]. Вне сомнения, вопрос о механизмах противоопухолевого действия слабых магнитных полей еще требует выяснения.

Окончательно не определены и оптимальные параметры магнитных полей, обеспечивающие достоверное противоопухолевое действие, поскольку большинство исследований выполнялось при одних каких-либо дозиметрических значениях физического фактора. В исследованиях, выполненных под руководством автора статьи, было доказано дозозависимое тормозящее влияние импульсного магнитного поля на рост карциномы Эрлиха. Согласно полученным данным, наибольшее торможение роста опухоли наблюдалось при следующих параметрах физического фактора: индукция — 50 мТл; частота — 100 Гц; продолжительность воздействия — 10 мин [21].

В ряде работ подчеркивается перспективность использования в онкологии комбинированного действия слабых постоянного и низкочастотного переменного магнитных полей [32]. При этом указывается на связь воздействия с молекулярными процессами, непосредственно влияющими на функционирование геномного аппарата раковой клетки [27].

Теоретическое обобщение противоопухолевого действия постоянных и переменных магнитных полей в настоящее время отсутствует, так как наблюдаемые эффекты получены при различных параметрах магнитных полей и на различных экспериментальных системах. В то же время есть основания считать, что с помощью этих магнитных полей можно не только тормозить рост опухоли, но и повышать эффективность химиолучевой терапии.

Большое внимание уделяется исследованию эффективности использования в онкологии вращающегося магнитного поля (ВМП). Результаты клинического применения этого физического фактора были обобщены в материалах научно-практической конференции «Низкоэнергетическая магнитотерапия: опыт клинического применения и перспективы развития» [25]. Поло-

жительные результаты применения метода отмечались не только на основании клинических, но и морфологических данных. Так, Н. Г. Бахмутский и соавт. после предоперационного воздействия ВМП при раке молочной железы отметили следующее:

— вихревое магнитное поле вызывает изменения в морфологической структуре опухоли, характеризующиеся деструкцией паренхимы и активацией лимфогистиоцитарной системы стромы;

— во всех исследованных случаях определялись дистрофические изменения паренхимы опухоли различной степени выраженности, некробиотические и некротические процессы на тканевом уровне;

— в раковых клетках отмечены признаки дистрофии как цитоплазмы, так и ядра, исходом которой было либо образование гигантских опухолевых клеток со светлой цитоплазмой и уродливым гиперхромным ядром, либо пикноз, лизис, рексис ядра с последующей гибелью клетки;

— наиболее характерной формой дистрофии цитоплазмы была вакуольная и баллонная дистрофия, а со стороны ядра — конденсация хроматина по периферии ядерной оболочки, просветление ядра.

Применение ВМП в онкологии положительно оценивают и другие авторы [25, 33].

Обобщая опыт клинического применения общесистемной магнитотерапии, можно сделать следующие выводы.

- Под влиянием общесистемной магнитотерапии снижается степень выраженности ранних лучевых реакций и общетоксического синдрома при проведении химиотерапии.

- Отмечается более быстрая резорбция опухоли и повышается эффективность химиолучевого воздействия на региональные метастазы.

- Уменьшается число послеоперационных осложнений, сокращаются сроки и объемы послеоперационных лимфорей.

- Отмечается тенденция к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета.

- При лечении местнораспространенного рака молочной железы III стадии наблюдается улучшение по пятилетней выживаемости и безрецидивному течению заболевания.

- Общесистемная магнитотерапия активно воздействует на течение сопутствующих забо-

леваний, купирует болевой синдром, способствует уменьшению местных воспалительных реакций, оказывает положительное влияние на психический статус и общее состояние пациента [33].

На основании расширенных клинических испытаний сделано заключение, что общесистемная терапия ВМП является важным дополнительным неспецифическим методом лечения онкологических больных, способным улучшить результаты терапии основными методами и положительно влиять на отдаленные результаты лечения [32, 33]. Однако Ю. Л. Рыбаков и соавт. отмечали отсутствие значимого действия ВМП на опухолевые клетки *in vitro* и наличие существенной опухолевой активности в исследованиях *in vivo* [34]. В связи с этим можно сделать вывод о том, что основным результатом повреждающего действия на опухолевые клетки является не прямое влияние магнитного поля на синтез ДНК, как считали некоторые авторы, а стимулирование защитных противоопухолевых реакций организма.

Дальнейшее развитие общесистемной магнитотерапии должно быть направлено на исследование механизмов действия ВМП на организм человека и его функции; разработку технологий сочетанного применения магнитотерапии с другими методами противоопухолевой терапии; оптимизацию параметров ВМП при различных формах онкопатологии и с учетом индивидуальной реактивности организма пациента. Эти же задачи касаются применения в онкологии и других типов магнитных полей.

В последнее время в клинической медицине при лечении многих заболеваний с успехом используют высокоинтенсивное (более 1 Тл) магнитное поле [13, 41]. Проявляют вполне оправданный интерес к этому виду магнитотерапии и онкологи. Еще в 1966 г. F. Winterberg на основании математических расчетов выдвинул предположение о высокой противоопухолевой эффективности мощных магнитных полей [64].

Согласно исследованиям М. А. Каплана и соавт., при воздействии на перевивные опухоли импульсным магнитным полем с индукцией 1140 мТл и 1800 мТл в них наблюдаются деструктивные изменения, приводящие к торможению роста или полной их регрессии [15].

В Беларуси по инициативе кандидата технических наук В. Ф. Муравьева ведется изучение влияния высокоинтенсивного импульсного маг-

нитного поля на эффективность различных противоопухолевых методов и технологий. Согласно предварительным экспериментальным данным, полученным в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова под руководством профессора Ю. П. Истомина, высокоинтенсивное импульсное магнитное поле при определенных параметрах не только достоверно повышает терапевтическую эффективность химиотерапии и фотодинамической терапии, но и значительно тормозит процессы метастазирования опухолей.

Вне сомнения, эти обнадеживающие результаты указывают на перспективность использования высокоинтенсивных и других типов магнитных полей в онкологии, необходимость проведения контролируемых исследований в клинических условиях и изучения механизмов их противоопухолевого и потенцирующего (в отношении химиотерапевтических и лучевых методов) действия.

Магнитная гипертермия опухолей

Перспектива уничтожения опухолевых клеток путем локального повышения температуры (гипертермия) привела к разработке и созданию различных устройств и технологий, предназначенных для нагрева опухолей при условии сохранения окружающих здоровых тканей [2, 10, 29].

Известны следующие виды и методы гипертермии:

1. Локальная гипертермия:

а) неинвазивная (дистанционная, контактная), осуществляемая горячими источниками (вода, воздух, парафин и др.), микроволнами (433, 460, 915, 2450 МГц), радиочастотными (50—150 МГц), ультразвуковыми, световыми (лазер, инфракрасные источники) излучениями;

б) инвазивная (внутриканальная), проводимая электрическими иглами, ферромагнетиками, микроволнами, УЗ и др.;

в) внутрисполостная, осуществляемая перфузией, антеннами-тубусами, излучающими электромагнитные волны микроволнового и радиочастотного диапазона.

2. Регионарная гипертермия, вызываемая экстракорпоральной перфузией, токами ультра- и высокой частоты с широкоформатными антеннами-излучателями.

3. Общая гипертермия, создаваемая горячими источниками (ванны, водоструйные уста-

новки, скафандры, обертывание парафином, инфракрасные излучения и другие устройства), экстракорпоральной перфузией, электромагнитными волнами высокочастотного (13,56 МГц) диапазона.

4. Комбинированная и сочетанная гипертермия, когда соответственно в последовательном и сочетанном порядке используют локальную и общую гипертермию [42].

Исследование возможностей применения магнитных материалов для гипертермии датируется 1957 г., когда R. Gilchrist и соавт. подвергли магнитной обработке в переменном магнитном поле частотой 1,2 МГц образцы опухолевой ткани совместно с внедренными в нее наночастицами оксида железа размерами 20—100 нм [47]. В последующем изучались возможности использования в онкологии технологий с варьированием типов и параметров магнитных полей, типа и условий доставки в опухоль магнитных частиц [50, 51, 55, 57].

Суть метода магнитной гипертермии заключается в фокусировке магнитных наночастиц в области опухолевой ткани и последующем воздействии магнитным полем достаточной силы и определенной (до 1 МГц) частоты, сопровождающемся нагревом наночастиц. Высокая температура, вызванная нагревом магнитных частиц, приводит к разрушению опухоли при поддержании температуры выше порогового уровня (42°C) в течение 30 мин и более. В настоящее время индукционная магнитная гипертермия переходит из стадии экспериментальной терапии, продемонстрировавшей терапевтическую эффективность при лечении опухолей у животных, в клиническую [26, 29, 51, 52].

Среди различных технологий магнитной гипертермии наиболее перспективной считается магнитно-жидкостная гипертермия. Клинические испытания этого метода выявили ряд нерешенных вопросов. В их числе — поддержание в объеме опухоли строго определенной температуры (в диапазоне 45—47°C) в течение лечебной процедуры, а также мониторинг температуры. Нерешенной проблемой магнитно-жидкостной гипертермии также является отсутствие возможности автоматического регулирования температуры опухолевых тканей в процессе гипертермии. Не менее важен выбор материалов в качестве агентов гипертермии, различающихся по скорости тепловыделения и механизмам нагрева.

Б. Э. Кашевский и соавт. совместно с сотрудниками Института физиологии НАН Беларуси разрабатывают несколько иную технологию магнитной гипертермии. Обоснованный ими подход состоит в применении более крупных частиц с магнитным гистерезисом и более сильных (превосходящих коэрцитивную силу частиц) магнитных полей с гораздо меньшей частотой. Для низкочастотной ферромагнитной гипертермии предложено использовать наночастицы феррита кобальта, покрытые кремнеземом. Такие наночастицы хорошо нагреваются в магнитном поле килогерцового диапазона, не оказывают токсического действия на организм и хорошо проникают в опухоль [1, 16].

Как показали эксперименты на животных с альвеолярным раком печени (PC-1), развываемый авторами подход позволяет, во-первых, осуществлять строгий контроль количества выделяемой в процессе гипертермии тепловой энергии и, во-вторых, проводить непрерывный контроль температуры в области нагрева простыми и точными термоэлектрическими преобразователями [16]. Согласно исследованиям *in vivo*, ферромагнитная гипертермия не только вызывает дозозависимый некроз опухоли, но и потенцирует действие цитостатиков. Показана также возможность использования для магнитной гипертермии наноразмерных частиц из магнетита [24].

Представленные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о перспективности метода локальной гипертермии злокачественных опухолей с помощью высококоэрцитивных наночастиц и относительно сильных магнитных полей килогерцового диапазона.

Управление фармакодинамикой и фармакокинетикой противоопухолевых препаратов

Не только эффективность противоопухолевой фармакотерапии, но и ее осложнения во многом зависят от фармакокинетики используемых в онкологии лекарственных веществ. В ряде наших исследований, выполненных с различными лекарственными средствами, было показано, что: а) лечебные физические факторы усиливают действие лекарств и это усиление носит как аддитивный, так и потенцирующий характер; б) физиотерапевтические методы могут ослаблять действие лекарственных веществ; в) применение физических фак-

торов сопровождается усиленным поступлением лекарств, вводимых в ткани зоны воздействия, и длительным их удержанием [19, 36]. Следовательно, физические факторы вполне можно использовать для управления фармакодинамикой и фармакокинетикой лекарств, в том числе и противоопухолевых.

В силу определенных физических свойств для этих целей весьма подходящими являются магнитные поля различных параметров. Они способны влиять на распределение лекарств в организме, содействовать их поступлению в патологический очаг, потенцировать и пролонгировать действие многих лекарственных средств. Такое действие магнитных полей, вне сомнения, представляет интерес для онкологии, поскольку назначение магнитотерапии совместно с противоопухолевыми препаратами может способствовать локализации, пролонгированию и потенцированию их фармакотерапевтического действия, а возможно, и уменьшению дозировки химиотерапевтических средств, что представляется чрезвычайно важным для онкологической клиники. В ряде работ действительно показан синергизм в действии магнитных полей и цитостатических агентов [49, 54, 62].

Вышеприведенные данные, а также способность магнитных полей ускорять диффузионные процессы и повышать сосудистую и кожную проницаемость можно считать веским аргументом в пользу применения в онкологии лекарственного магнитофореза. К сожалению, эти теоретические предпосылки в отношении химиотерапевтических средств, применяемых у онкологических больных, не получили развития. Возможности метода не исследованы в эксперименте, и, естественно, он не нашел применения в онкологической практике.

В некоторых областях клинической медицины, включая онкологию, успешно используют трансдермальные терапевтические системы, в том числе и электротерапевтические, основанные на явлении электропорации. Электропорация — создание пор в бислойной мембране под действием электрического тока (поля). При электропорации в клеточной мембране возникает локальная перестройка структуры, приводящая к временному появлению сквозных водных каналов. Транспорт веществ по этим каналам количественно превышает таковой при электрофорезе и ультрафонофорезе в 4—10 раз

[43, 60]. Электропорация в различных вариантах уже нашла применение в экспериментальной и клинической онкологии [46]. Мы предполагаем, что еще большие возможности таит в себе магнитопорация. В отличие от электропорации она не требует контактного воздействия и может быть применена для терапии глубоко расположенных опухолей. Метод требует как теоретического обоснования, так и экспериментальной разработки.

Новые направления использования магнитных полей в онкологии открываются в связи с развитием нанотехнологий. В настоящее время создано довольно много эффективных противоопухолевых, в том числе таргетных, препаратов, и на первый план выходит проблема их адресной доставки с минимальным разрушением в процессе транспорта, а также минимальным взаимодействием с нормальными клетками и другими биологическими структурами. В большинстве случаев эти препараты являются гидрофобными, что также усложняет способы их целевой доставки [22]. Решение этих проблем, по-видимому, будет способствовать использованию наночастиц в качестве контейнера для лекарственных препаратов. В настоящее время в качестве наноконтейнеров применяют наночастицы пористого кремния, углеродные трубки, биodeградируемые липосомы, мицеллы и полимерные наночастицы, которые обладают наилучшими характеристиками для инкапсулирования лекарственных средств, в том числе и противоопухолевых (цисплатин, фторурацил, винкристин, карбоплатин, доксорубин, третиноин и др.). Важно, что некоторые из упомянутых наноструктур сами обладают противоопухолевой активностью [5, 53].

Лекарства, снабженные системой доставки, имеют ряд преимуществ по сравнению со свободными препаратами: а) повышается растворимость гидрофобных лекарств; б) возрастает их проникновение в клетки; в) улучшается фармакокинетика, у многих лекарств появляется способность пересекать мембранные и гематоэнцефалические барьеры [56]. Использование наносистем для транспорта лекарств позволит не только увеличить биодоступность последних, но и обеспечить пролонгированное поступление препарата в определенные органы и клетки-мишени. Существенно улучшить указанные преимущества можно с помощью применения так

называемых магнитных носителей [45, 48]. Например, показано, что 70-нанометровые кварцевые капсулы с ферромагнитными частицами внутри, имеющие векторы к клеткам опухоли, концентрируются в них и активируются при воздействии импульсного магнитного поля [59]. Известна технология включения в полости фуллереновых нанотрубок противоопухолевого лекарства и присоединение к их внутренней поверхности ферромагнитных наночастиц. Это позволяет создавать высокую концентрацию лекарства в опухоли при помощи расположенного над ней магнита, притягивающего ферромагнитные наночастицы после введения их в сосуды [65]. Отмечена более высокая эффективность крупных магнитных наночастиц и их агрегатов, используемых *in vivo* в качестве носителей противоопухолевых лекарств [58].

Высокой физиологической активностью обладают синтетические низкомолекулярные динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами. В частности, они проявляют цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеток. Локализацию ДНКЖ в опухолевых тканях можно повысить, используя для этого магнитные железосодержащие наночастицы, несущие эти комплексы, с последующим удержанием таких частиц в области опухоли посредством внешнего магнитного поля [6].

Для лечения прогрессирующих форм рака груди созданы терапевтические системы с использованием магнитных наночастиц. Они крепятся к антителам, попадая в кровеносную систему, распознают и прикрепляются к раковым клеткам. Затем с помощью магнитного поля происходит их быстрый нагрев, который убивает опухоль, не повреждая соседние ткани [37].

Ферромагнитные наночастицы, нагруженные антителами к соответствующим поверхностным антигенам раковых клеток, можно применять для очистки *in vitro* суспензии клеток костного мозга больных лейкозом от трансформированных клеток. При этом клетки, селективно связавшиеся с функционализированными ферромагнитными наночастицами, отделяются от несвязавшихся (нормальных) клеток с помощью магнитного поля (в сепарирующих магнитных колонках) [23].

Очевидно, что использование магнитных наночастиц сулит определенные перспективы в лечении злокачественных опухолей. Однако на пути развития и применения данных нано-

технологий в клинике лежит много «подводных камней», для преодоления которых необходимы совместные усилия разных специалистов. То же самое можно сказать и о других технологиях использования магнитных полей для управления фармакокинетикой и фармакодинамикой противоопухолевых препаратов с целью повышения эффективности и безопасности лечения злокачественных новообразований.

Магнитотерапия в реабилитации онкологических больных

Среди различных направлений использования магнитных полей в онкологии наибольший практический интерес представляет их применение для ликвидации последствий радикального противоопухолевого лечения, то есть восстановительное лечение больных со злокачественными новообразованиями [9, 11]. Уместно отметить, что именно проблемы реабилитации, прежде всего, позволили сблизить позиции онкологов и физиотерапевтов в отношении применения физических факторов при онкологических заболеваниях, традиционно считавшихся абсолютно противопоказанными.

Вопросы использования магнитотерапии в восстановительном лечении больных со злокачественными новообразованиями наиболее детально разработаны в Российском научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН доктором медицинских наук Т. И. Грушиной. Согласно ее исследованиям, показаниями к назначению магнитотерапии при восстановительном лечении больных раком молочной железы являются лимфатический отек I—IV степени, болевой синдром и ограничение подвижности в плечевом суставе на стороне операции. При восстановительном лечении больных с костными саркомами магнитотерапия показана при фантомных болях, болях в области оперативного вмешательства, гипотрофии мышц культи или оперированной конечности, грубых тянущих рубцах, контрактурах суставов, отеке. При реабилитации больных раком гортани магнитотерапия показана при болевом синдроме, тянущих рубцовых изменениях, ограничениях подвижности в плечевом суставе на стороне операции, рубцовом стенозе трахеостомы [9]. Возможно, магнитотерапию можно было бы использовать при указанных осложнениях и последствиях специфического лечения и при других формах злокачественных новообразований.

В санаторно-курортном лечении, которое допустимо исключительно для онкологических больных, получивших радикальное противоопухолевое лечение, полностью его закончивших и не имеющих признаков рецидива или метастазов опухоли, также можно применять низкочастотную магнитотерапию.

Во многих реабилитационных комплексах у пациентов со злокачественными новообразованиями используется электростимуляция мышц [9]. В то же время в ряде исследований показано, что вместо электростимуляции можно применять магнитостимуляцию [3, 41]. При этом эффект от стимуляции нервно-мышечного аппарата индуцированным интенсивным магнитным полем электрического тока выше, чем от стимуляции внешним электрическим током, то есть электростимуляции [3, 20]. Кроме того, в отличие от электростимуляции магнитостимуляцию можно проводить с воздушным зазором, через марлевые, бинтовые и другие повязки, в том числе через лонгеты и гипс. При этом влажность повязок не имеет значения.

В подтверждение сказанного можно сослаться на опыт применения магнитостимуляции при анальном недержании у пациентов после комбинированного лечения рака прямой кишки [18]. Лечение заключалось в стимуляции мышц анального сфинктера и тазового дна импульсным магнитным полем с индукцией 0,8—1,0 Тл по 8—10 мин, 10—12 процедур на курс лечения. Магнитостимуляция способствовала снижению степени анального недержания, восстановлению позыва на дефекацию, значительному улучшению показателей сфинктероманометрии. Метод с успехом используется также в комплексном лечении вторичной лимфедемы верхней конечности у онкологических больных, особенно при лимфедемах I—II степени с сопутствующей плексопатией [12].

Имеются все основания предполагать, что вышеизложенным возможности использования магнитных полей в реабилитации онкологических больных далеко не исчерпываются. Во-первых, низкочастотную магнитотерапию можно применять для лечения многих сопутствующих заболеваний, при которых этот метод показан [13, 14, 40]. Обязательным условием для применения магнитотерапии, как и других физиотерапевтических методов, является отсутствие после радикальной противоопухолевой терапии проявлений основного заболевания, доказанное

полным комплексом обследования [9]. Кроме низкочастотной магнитотерапии, о которой шла речь выше, в реабилитации онкологических больных могут быть апробированы и другие магнитотерапевтические методы: общая магнитотерапия, высокоинтенсивная импульсная магнитотерапия, магнитолазерная терапия, магнитофорез лекарственных веществ. Разумеется, использование этих методов у онкологических больных пока может осуществляться лишь в рамках научных исследований.

З а к л ю ч е н и е

Приведенные в статье материалы указывают на отсутствие отрицательного влияния магнитных полей на течение основного процесса у радикально излеченных онкологических больных и доказывают их тормозящее влияние на рост опухолей, что свидетельствует о целесообразности более широкого и активного изучения данного физического фактора в качестве дополнительного терапевтического средства в онкологии. Рассмотренные подходы и технологии являются лишь частью возможных способов применения магнитных полей для подавления опухолевого роста, потенцирования общепринятых методов лечения и реабилитации онкологических больных. Разумеется, магнитотерапия не является альтернативой принятой сегодня комплексной противоопухолевой терапии злокачественных новообразований, но она, по-видимому, может повысить эффективность некоторых специальных методов, снизить токсическое действие и уменьшить дозировку химиотерапевтических средств, ускорить восстановительные процессы у радикально излеченных пациентов. Обоснованным представляется использование магнитных полей для уменьшения побочных влияний радио- и химиотерапии. Несмотря на активное изучение этих вопросов в последние годы, окончательных ответов на многие из них, открывающих путь для широкого применения магнитотерапии в онкологической клинике, пока не получено. Необходимы доказательные комплексные исследования с длительными сроками наблюдения как в эксперименте, так и в клинике. Кроме того, представляется целесообразным углубленное изучение механизмов противоопухолевого действия магнитных полей на системном, клеточном и молекулярном уровнях. Хотелось бы, чтобы настоящая статья стимулировала проведе-

ние исследований по использованию магнитотерапии в онкологии в Беларуси.

ЛИТЕРАТУРА

- Агабеков В. Е., Кашевский Б. Э., Кашевский С. Б. и др. // Докл. НАН Беларуси.— 2008.— Т. 52, № 2.— С. 62—65.
- Александров Н. Н., Савченко Н. Е., Фрадкин С. З., Жаврид Э. А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей.— М., 1980.
- Антонов А. Б. Действие импульсного магнитного поля высокой интенсивности на восстановление двигательной функции седалищного нерва после травматического поражения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
- Балицкий К. П., Гринчишин В. П. // Эксперим. онкология.— 1980.— № 5.— С. 3—9.
- Бобринецкий И. И., Морозов Р. А., Селезнев А. С. и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.— 2012.— Т. 153, № 2.— С. 227—231.
- Ванин А. Ф. // Биофизика.— 2011.— Т. 56, вып. 6.— С. 868—872.
- Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма.— Ростов н/Д., 1977.
- Гаркави Л. Х., Шихлярова А. И. // Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и другие вопросы онкологии.— М., 2003.— С. 543—550.
- Грушина Т. И. Физиотерапия у онкологических больных.— М., 2001.
- Грушина Т. И. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебн. физкультуры.— 2013.— № 1.— С. 70—79.
- Дорогова Е. В., Герасименко В. Н., Стрелкова Р. М. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебн. физкультуры.— 1978.— № 5.— С. 70—75.
- Залуцкий И. В., Антоненкова Н. Н., Жуковец А. Г., Овчинников Д. В. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных.— Минск, 2004.
- Золотухина Е. И., Улащик В. С. Основы импульсной магнитотерапии.— Витебск, 2010.
- Илларионов В. Е. Магнитотерапия.— М., 2009.
- Каплан М. А., Никитина Р. Г., Климанов М. Е. и др. // Рос. онкологич. журн.— 1998.— № 5.— С. 34—37.
- Кашевский Б. Э., Улащик В. С., Истомин Ю. П. и др. // Докл. НАН Беларуси.— 2010.— Т. 54, № 2.— С. 114—117.
- Клиническая онкология: Справочное пособие / Под ред. С. З. Фрадкина и И. В. Залуцкого.— Минск, 2003.
- Кохнюк В. Т., Улащик В. С., Юдин А. А. Патент №8158, РБ.
- Лещинский А. Ф., Улащик В. С. Комплексное использование лекарственных средств и физических лечебных факторов при различной патологии.— Киев, 1989.
- Маликов С. Н., Антонов А. Б., Говор Г. А. и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебн. физкультуры.— 1989.— № 3.— С. 50—53.
- Манина Е. Ю., Улащик В. С., Куклова Е. Н. // Здоровоохранение.— 2010.— № 7.— С. 14—17.
- Мешалкин Ю. П., Бгатова Н. П. // Журн. Сибирского федерального университета.— 2008.— № 3.— С. 248—268.
- Намиот В. А. // Биофизика.— 2011.— Т. 56, вып. 5.— С. 863—867.
- Науменко В. Ю., Аюпджанов А. Г., Бабич А. В. и др. // Биомедицинская радиоэлектроника.— 2011.— № 12.— С. 19—27.
- Низкоэнергетическая магнитотерапия: опыт клинического применения и перспективы развития: Материалы конф.— М., 1998.
- Никифоров В. Н., Брусенцов Н. А. // Медицин. физика.— 2007.— № 2.— С. 51—59.
- Новиков В. В., Швецов Ю. П., Фесенко Е. Е., Новикова Н. И. // Биофизика.— 1997.— Т. 42, вып. 3.— С. 733—737.
- Павловец Л. В., Улащик В. С. // Новости медико-биол. наук.— 2010.— Т. 2, № 4.— С. 206—218.
- Пархоменко А. А. Ферромагнитная гипертермия в лечении злокачественных заболеваний некоторых локализаций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1994.
- Пономаренко Г. Н. // Физиотерапевт.— 2010.— № 11.— С. 62—67.
- Применение гипертермии в онкологии: Материалы I Всесоюз. симпозиума.— М., 1986.
- Рыбаков Ю. Л. // Медицин. физика.— 2002.— № 4.— С. 66—83.
- Рыбаков Ю. Л., Кижаяев Е. В., Летягин В. П., Николаева Т. Г. // Медицин. физика.— 2005.— № 2.— С. 70—76.
- Рыбаков Ю. Л., Седакова А. А., Николаева Т. Г. и др. // Медицин. физика.— 2003.— № 3.— С. 42—50.
- Странадко Е. Ф. // Лазерная медицина.— 2012.— Т. 16, вып. 2.— С. 4—14.
- Улащик В. С. // Физиотерапевт.— 2009.— № 2.— С. 30—37.
- Улащик В. С. // Физиотерапевт.— 2012.— № 6.— С. 3—8.
- Улащик В. С. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2013.— № 1.— С. 36—43.
- Улащик В. С., Жуковец А. Г. // Здоровоохранение.— 2000.— № 8.— С. 31—35.
- Улащик В. С., Лукомский И. В. Общая физиотерапия.— Минск, 2008.
- Ушаков А. А. Практическая физиотерапия.— М., 2009.
- Фрадкин С. З. // Матер. междунар. междуниверситет. семинара по диагностической и терапевтической радиологии.— Минск, 2003.— С. 63—71.
- Чекман И. С., Коляденко Е. В., Звягинцева Т. В., Сырова А. О. // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.— 2010.— № 3.— С. 20—27.
- Шапльгин Л. В., Соловов В. А., Воздвиженский М. О. и др. // Сибирский онкологич. журн.— 2012.— № 2.— С. 19—22.
- Berry C., Charles S., Wells S., et al. // Int. J. Pharm.— 2004.— Vol. 269.— P. 211—225.
- Dev S., Hofmann G. // Cancer Treatment Rev.— 1994.— Vol. 20.— P. 105—115.
- Gilchrist R., Medal R., Shorey W., et al. // Ann. Surg.— 1957.— Vol. 146.— P. 596—606.
- Gupta A., Berry C., Gupta M., Curtis A. // IEEE Trans. Nanobiosci.— 2003.— Vol. 2.— P. 255—261.
- Hannan C., Liang Y., Allison J., Searle J. // Anticancer Res.— 1994.— Vol. 14.— P. 1517—1520.
- Hilger J., Fruehauf K., Andrae W., et al. // Acad. Radiol.— 2002.— Vol. 18.— P. 117—128.
- Jordan A., Scholz R., Maier-Hauff K., et al. // J. Magn. Mater.— 2001.— Vol. 225.— P. 118—126.

52. Jordan A., Scholz R., Wust P., et al. // *Int. J. Hyperthermia.*— 1997.— Vol. 13.— P. 587—605.

53. Kulchitsky V. A., Potkin V. I., Zubenko Y. S., et al. // *Med. Chem.*— 2012.— Vol. 8, № 6.— P. 22—32.

54. Liang Y., Hannan C., Chang B., Schoenlein P. // *Anticancer Res.*— 1997.— Vol. 17.— P. 2083—2088.

55. Minamimura T., Sato H., Kasaoka S., et al. // *Int. J. Oncol.*— 2000.— Vol. 16.— P. 1153—1158.

56. Mort M. // *Mod. Drug Discov.*— 2000.— Vol. 3.— P. 30—34.

57. Mosso J., Rand R. // *Ann. Surg.*— 1973.— Vol. 178.— P. 663—668.

58. Pankhurst Q. // *BT Technol. J.*— 2006.— Vol. 24.— P. 33—38.

59. Prasad P., Bergey E., Liebow C., Levy L. // *US Patent*, № 6514481.

60. Rabussay D., Widera G., Burian M. // *Bioelectromagnetic Medicine / Ed. P. Posch, M. Markov.*— New York, 2004.— P. 620—636.

61. Rudolf Z., Stabur B. // *Radiol. Oncol.*— 1995.— Vol. 29, № 2.— P. 229—235.

62. Salvatore J. // *Oncology.*— 1996.— Vol. 10.— P. 563—570.

63. Spude H. // *Fortschrit. der Medizin.*— 1937.— Bd 55, № 8.— S. 11—16.

64. Winterberg F. // *Zeitsch. Naturforsch.*— 1966.— Bd 21, № 9.— S. 902—910.

65. Yang F., Fu D., Long J., Ni Q. // *Med. Hypotheses.*— 2007.— № 9.— P. 29.

Поступила 19.07.13.

PROSPECT OF MAGNET FIELDS APPLICATION IN ONCOLOGY

V. S. Ulashchik

A short review of the basic data concerning the magnet fields application in the experimental and clinical oncology including the authors' own data is presented. Four directions of magnets fields application for malignant tumors therapy are being discussed. Magnet fields are shown to be capable to increase the traditional anti-tumor therapy efficiency when used under certain conditions. The necessity to continue carrying out randomized studies of the tumor magnet therapy is stressed.

Key words: magnet fields, oncology, anti-tumor action.

Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.

Институт физиологии НАН Беларуси.

220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 332-16-00.

А. И. СИНОПАЛЬНИКОВ, И. Л. КЛЯЧКИНА

КАШЕЛЬ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

В обзоре приведены современные данные по определению причин и механизмов возникновения острого и хронического кашля. Дана оценка понятия продуктивности/непродуктивности кашля, продолжительности его (острый кашель, хронический кашель) при различных заболеваниях легких, верхних и нижних дыхательных путей, тромбоэмболии легочной артерии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, фаринголарингеальном рефлюксе, лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Приведены сведения о тактике лечения кашля при различных заболеваниях.

Ключевые слова: кашель, заболевания легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, острые респираторные вирусные инфекции, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, аскорил экспекторант.

Кашель — одна из самых частых жалоб, предъявляемых больным на приеме у врача общей практики, терапевта, пульмонолога и других специалистов, — является симптомом широкого круга заболеваний (табл. 1) [1]. Острый кашель (ОК) при вирусных респираторных инфекциях (ОРВИ) оказывается одной из самых частых причин посещения врача первичного звена здравоохранения. Однако кашель может оказаться и первым (к сожалению, не всегда самым ранним) симптомом угрожающего жизни заболевания. Хронический кашель (ХК), порой серьезно нарушающий качество жизни больного, нередко оказывается поводом для обращения к пульмонологам и врачам других специальностей (фтизиатрам, гастроэнтерологам, оториноларингологам, кардиологам). При этом распознавание причины кашля не всегда оказывается простой задачей, тогда как очевидно, что адекватное ведение больного с синдромом кашля предопределяется правильным диагнозом [2—5].

Определение кашля. Для защиты дыхательных путей (ДП) от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды в процессе онтогенеза сформировались защитные механизмы. Первым этапом очищения бронхи-

альной системы является мукоцилиарный клиренс (МЦК), осуществляемый клетками реснитчатого эпителия и клетками желез, продуцирующих бронхиальный секрет (БС), — подслизистые железы, бокаловидные клетки и клетки Клара [6]. Следующей ступенью «очистки» бронхиального дерева является кашлевой рефлекс, который компенсирует нарушения МЦК (например, при курении табака). Кашлевой рефлекс закономерно включается и в процесс защиты нижних ДП (НДП) при аспирации желудочного содержимого, хроническом бронхите, бронхоэктазах [1, 7].

Представление о том, что кашель служит одним из ведущих механизмов защиты ДП, находит отражение в современных определениях. Согласно одному из наиболее распространенных определений, кашель — «...рефлекторный акт, играющий большую роль в самоочищении ДП как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада) [8]. В то же время известно большое количество заболеваний, при которых кашель не выполняет «свойственную» ему, согласно данному определению, функцию. Так, нередко в основе ХК лежит раздражение кашлевых рецепторов, находящихся за пределами трахеобронхиального дерева, как например, при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1]. Испытывая в этой связи очевидные затруднения в поисках приемлемого определения кашля [9], международные эксперты порой довольствуются определениями, фактически описывающими механизм кашлевого пароксизма: «Кашель — форсированный экспираторный маневр, обычно осуществляемый при закрытой голосовой щели и сопровождающийся характерными звуками» [3].

Понятие продуктивности/непродуктивности кашля. Для диагностики заболевания важно установить наличие или отсутствие продуктивности кашля. На практике к этому вопросу подходят просто: откашливает пациент мокроту — продуктивный кашель, не откашливает — непродуктивный. На самом же деле в основе этой классификации лежат совсем иные процессы, а экспекторация мокроты далеко не всегда указывает на истинно продуктивный характер кашля.

Установление факта продуктивности/непродуктивности кашля очень важно, так как ока-

Таблица 1

Классификация наиболее частых причин появления острого и хронического кашля [1]

Причины	Острый кашель (≤ 3 нед)	Хронический кашель (> 8 нед)
Легочные	Заболевания нижних дыхательных путей: — аспирация (чаще у детей 1—3 лет, у пожилых); — ингаляции токсичных веществ, дымов, газов (при катастрофах, пожаре и др.); — постинфекционный кашель; Заболевания легких и плевры: — пневмония; — плевриты; — ТЭЛА; — пневмоторакс	Заболевания нижних дыхательных путей и паренхимы легких: — ХБ, ХОБЛ; — БА, КВБА и др. аллергические заболевания; — опухоли легких; — инфекционные заболевания; — системные заболевания соединительной ткани; — бронхомаляция; — редкие заболевания трахеобронхиального дерева
Внелегочные	Заболевания верхних дыхательных путей: — инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, преимущественно вирусной этиологии (ОРВИ, грипп, «простуда»); — аллергические заболевания. Кардиологические заболевания, осложненные острой дыхательной недостаточностью	Заболевания верхних дыхательных путей: — хронические риносинуситы, фарингиты/ларингиты (ПЗ); — дисфункция голосовых связок. ГЭРБ Кашель, индуцированный лекарствами: — ингибиторы АПФ; — раздражающий эффект аэрозолей; — другие лекарственные средства. Кардиологические заболевания: — любые, при которых развивается дыхательная недостаточность; — эндокардиты
Подострый (затяжной) кашель (3 нед)		
Постинфекционный кашель (продолжительностью 3—8 нед) — после ОРВИ, гриппа; — коклюш		
Кашель как единственный или преобладающий симптом тяжелого заболевания (туберкулез, злокачественное новообразование и др.)		
Кашель, который впоследствии будет диагностирован как хронический		

зывается решающим при выборе препаратов для его терапии. Так, при лечении продуктивного кашля возможно назначение мукоактивных препаратов (муколитики, мукорегуляторы, мукокинетики) и, наоборот, противопоказано применение противокашлевых препаратов [10].

В норме секреторные клетки ДП (бокаловидные, клетки Клара) и подслизистые железы постоянно продуцируют БС, объем которого не превышает 100—150 мл/сут [6]. При этом движимый биением ресничек мерцательного эпителия БС продвигается по воздухоносным путям, попадает в ротоглотку и проглатывается, чего здоровый человек обычно не замечает. Развитие воспалительного процесса в НДП сопровождается, как правило, избыточной бронхиальной секрецией и изменениями реологических свойств слизи (повышение вязкости, адгезивности и др.). Происходящее следует рас-

сматривать как нормальную защитную реакцию слизистой оболочки (СО) ДП от попадания в них раздражающих веществ, бактерий, вирусов и т. д. Однако продолжительное воздействие факторов, вызвавших эндобронхиальное воспаление, обуславливает бесконтрольную гиперсекрецию с образованием большого количества вязкой слизи [11]. Вследствие этого нарушаются механизмы самоочистки бронхов, что приводит к бактериальной колонизации СО ДП, поддерживающей и усугубляющей воспалительный процесс. Собственно чрезмерное количество БС и откашливается в виде мокроты [8]. Мокрота — это бронхиальная слизь, которая в полости рта смешивается со слюной. Таким образом, продуктивным называется кашель, который развивается при инфекционном/неинфекционном воспалении НДП и сопровождается гиперпродукцией БС. Экспекторация мокро-

ты позволяет дать кашлю еще одну характеристику — «влажный» (рис. 1).

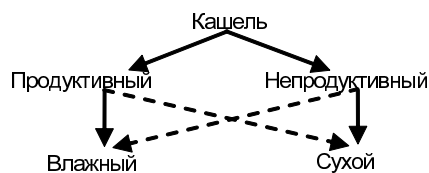


Рис. 1. Взаимосвязь продуктивного/непродуктивного и влажного/сухого кашля

При влажном продуктивном кашле следует обращать внимание на характер мокроты (цвет, консистенция, примеси крови), ее количество, затрудненное или свободное ее откашливание, результаты лабораторных исследований (микробиологические, клинические и др.).

В противоположность этому о непродуктивном кашле можно говорить в тех случаях, когда отсутствуют признаки инфекционного воспаления СО НДП, а следовательно, отсутствует и гиперпродукция БС. В качестве классических примеров непродуктивного кашля можно привести аллергическое воспаление воздухоносных путей при кашлевом варианте бронхиальной астмы (КВБА) или ОРВИ у практически здоровых людей, не страдающих хроническими заболеваниями НДП.

Основные причины продуктивного/непродуктивного кашля [12]

Непродуктивный (сухой) кашель:

— острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей — риниты, риносинуситы и др. (носоглоточный или «постназальный» затек — ПЗ) — вирусные, инфекционные, аллергической или иной природы;

— вдыхание раздражающих веществ: дым, пыль, газы;

— инородное тело в дыхательных путях;

— болезни плевры (воспалительной, инфекционной, опухолевой или иной природы);

— туберкулез легких;

— рак легкого;

— интерстициальные заболевания легких:

• фиброзирующие альвеолиты;

• пневмоконииозы;

— саркоидоз и др.;

— коклюш;

— ГЭРБ;

— КВБА;

— эозинофильный бронхит;

— левожелудочковая недостаточность.

Продуктивный (влажный) кашель:

— хронический бронхит (ХБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);

— бронхоэктазы;

— пневмония;

— бронхиальная астма (БА);

— рак легкого;

— абсцесс, гангрена легкого;

— инородное тело (длительно находящееся в дыхательных путях);

— туберкулез легких;

— муковисцидоз.

О влажном кашле следует говорить в случае, когда пациент экспекторировывает мокроту, причем не всегда в таких случаях можно констатировать продуктивный кашель. Нередко при заболеваниях, не сопровождающихся продуктивным кашлем, появляется мокрота, что традиционно описывается терминами «скудная мокрота» или «малопродуктивный кашель». Что же в таком случае откашливается при ОРВИ, ГЭРБ, КВБА, аспирации инородного тела? Либо тяжелый надсадный кашель способствует удалению из воздухоносных путей части физиологического БС, либо (при острых воспалительных заболеваниях верхних ДП — ВДП) откашливается назальная слизь и/или содержимое околоносовых пазух при заболеваниях ВДП (ПЗ).

Напротив, о сухом кашле мы говорим в тех случаях, когда не происходит отделение мокроты. Конечно, в первую очередь наличие сухого кашля свидетельствует о его непродуктивном характере.

В то же время гиперпродукция бронхиальной слизи не всегда проявляется отделением мокроты. Это свидетельствует о неэффективности продуктивного кашля, невыполнении присущей ему дренажной функции. В ряду причин, объясняющих этот противоречивый феномен, необходимо указать следующие.

1. Недостаточно выраженный кашлевой рефлекс — недостаточная моторика бронхов и недостаточная «подача» мокроты в зону кашлевого рефлекса; снижение возбудимости кашлевого центра, что зависит от возраста (грудные дети, старики) или может быть связано с интоксикацией (гиперкапния, токсическое угнетение центральной нервной системы при инфекциях), а также наблюдаться во время наркоза, глубокого сна; снижение чувствительности рецепторов в бронхах — местная анесте-

зия (например, парами ментола), дегенерация нервных окончаний в результате хронического воспаления.

2. Слишком большая вязкость мокроты.

3. Малая мощность воздушной струи во время кашлевого толчка, обусловленная ригидностью грудной клетки, малой податливостью легких или, чаще всего, нарушениями проводимости бронхов.

4. Недостаточно глубокое дыхание (продвижение секрета в бронхах пропорционально глубине дыхания) [13].

Оценка продолжительности кашля. *Острый кашель (ОК).* Общеизвестная классификация кашля, основанная на оценке его продолжительности, весьма произвольна. Кашель, продолжающийся менее 3 нед, считается острым (см. табл. 1). ОК, чаще всего развивающийся при ОРВИ (см. далее), у практически здоровых людей, как правило, самостоятельно разрешается к исходу 2—3-й недели [3—5, 12, 14]. В США взрослые переносят ОРВИ в среднем 2—4 раза в год; о сходных данных сообщают и английские пульмонологи, причем каждый 2-й из заболевших предъявляет жалобы на кашель [3—5]. Гистологические изменения при вирусной инфекции варьируют в широких пределах — от слущивания поврежденного эпителия ДП до полного отсутствия повреждений. При этом происходит высвобождение провоспалительных медиаторов и повышается чувствительность кашлевых рецепторов афферентных нервов в ВДП, реагирующих на стекание назальной слизи (ПЗ) [15, 16]. Во всех случаях ОРВИ происходят вазодилатация и гиперсекреция СО ВДП, что клинически проявляется заложенностью носа, ринореей, чиханием, кашлем, потребностью «прочистить горло». Эти симптомы практически одинаковы при ОРВИ, вызванных любым из более чем 200 известных респираторных вирусов.

Причины острого кашля [17]

Наиболее частые причины:

- ОРВИ, грипп;
- риносинуситы (бактериальные, вирусные, аллергические);
- ларингиты, фарингиты;
- острый бронхит, трахеобронхит.

Более редкие причины:

- пневмония;
- тромбоз легочной артерии (ТЭЛА);
- аспирация инородного тела;
- сердечная недостаточность;

— болезни плевры (плевриты, пневмоторакс);

— легочные нагноения (абсцесс, гангрена).

Наиболее часто встречающийся истинный ОК при ОРВИ протекает исключительно доброкачественно. Он, как правило, непродуктивный сухой; продолжается не более 2—3 нед, проходит бесследно, нередко не требует лекарственных назначений, легко поддаваясь так называемым народным средствам (горячее молоко с медом, содой, малина, паровые ингаляции и т. д.). При выраженных риносинуситах возможна экспекторация назального содержимого. Прием антигистаминных препаратов первого поколения купирует кашель одновременно с уменьшением ринореи и симптомов ПЗ, в то время как антигистаминные препараты второго поколения не влияют на эти симптомы, поскольку не оказывают холинолитическое действие [18]. Быстрое уменьшение выраженности клинических признаков заболевания, в том числе кашля, — еще один отличительный признак ОРВИ.

Более продолжительное время может протекать острый бронхит вирусной или бактериальной природы. Воспалительное повреждение СО бронхов, как правило, сопровождается развитием острого влажного продуктивного кашля. В план лечения острого бронхита необходимо включать мукоактивные препараты, предупреждающие развитие мукостаза и бактериологической колонизации НДП, а также такого грозного осложнения, как пневмония [12].

В большинстве случаев ОК, за исключением, пожалуй, пневмонии и ТЭЛА, изменения на рентгенограмме органов грудной клетки отсутствуют.

Для пневмонии характерно развитие продуктивного ОК, который в первые 2—3-е суток болезни является сухим — из-за чрезмерной вязкости бронхиальной слизи экспекторация мокроты почти не происходит и продуктивный кашель оказывается неэффективным. Для крупозной пневмонии характерно появление примеси крови в мокроте или так называемой ржавой мокроты. Кашель в сочетании с высокой лихорадкой, одышкой, болями в грудной клетке, рентгенологическими изменениями в легких дает основание диагностировать пневмонию. Решая вопрос о необходимости лечения кашля при этом заболевании, нужно тщательно взвесить необходимость назначения противокаш-

левых препаратов, особенно центрального действия (опиатов). Эти препараты, подавляя кашель у пациентов с нарушенным вследствие бактериальной инфекции МЦК, будут способствовать продолжению/усилению микробной колонизации НДП. Для уменьшения вязкости БС и облегчения кашля можно рекомендовать назначение мукоактивных препаратов [1, 17].

При ТЭЛА кашель — один из самых часто встречающихся симптомов, а в ряде случаев может оказаться первым или даже единственным (50%). Тяжелая одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье, изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, электрокардиографические признаки гемодинамической перегрузки правых отделов сердца, нарушения перфузии легких (ангиопульмонография, сцинтиграфия легких) дают возможность диагностировать это заболевание [1, 17].

Внезапно развившийся ОК у маленьких детей (до 3 лет) или людей старших возрастных групп может свидетельствовать об аспирации инородного тела. Как правило, оно либо быстро откашливается, либо его удаляют при бронхоскопии [1, 17].

Более редкими причинами ОК могут оказаться нагноительные процессы в паренхиме легкого — абсцесс и гангрена легкого. Обычно при дренировании полости абсцесса кашель становится продуктивным с отхождением гнойной или гнилостной мокроты, которая откашливается «полным ртом».

Некоторые авторы к категории ОК относят эпизоды обострения ХБ, ХОБЛ или БА [5], основываясь на длительности обострения, которое может продолжаться 2—4 нед. Отчасти это можно объяснить тем, что в понятие «острый кашель» входит только оценка его продолжительности (2—3 нед), тогда как количество подобных эпизодов в течение года, как правило, не учитывается. Однако если вспомнить известное определение ХБ как заболевания, ведущим клиническим признаком которого является продуктивный кашель, наблюдаемый 3 мес и более в течение одного года на протяжении 2 лет подряд и более при исключении известных заболеваний сердечно-сосудистой или бронхолегочной систем, то можно с легкостью избежать гиподиагностики хронических бронхолегочных заболеваний.

Подострый кашель. Он определяется как кашель, продолжающийся от 3 до 8 нед [3, 17, 19, 20]. Под это определение подпадает как минимум 3 груп-

пы состояний/заболеваний: кашель после перенесенных ОРВИ; кашель как симптом тяжелого заболевания; вовремя нераспознанный хронический кашель (ХК) или нерациональное лечение, способствующее хронизации заболевания (см. табл. 1).

Кашель, развившийся во время ОРВИ, гриппа, коклюша и не завершившийся в течение ближайших 2—3 нед, называют постинфекционным. Его патофизиологическую основу составляет гиперреактивность бронхов. Одним из обязательных критериев диагностики постинфекционного кашля является отсутствие рентгенологических изменений в легких. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД), как правило, остаются в пределах нормы. Частота и интенсивность кашля постепенно уменьшаются, и он разрешается до истечения 8 нед. Кашель может разрешиться самостоятельно, но при применении мукоактивных препаратов и бронхолитиков (ипратропия бромид, фенотерол/ипратропия бромид, сальбутамол) время излечения существенно укорачивается [21].

Во многих странах в последние годы отмечается рост заболеваемости коклюшем [5, 17, 19, 20, 22]. Инфицирование *Bordetella pertussis* детей и взрослых происходит независимо от проведенной вакцинации, тем более что число вакцинированных лиц постоянно уменьшается. Для коклюша характерны пароксизмы спазматического кашля, нередко сопровождаемые инспираторными хрипами, особенно у детей. Для подтверждения диагноза необходимо провести серологическую диагностику.

Иногда кашель становится первым, а нередко и единственным, симптомом тяжелого заболевания (туберкулез, ТЭЛА, злокачественные новообразования и др.). Кашель всегда начинается как острый. Как правило, больные связывают начало кашля с переохлаждением, «простудой», контактом с больным ОРВИ. Спрогнозировать момент, когда кашель прекратится, порой бывает невозможно. При этом ряд симптомов/состояний могут привлечь внимание пациентов, врачей и вызвать необходимость дополнительного обследования (рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, исследование ФВД, фибробронхоскопия и др.).

Симптомы и состояния, требующие неотложной диагностики острого/подострого кашля [1]:

- кровохарканье;
- сильные боли в грудной клетке;

- одышка;
- высокая лихорадка;
- снижение массы тела;
- туберкулез;
- проживание в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом;
- контакт с больным туберкулезом;
- бездомные;
- наркоманы;
- пациенты с иммунодефицитом:
- больные СПИДом;
- ВИЧ-инфицированные;
- принимающие иммуносупрессивную терапию;
- онкологические заболевания в анамнезе;
- табакокурение в настоящее время/в анамнезе.

За короткий промежуток времени (до 8 нед) бывает трудно выявить истинную причину заболевания, тем более что больные не всегда своевременно обращаются к врачу для обследования. Да и оценить кашель как хронический за это время практически невозможно. А. Morice [23] в предлагаемом диагностическом алгоритме (рис. 2) указывает более продолжительный срок — 12 нед, — который в большей степени подходит для оценки развешивания картины хронического заболева-

ния [23]. Кроме того, при большинстве заболеваний, сопровождающихся развитием ХК, рентгенограмма органов грудной клетки оказывается нормальной.

Наиболее часто встречающиеся причины хронического непродуктивного кашля, не сопровождающиеся изменениями при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки и/или ФВД [1]:

- кашель при заболеваниях ВДП (ПЗ);
- кашлевой вариант БА;
- ГЭРБ;
- прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Хронический кашель. Таким считается кашель длительностью 8 нед и более [3—5]. Диагностика его представляет собой довольно сложную задачу. Причина появления ХК остается нераспознанной у 15—30% пациентов [3—5]. ПЗ, БА и ГЭРБ являются наиболее частыми причинами (93,6%) его развития у некурящих пациентов с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки, не принимающих ингибиторы АПФ [24, 25]. Все указанные заболевания характеризуются развитием непродуктивного кашля. Сложность установления причин ХК связана с тем, что в процессе диагностики и лечения зачастую необходимо участие представи-

телей различных медицинских специальностей — отоларингологов, гастроэнтерологов, кардиологов, пульмонологов и др. Так, по данным R. S. Irwin и соавт., у 54% больных причиной ХК оказался ПЗ, у 31% — гиперреактивность бронхов, у 28% — ГЭРБ, у 7% — ХБ, у 12% — другие причины, а у 1% обследованных природа кашля так и не была установлена [26]. При этом почти у 1/4 обследованных отмечалось сочетание двух, а у 3% — трех причин кашля. В «пятерку» важнейших причин ХК, помимо упомянутых ПЗ, БА и ГЭРБ, входят также реакция на прием ингибиторов АПФ (непродуктивный кашель) и ХОБЛ (продуктивный кашель).

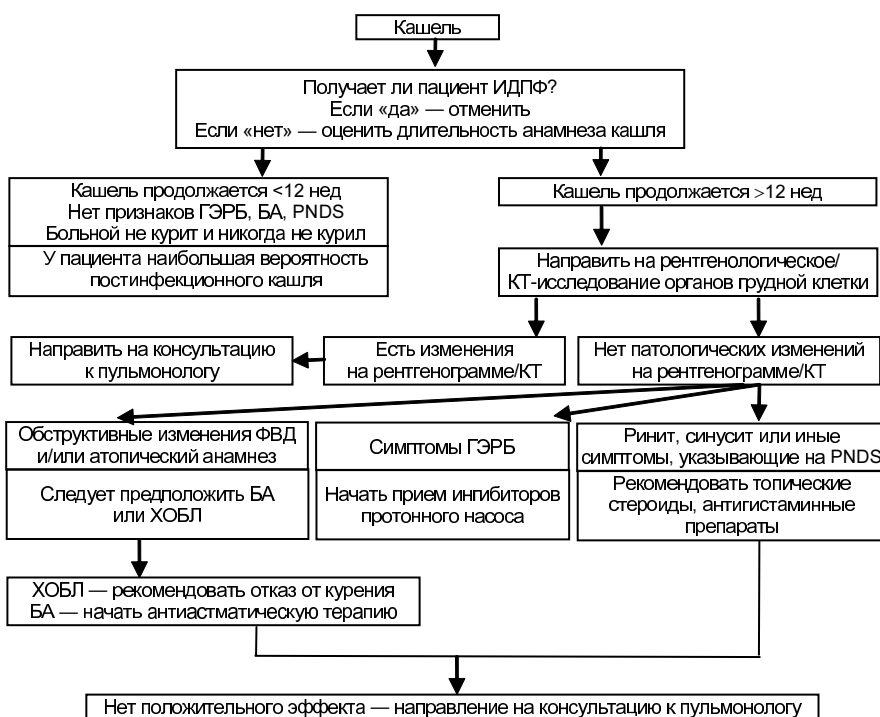


Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска при синдроме ХК [23]

ПЗ — самая частая причина ХК, при этом он не является самостоятельной нозологической формой. ПЗ развивается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением нормальной продукции и транспорта слизи из полости носа и околоносовых пазух. При этом избыток назальной слизи стекает по задней стенке глотки в нижележащие отделы трахеобронхиального дерева, раздражая кашлевые рецепторы, локализующиеся в ДП [26—28]. Жалобы на насморк, боли в проекции околоносовых пазух обычно предшествуют началу кашля. Однако у отдельных пациентов кашель может оказаться единственным симптомом ПЗ. Кашель, который описывается при ПЗ, является непродуктивным (сухим). В то же время нередко в жалобах больных он предстает как влажный в связи с откашливанием назальной слизи, затекающей в НДП. В большинстве случаев для диагностики ПЗ бывает достаточно тщательного осмотра больного ЛОР-врачом с использованием задней риноскопии, рентгенографии/КТ околоносовых пазух.

Наиболее частые причины ПЗ [29]

1. У детей:

- аллергический ринит;
- аденоиды;
- синусит;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- полипозный риносинусит;
- анатомические аномалии полости носа;
- мукоцилиарная дисфункция;
- иммунодефицит.

2. У взрослых:

- аллергический ринит;
- синусит;
- полипозный риносинусит;
- анатомические аномалии полости носа;
- курение и воздействие химических факторов;
- субатрофический ринит;
- атрофический ринит.

Ответ на «специфическую» терапию (комбинация антигистаминного препарата первого поколения с деконгестантами) — решающий фактор в подтверждении наличия ПЗ как причины ХК [16, 17]. Лечение *ex juvantibus* помогает диагностировать ПЗ примерно в 80% неясных случаев. У большинства пациентов некоторое улучшение наступает уже в течение первой недели после начала лечения [18]. При аллергическом рините эффективен одновременный

прием антигистаминных препаратов и интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС) [30]. Лечение кашля при ПЗ может быть эффективным лишь при активном участии в диагностическом процессе оториноларинголога. Кашель должен прекратиться полностью после санирования носоглотки [29].

БА является второй из наиболее частых причин ХК у взрослых. В основе патогенеза БА лежит аллергическое воспаление СО НДП. При «классической» БА воспалительный процесс распространяется на все трахеобронхиальное дерево, включая дистальные бронхиолы, вызывая обструкцию бронхов, обратимую самопроизвольно или под воздействием бронхолитических препаратов [31]. Аллергическое воспаление поддерживает гиперреактивность ДП, бронхиальную гиперсекрецию, что и обуславливает развитие продуктивного кашля. Для лечения этого варианта БА кроме стандартной противовоспалительной и бронхолитической терапии могут потребоваться мукоактивные препараты.

В то же время Национальный институт здоровья (США) определяет бронхиальную астму как «... клинический синдром, характеризующийся гиперреактивностью трахеобронхиального дерева в ответ на разнообразные стимулы» [32]. Это определение позволяет говорить о БА без бронхиальной обструкции, главным клиническим признаком которой является кашель, то есть о КВБА или «вариантной астме».

Описан эозинофильный бронхит, характеризующийся наличием кашля, выраженной эозинофилии индуцированной мокроты, но без гиперреактивности бронхов [33—36]. Вопрос о выделении кашля, сопровождаемого эозинофилией в мокроте в отсутствие обратимой обструкции бронхов и гиперреактивности ДП, в особую клиническую форму (вариант) БА до сих пор остается дискуссионным.

При всех обсуждавшихся выше клинических ситуациях ХК поддается лечению ингаляционными ГКС (ИГКС) (табл. 2). При этом важно отметить, что для получения отчетливого терапевтического эффекта может потребоваться продолжительный (в течение нескольких месяцев) прием ИГКС [37].

В ряду ведущих причин ХК особое место занимает гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Различают две формы ГЭР: физиологическая, не вызывающая развития эзофагита, и патоло-

Таблица 2

Синдром кашля, уступающий ИГКС [38]

Диагноз	Вариабельность (пиковая скорость выдоха)	Гиперреактивность bronхов	Эозинофилия в мокроте
Классическая БА	Да	Да	Да
Кашлевой вариант БА	Нет	Да	Да
Эозинофильный бронхит	Нет	Нет	Да

гическая, ведущая к повреждению СО пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита и ГЭРБ. Согласно современным представлениям, ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное патологическим забросом в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, приводящим к воспалительно-дегенеративным изменениям пищевода, и проявляющееся мучительными симптомами [26, 38—40]. У 10—40% больных с ХК диагностируется ГЭРБ/ГЭР [26]. Считается, что при ГЭРБ кашель возникает вследствие ирритации ВДП без аспирации, аспирации и раздражения бронхов и/или стимуляции кислым желудочным содержимым рецепторов эзофагобронхиального рефлекса, находящихся в нижней трети пищевода [41, 42]. При этом кашель может быть единственным проявлением ГЭРБ в отсутствие симптомов поражения органов пищеварения.

К клиническим проявлениям ГЭРБ относятся пищеводные (изжога, отрыжка кислым или регургитация, боли за грудиной) и непищеводные (гингивит, фарингит, ларингит, БА, парадоксальное ночное апноэ и др.) [43]. Развитие кашля часто связано с приемом определенных видов пищи, либо он возникает во время приема пищи в результате ГЭР [43]. Кашель усиливается при переходе тела в вертикальное положение, что также очень типично, так как в это время происходит расслабление нижнего сфинктера пищевода [44]. Отдельные больные отмечают появление кашля во время выполнения утренних гигиенических процедур вскоре после подъема.

У многих больных ГЭРБ протекает нетипично, что вызывает как трудности в постановке диагноза, так и ошибки в лечении. Большинство из них обращаются к оториноларингологам или терапевтам с жалобами, характерными для хронической оториноларингологической, кардиальной или бронхопульмональной патологии: при этом у них отсутствуют жалобы, типичные для поражения пищевода. Это связано с наличием особой формы заболевания — фаринголарингеального рефлюкса (ФЛР) [45].

Золотым стандартом диагностики ГЭРБ является суточная рН-метрия, позволяющая определить вид рефлюкса (кислотный или щелочной), общее число эпизодов рефлюкса в течение суток и их продолжительность (в норме рН пищевода составляет 5,5—7,0, в случае рефлюкса — рН менее 4 или более 7), связь с приемом пищи, положением тела [46].

Несмотря на разницу в клинической симптоматике, основные принципы и методы лечения ГЭРБ и ФЛР сходны: изменение образа жизни, медикаментозная терапия, хирургическая коррекция. Изменение образа жизни включает нормализацию массы тела; уменьшение физических нагрузок, особенно связанных с наклоном туловища вперед; соблюдение диеты (частое дробное питание, последний прием пищи не позднее чем за несколько часов до сна, прекращение или резкое ограничение употребления шоколада, кофе, чая, газированных и других напитков, содержащих кофеин, а также продуктов, повышающих газообразование, горячей и острой пищи); отказ от курения, приема алкогольных напитков, по возможности ограничение или отмена лекарственных препаратов, повышающих кислотность желудка или снижающих тонус гладкой мускулатуры (нитраты, теофиллины, антагонисты кальция и др.). Медикаментозная терапия ГЭРБ включает применение антацидных и альгинатных препаратов, ингибиторов протонного насоса, лекарственных средств, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта (прокинетики) [47].

Хотя ХОБЛ упоминается среди наиболее важных причин ХК, ее доля среди всех причин ХК у пациентов, обратившихся за медицинской помощью, составляет около 5%. Одним из основных проявлений ХОБЛ наряду с одышкой служит продуктивный кашель. Поэтому лечение кашля у больных ХОБЛ должно быть направлено на уменьшение выраженности воспаления ДП и продукции мокроты [48, 49], в первую очередь этому способствует прекращение курения. Краеугольным камнем лечения ХОБЛ является назначение бронхолитических препаратов. Инга-

ляционные антихолинергические препараты (ипратропиума бромид, тиотропиума бромид) наряду с редукцией гиперинфляции легких уменьшают продукцию БС и, как следствие, выраженность кашля. Ингаляционные симпатомиметики наряду с восстановлением проходимости бронхов непосредственно потенцируют МЦК и способствуют продукции менее вязкой слизи. Для уменьшения вязкости БС и выраженности кашля можно рекомендовать мукоактивные препараты (табл. 3) в периоды обострения и стабильного течения заболевания [49].

Из всего изложенного ясно, что кашель — это только симптом какого-либо заболевания, нередко тяжелого. Поэтому до начала лечения необходимо выяснить причины его развития. При установленной причине заболевания в первую очередь должна проводиться этиотропная и патогенетическая терапия основного заболевания. Одновременно возможно симптоматическое медикаментозное лечение кашля, которое является либо противокашлевым (для предотвращения, управления и подавления кашля), либо отхаркивающим/прокашлевым (для большей эффективности кашля) [50].

Мукоактивные препараты показаны при продуктивном кашле, особенно неэффективном, сухом. Это касается пациентов с пневмонией, острым бронхитом, страдающих ХБ, ХОБЛ, БА [14, 51].

Проблема возникает обычно при необходимости лечения «острого» кашля у заболевших ОРВИ курильщиков. У этой группы больных кашель, нередко продолжающийся более 3 нед, чаще всего продуктивный, поскольку развивается на фоне недиагностированного ХБ. Гиперпродукция вязкой бронхиальной слизи обуславливает необходимость назначения муколитических препаратов, а гиперреактивность ДП и в части случаев обструкция бронхов — бронхолитических препаратов [21]. Для больных этой категории предпочтительно назначение комбинированных препаратов. Одним из них является аскорил экспекторант (сироп), в состав которого входят мукокинетики (бромгексин, сальбутамол) и экспекторанты (гвайфенезин, ментол). Все компоненты препарата оказывают синергидное действие, улучшают МЦК, регулируя секрецию бронхиальной слизи, ее реологические

Таблица 3

Мукоактивные средства [14]

Мукоактивные препараты	Механизм действия
Экспекторанты (отхаркивающие)	
Гипертонические растворы (NaCl, аскорбиновая кислота)	Увеличивают секрецию и/или гидратацию БС (для разового исследования индуцируемой БС)
Гвайфенезин	Стимулирует секрецию жидких частей бронхиальной слизи (нейтральные мукополисахариды), уменьшает вязкость, поверхностное натяжение и адгезивные свойства БС, увеличивает ее объем
Йодиды	Стимулируют секрецию жидких частей БС
Мукорегуляторы: карбоцистеин	Изменяет метаболизм слизеобразующих клеток, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, изменяет (нормализует) реологические свойства продуцируемой БС
Холинолитики	Уменьшают объем секреции
ГКС	Уменьшают воспаление СО ДП и продукцию БС
Макролидные антибиотики	Уменьшают воспаление СО ДП и продукцию БС
Муколитики: N-ацетилцистеин дорназа альфа декстран гепарин	Разрушает дисульфидные мостики полимеров слизи, дает антиоксидантный и противовоспалительный эффекты Осуществляет гидролиз ДНК в слизи и уменьшает вязкость БС в легких Разрушает водородные мостики и увеличивает гидратацию БС Разрушает и водородные, и ионные связи
Мукокинетики: бронходилататоры β_2 -агонисты сурфактант амброксол бромгексин	Улучшают кашлевой клиренс увеличением экспираторного потока, стимулируют МЦК и регенерацию реснитчатого эпителия Уменьшает адгезивность БС Стимулирует продукцию сурфактанта и ингибирует нейрональные натриевые каналы Стимулирует продукцию сурфактанта и ингибирует нейрональные натриевые каналы

свойства, снижают избыточный тонус бронхов. По данным исследований по оценке эффективности и безопасности применения аскорил экспекторанта у пациентов с различными заболеваниями органов дыхания (острый и хронический бронхит, БА, ХОБЛ, пневмония), в России и за рубежом отмечена высокая эффективность препарата (78—96%) [52—56]. Особенно показателен этот эффект у больных с хроническими бронхообструктивными заболеваниями, что выражается достоверным улучшением проходимости бронхов [54], уменьшением интенсивности кашля, облегчением экспекторации мокроты. Начало действия препарата отмечается уже к концу 1-го дня его приема [21]. Аскорил экспекторант характеризуется приемлемым профилем безопасности — лишь у 6—8% пациентов наблюдались кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме 30 мл/сут [53, 54]; при снижении дозы препарата эти явления купировались самостоятельно. В ряду преимуществ аскорил экспекторанта следует отметить и его фармакоэкономическую привлекательность по сравнению с фармакоэкономическими показателями при раздельном приеме муко- и бронхолитика [54, 55].

ЛИТЕРАТУРА

- Kardos P. // *Breathe*.— 2010.— № 2.— P. 123—129.
- Madison J. M., Irwin R. S. // *Otolaryngol. Clin. N. Am.*— 2010.— Vol. 43.— P. 1—13.
- Morice A. H., McGarvey L., Pavord I. // *Thorax*.— 2006.— Vol. 61.— P. 1—24.
- Morice A. H., Fontana G. A., Sovijarvi A. R. A., et al. // *Eur. Resp. J.*— 2004.— Vol. 24.— P. 481—492.
- Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*.— 2006.— Vol. 129.— P. 1S—290S.
- Wanner A., Salathe M., O'Riordan T. G. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol. 154.— P. 1868—1902.
- Widdicomb J. G. // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol. 8.— P. 1193—1202.
- Шварц Л. С. Кашель. БМЭ.— М., 1959; 12, столбцы 539—544.
- Widdicomb J., Fontana G. // *Eur. Respir. J.*— 2006.— Vol. 28.— P. 10—15.
- Balsamo R., Lanata L., Egan C. G. // *Eur. Respir. Rev.*— 2010.— Vol. 116.— P. 127—133.
- Cerveri I., Brusasco V. // *Ibid.*— P. 109—112.
- Синопальников А. И., Клячкина И. Л. // *Справочник поликлинического врача*.— 2011.— № 12.— С. 23—28.
- Вотчал Б. Е. *Очерки клинической фармакологии*.— М., 1965.— С. 428—433.
- Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. *Кашель*.— Рязань, 2000.
- Eccles R. // *Lung Biology in Health and Disease / Eds. A. Redington, A. Morice*.— London, 2005.— P. 215—236.
- Curley F. G., Irwin R. S., Pratter M. R., et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 138.— P. 305—311.
- Dicpinigatis P. V., Colice G. L., Goolsby M. J., et al. // *Cough*.— 2009.— № 5.— P. 11.
- Pratter M. R., Brightlin C. E., Boulet L. P., Irwin R. S. // *Chest*.— 2006.— Vol. 129.— P. 222S—231S.
- Braman S. S. // *Ibid.*— P. 138S—147S.
- De Blasio F., Virchow J. C., Polverino M., et al. // *Cough*.— 2011.— Vol. 7.— P. 7.
- Клячкина И. Л. // *Воен.-мед. журн.*— 2009.— № 7.— С. 40—45.
- Harnden A., Grant C., Harrison T., et al. // *Br. Med. J.*— 2006.— Vol. 333.— P. 174—177.
- Morice A. H. // *ERS Handbook Respiratory Medicine / Eds. P. Palange, A. Simonds*.— Latimer Friend & Co, 2010.— P. 23—29.
- Mello C. J., Irwin R. S., Curley F. J. // *Pulm. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 15.— P. 261—266.
- O'Hara J., Jones N. S. // *J. Laryngol. Otol.*— 2005.— Vol. 119.— P. 507—514.
- Irwin R. S., Boulet L. P., Cloutier M. M., et al. // *Chest*.— 1998.— Vol. 114.— P. 133—181.
- Forer M., Ananda S. // *Aust. Fam. Physician*.— 1999.— Vol. 28.— P. 223—228.
- Крюков А. И., Царапкин Г. Ю., Туровский А. Б. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2006.— № 2.— С. 34—35.
- Авербух В. М., Лопатин А. С. // *Consilium Medicum*.— 2008.— № 10.— С. 101—106.
- Fujimura M., Ogawa H., Yasui M., et al. // *Clin. Exp. Allergy*.— 2000.— Vol. 30.— P. 41—47.
- Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2002. NIH Publication № 02-3659. Доступно на <http://www.ginasthma.org/pdf/archivedjGINAw03Edits.pdf>
- National Asthma Education and Prevention Programme. Expert panel report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication № 97-4051.— Bethesda, 1997.
- Carney I. K., Gibson P. G., Murree-Allen K., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1997.— Vol. 156.— P. 211—216.
- Niimi A., Amitani R., Suzuki K., et al. // *Eur. Respir. J.*— 1998.— Vol. 11.— P. 1064—1069.
- Gibson P. G., Dolovich J., Denburg J., et al. // *Lancet*.— 1989.— Vol. 1, № 8651.— P. 1346—1348.
- Brightling C. E., Ward R., Goh K. L., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1999.— Vol. 160.— P. 406—410.
- Vathenen A. S., Knox A. J., Wisniewski A., et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol. 143.— P. 1317—1321.
- Morice A. H., Kastelik J. A. // *Thorax*.— 2003.— Vol. 58.— P. 901—907.
- French C. L., Irwin R. S., Curley F. J., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 158.— P. 1657—1661.
- Резников А. М., Марченков Я. В. // *Атмосфера. Пульмонолог. аллергол.*— 2002.— № 4.— С. 40—41.
- Irwin R. S., French C. L., Curley F. J., et al. // *Chest*.— 1993.— Vol. 104.— P. 1511—1517.
- Ing A. J., Ngu M. C., Breslin A. B. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol. 149.— P. 160—167.

43. Mittal R. K., Balaban D. H. // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 924—932.
44. Dent J., Dodds W. J., Friedman R. H., et al. // *J. Clin. Invest.*— 1980.— Vol. 65.— P. 256—267.
45. Солдатский Ю. Л. // *Справочник поликлинич. врача.*— 2007.— № 14.— С. 36—39.
46. DeVault K. R. // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*— 2005.— Vol. 15.— P. 289—306.
47. Irwin R. S., Zawacki J. K., Wilson M. M., et al. // *Chest.*— 2002.— Vol. 121.— P. 1132—1140.
48. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. *Хронические обструктивные болезни легких // Под ред. А. Г. Чучалина.*— М., 1998.— P. 275—291.
49. Синопальников А. И., Романовских А. Г. // *Справочник поликлинич. врача.*— 2007.— № 11.— С. 47—57.
50. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. // *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания.*— М., 2004.— С. 102—112.
51. Клячкина И. Л. // *Актуальные проблемы медицинской реабилитации: Сб. науч. трудов.*— М., 2008.— С. 70—72.
52. Jayaram S., Desai A. // *J. Ind. Med. Assoc.*— 2000.— Vol. 98.— P. 68—70.
53. Федосеев Г. Б., Орлова Н. Ю., Шалюга Л. В. // *Новые Санкт-Петербургские врач. ведомости.*— 2002.— Т. 19, № 1.— С. 69—70.

54. Федосеев Г. Б., Зинакова М. К., Ровкина Е. И., Щукина Т. В. // *Новые Санкт-Петербургские врач. ведомости.*— 2002.— Т. 20, № 2.— С. 64—67.
55. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C. S., Baliga V. // *J. Ind. Med. Assoc.*— 2010.— Vol. 108.— P. 313—314, 316—318, 320.
56. Ainapure S. S., Desai A., Korde K. // *J. Ind. Med. Assoc.*— 2001.— Vol. 99, № 2.— P. 111—114.

COUGH: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL MANAGEMENT

A. I. Sinopalnikov, I. L. Klyachkina

The review presents current data of the acute and chronic cough development causes and mechanisms. The notion of cough productiveness/non-productiveness, duration (acute cough, chronic cough) accompanying various diseases of lungs, upper and lower respiratory passages, pulmonary artery thromboembolia, gastroesophageal reflux disease, pharyngolaryngeal reflux, angiotensin-converting enzyme inhibitors administration are assessed. Some data concerning the cough management under various diseases is presented.

Key words: cough, diseases of lungs, gastroesophageal reflux disease, acute respiratory viral infections, chronic obstructive disease of lungs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, ascoril expectorant.

Опубликовано в журнале «Терапевтический архив».— 2012.— № 8.— С. 95—102.
Печатается с разрешения издательства «Медиа Сфера» (Москва).

А. Ф. ЛЕМЕШЕВ

ЛОГИЧЕСКИЕ ОШИБКИ В РАБОТЕ ВРАЧА

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

Истина не обязана быть непременно
яркой и веселой.

Л. Шестов

Одной из частых разновидностей врачебных ошибок являются логические. Происхождение их многообразно, количество составляет несколько сотен. Согласно основным формам мышления, логические ошибки подразделяют на ошибки в понятиях, суждениях и умозаключениях. В настоящей статье разобраны основные ошибки в доказательствах. Именно доказательство является той формой мысли, которой врачи пользуются многократно в течение дня. Алгоритм доказательства в медико-биологических науках принципиально не отличается от такового в других науках.

Ключевые слова: логика, логическая ошибка, понятие, суждение, умозаключение, доказательство, дедуктивное мышление, недедуктивное мышление.

По результатам проведенного в 2008 г. Департаментом здоровья США опроса врачей и скрининга, около 56% врачей нередко совершали серьезные профессиональные ошибки. По данным Института медицины Национальной академии наук США, около 100 000 пациентов умирает в год из-за медицинских ошибок [1, 7].

Научное понятие ошибок в решении различных задач уточнили D. Kahneman и A. Tversky в 1972 г. [2]. Они с коллегами наглядно продемонстрировали несколько воспроизводимых стандартных способов, которыми люди чаще всего пользуются в момент принятия решений. Помимо этого выявлено, чем данные суждения отличаются от оптимального выбора. Такой подход оказался очень продуктивным [3]. Результаты исследований оказались весьма интересными и стали применяться не только в академической психологии, но и в медицине, экономике и политике [4]. За научное обоснование «плохих» и «хороших решений», применимое для любой области человеческой деятельности, этим авторам в 2002 г. присуждена Нобелевская премия [3]. В дальнейшем D. Kahneman и A. Tversky развивали теорию ожидаемой перспективы как более реалистическую альтернативу рациональному логическому выбору [2].

Следует отметить, что D. Kahneman и A. Tversky не изобрели новые подходы, а развили уже имеющиеся. Они лишь расширили границы их применения в самых разных сферах деятельности человека и дополнили экспериментальным материалом. Теория ожидаемой перспективы основана в первую очередь на интуитивном выборе. К сожалению, обучить интуиции невозможно. Интуиция — это принятие решения без осознания промежуточных этапов выбора наличных альтернатив [7]. Клиническое мышление, основанное на интуиции, возможно как исключение, но не как повседневный рабочий инструмент.

Самыми частыми медицинскими ошибками в США являются:

- диагностика болезни, которой на самом деле нет у пациента, и ее лечение;
- ошибочная диагностика;
- неверная интерпретация параклинических исследований (ЭКГ, рентгенологические исследования);
- ошибки при хирургическом вмешательстве;
- лечение органа, в котором отсутствует патологический процесс;
- неоправданные хирургические вмешательства (кесарево сечение, тонзиллэктомия и др.) [8—10].

В данной статье автор следует традиционным путем исследования логических ошибок, который используется в классической логике. Преимуществом такого подхода является ясность анализа и возможность обучения. Логика достаточно давно выделилась из философии и представляет собой самостоятельную и разветвленную область знания. Логических ошибок насчитывается несколько сотен [12], приведем наиболее значимые и частые.

Все логические ошибки делятся на умышленные и произвольные [13]. Умышленные ошибки называют *софизмами* (от греч. софизм — уловка, хитрость). Ошибки этого рода предназначены для того, чтобы заставить оппонента признать поражение. Примерно в 5 веке до н. э. в Греции появились так называемые софисты. Эти люди за большую плату обучали тому, как добиваться в диспуте победы. В античности многие спорные вопросы решались на форуме или в открытом суде, где могло участвовать несколько сот присяжных заседателей. В таких условиях спрос на доказательство имел боль-

шую цену. Ныне софистика встречается в науке как единичное явление. Неумышленные ошибки называются *паралогизмами*. Они встречаются из-за незнания логики, при сильной усталости, перенапряжении. Способность мыслить логически подобна музыкальному слуху. Эта способность во многом имеет врожденный характер, но ее можно выработать при упорной работе над собой [7, 11].

Врачи редко задумываются над тем, что в течение рабочего дня они десятки (даже сотни) раз занимаются доказательством. Диагностика — это доказательство истинности диагноза. Выбор оптимального лечения в любой области медицины — это также доказательство. Даже просмотр анализов относится к доказательству. Например, врач бегло просматривает анализы без диагностической цели. Но и в такой ситуации ему неизбежно приходится доказывать самому себе, что такой-то анализ в норме, а иной имеет патологические отклонения. Медицина наполнена доказательствами. К примеру, клинический разбор представляет собой доказательство в явной форме. А разговор с пациентом зачастую имеет форму завуалированного, скрытого доказательства.

В широком смысле под доказательством понимают уяснение оснований, которые позволяют считать данное суждение истинным. Можно привести более привычную формулировку: доказательство — это правильное умозаключение, вытекающее из истинных посылок (исходных данных) [13].

Есть суждения, истинность которых удостоверяется простым восприятием. Например, все данные объективного физикального исследования относятся к непосредственным (прямым) доказательствам. Так, дефанс мышц брюшной стенки является прямым доказательством перитонита. Однако гораздо чаще доказательство имеет форму умозаключения. По тому, как движется мысль в процессе умозаключения, доказательства делятся на 2 класса: недедуктивные и дедуктивные (силлогизмы).

Дедуктивное умозаключение позволяет получать новое знание на основании ранее известных положений. Эти заранее известные посылки есть то, что излагается в учебниках, пособиях и прочих медицинских источниках. Но в заключении получается новое знание, которое не «читалось» в исходных посылках. Чрезвычайно важно, что вывод дедуктивного умо-

заключения имеет необходимый (безусловный) характер. Если посылки были истинными и ход рассуждения правильным, то вывод получится неизбежно истинным. В этом заключается мощь и непререкаемость силлогизма для нашего разума [13, 15].

Таким образом, дедуктивное умозаключение — вывод необходимых следствий с помощью ранее известных положений. Недедуктивное умозаключение — вывод возможной причины на основании известных следствий.

Среди недедуктивных важнейшими считают индуктивные умозаключения различного типа и умозаключения по аналогии. Любое доказательство движется дедуктивным или недедуктивным способом. Наиболее частой разновидностью недедуктивного способа мышления является индукция.

Какое доказательство считается более надежным и достоверным с точки зрения логики? С помощью дедукции мы обязательно получим истинное заключение, если исходные посылки и ход рассуждения верны. Поэтому силлогизм порою называют «королем доказательств». Но дедуктивное мышление применимо лишь в ранее изученных областях знания. Дедукция использует уже накопленные сведения как трамплин для достоверного вывода.

Индукция позволяет получать только вероятные выводы. В этом ее недостаток. Однако значение индукции как инструмента научного исследования чрезвычайно велико. Открытие новых закономерностей происходит путем анализа полученных следствий в эксперименте. Экспериментальные данные позволяют находить вероятную причину выявленных следствий. Из-за указанной особенности (вероятность заключения) исследователи стараются получить больше экспериментальных данных, что увеличивает достоверность выводов. Математическая обработка экспериментальных данных также помогает понять, насколько достоверны выводы исследователя [14].

Практический врач находится в более выигрышном положении, нежели исследователь. Ведь он может мыслить как дедуктивным, так и недедуктивным способом. При возможности (и склонности) дедукция является предпочтительной. Врач-исследователь самой структурой познавательного процесса поставлен в условия, когда индуктивное мышление будет преобладающим. Следует заметить, что люди ред-

ко мыслят и делают заключения вопреки законам логики. Разум, как правило, интуитивно руководствуется внутренним чувством правильности и достоверности. Считается, что ошибки в доказательствах встречаются реже, чем погрешности в образовании суждений. По мнению И. Канта, существует врожденная несостоятельность в формировании суждений. И этот дефект невозможно восполнить. Изучение логики и логических примеров для нашей способности составлять суждения — это всего лишь костыли, которые помогают ходить, но не излечивают хромоту [16].

В любом доказательстве, вне зависимости от его содержания, есть 3 составляющие. Медицинское доказательство не является исключением. Поэтому алгоритм доказательства в медицине имеет ту же структуру, что и в других областях знания:

— вначале анализируются сведения о больном (дано);

— затем врач размышляет дедуктивным или недедуктивным методом;

— в итоге получается результат доказательства (диагноз, выбор метода лечения, выбор профилактических мер и др.); в логике результат доказательства называют тезисом [13, 14].

В традиционной логике ошибки в доказательствах также подразделяются на 3 группы: ошибки в посылках, то есть в основаниях доказательства (дано); ошибки в аргументации (неправильное рассуждение); ошибки в отношении тезиса (мысль, которую следует доказать) [17].

Ошибки в основаниях доказательства

Выделяют 3 основных типа ошибок в посылках. Прежде, чем их перечислить, приведем краткие выдержки из статьи в журнале «Здравоохранение», где представлены все 3 разновидности [18].

Больной поступил в отделение реанимации в 15.30 в бессознательном состоянии. Через час констатирована клиническая смерть. Содержание этилового спирта в крови при поступлении составляло 4‰. Диагностировано острое отравление этанолом. Кома III степени.

АД при поступлении 120/70, пульс — 96 уд./мин. При аускультации отмечено везикулярное дыхание. Рентгенография ОГК и краниограмма — без существенной патологии. На аутопсии из начального отдела трахеи извлечен ку-

сок мяса в объеме около 50 см³ (5,5х3,3 см). Покрасневший диагноз — механическая асфиксия. Отметим, что уровень этанола 4‰ по общепринятой шкале балансирует между тяжелым опьянением и алкогольной комой [14].

Анализ: не очень верится, что врач прослушивал везикулярное дыхание у поступившего пациента. Кусок мяса практически закупорил трахею. Как можно ставить диагноз комы III степени при уровне АД 120/70 и пульсе 96 уд./мин?! Привычный к алкоголю мужчина с 4‰ этанола в крови вряд ли мог впасть в тяжелое коматозное состояние на этой почве.

Эти и иные дефекты подпадают под категорию ошибок в посылках.

1. Ложное основание (лат. *error fundamentalis*) — основное заблуждение. Это попытка вывести тезис (диагноз) из ложных аргументов.

2. Порочный круг (*circulus vitiosus*) — это метание мысли по замкнутому кругу, подобно белке в колесе. Ложные аргументы доказывают неправильный диагноз: этанол в крови — алкогольная кома. А неверный диагноз в свою очередь убеждает врача в правильности исходных данных.

3. Непонимание банальной последовательности во времени и истинной причинной связи. Это правило звучит так: «после того» далеко не всегда означает «вследствие того» (*post hoc non est propter hoc*). Пациенты и их родственники почти всегда ищут причину болезни в прошлом, выхватывая самое заметное, лежащее на поверхности. В приведенном случае родственники ссылались на злоупотребление алкоголем, а врач не воспринял это критично, находя опору в объективных и лабораторных исследованиях.

Ошибки в рассуждениях (аргументации)

Уже упомянуто о том, что дедуктивное рассуждение (от общего к частному и единичному) дает достоверный вывод, индукция — лишь вероятный (более или менее) вывод. Автор не склонен давать советы по клиническому мышлению. Как правило, стиль мышления у врача складывается самопроизвольно на основе его психологических способностей. В то же время есть прекрасные диагносты, которые мыслят по аналогии, припоминая сходный случай из своей практики. Правда, путь аналогий требует огромного врачебного опыта. Память должна хранить гигантскую картотеку. Поэтому так ценятся врачи с большим практическим опытом.

Общее название ошибок в рассуждениях — мнимое следование. Все разновидности мнимых следований (*не вытекает*) принято разделять в соответствии с видами умозаключений: аналогия, индукция, дедукция.

Наиболее частой ошибкой в дедуктивных рассуждениях является *учетверение терминов*. В правильном силлогизме (дедуктивном умозаключении) должно быть 3 термина: большой, малый и средний. Если один из терминов неточен (употреблен в другом смысле), это называется *учетверением терминов*. Ниже приведены 2 примера.

Население этой страны отличается плохим состоянием здоровья.

Вы — гражданин этой страны.

Следовательно, у вас плохое здоровье.

Ошибка видна невооруженным глазом. Плохое здоровье населения — это статистический показатель. Но вовсе необязательно, что конкретный человек входит в эту категорию. Гражданин не есть население в целом.

Врач — это человек с горячим сердцем и холодным разумом.

Вы обладаете горячим сердцем и холодным разумом.

Следовательно, вы есть врач.

Ошибка в данном силлогизме аналогична предыдущей. Афористичность фразы привела к тому, что всех людей с горячим сердцем и холодным умом причисляют к врачебному кругу.

Еще одна ошибка дедукции — *от сказанного в относительном смысле к сказанному безотносительно*. Все истины конкретны в том смысле, что они верны лишь при определенных условиях. Ограничивающие рамки не всегда выражаются явно. Нередко их принимают по умолчанию.

Триметазидин (предуктал) — препарат с мощным воздействием на метаболизм миокардиоцитов, в том числе в условиях ишемии.

У больного И. имеется ишемия миокарда.

Следовательно, для лечения больного И. показан триметазидин.

Силлогизм правилен. Но дело в том, что в кардиологии эффективными считаются лишь те лекарства, которые увеличивают выживаемость пациентов [19, 20]. Триметазидин действительно улучшает обменные процессы в миокарде, но не влияет на выживаемость [19]. Поэтому категорический вывод о назначении

триметазида правильное заменить на более обтекаемый — «возможно», «не лишено смысла», «как препарат второго ряда».

От смысла разделительного к смыслу собирательному — классическая дедуктивная ошибка. Она состоит в том, что о целом утверждается то, что справедливо только для отдельных его частей.

Предположим, родственник спрашивает о прогнозе для пациента с инфарктом миокарда. Врач отвечает, что гемодинамика стабильна, нет признаков сердечной недостаточности, ЭКГ улучшается. Все сказанное справедливо. Но родственник почти наверняка расценит слова врача как обещание благоприятного прогноза. В действительности — прогноз неопределенный. И в такой ситуации лучше говорить о том, что «всякое бывает», чем выхватывать из общего контекста места, свидетельствующие о хорошей динамике.

Еще одна дедуктивная ошибка — *чрезмерное доказательство*.

Эта ошибка подразумевает такое изобилие материала в доказательствах, которое позволяет доказывать не только искомый тезис, но также иные положения. В итоге создается двусмысленная (неопределенная) ситуация, когда выбранная альтернатива не является единственной. Иллюстрацией может быть статья в журнале «Здравоохранение» об алгоритме диагностики алкогольной зависимости [21]. Логическая ошибка состоит в том, что почти у всех обследованных пациентов обнаружены маркеры гепатотропных вирусов. Из этого вытекает неопределенность этиологического фактора поражения печени. Поэтому вывод о максимальной значимости некоторых лабораторных показателей для диагностики алкогольной зависимости трудно считать хорошо аргументированным.

Обращение к авторитету. Доказательство нередко подменяется ссылкой на авторитет какого-либо источника. Современная система ссылок, где порядковый номер в скобках указывает на источник, помещенный в конце работы, придуман примерно 500 лет назад монахами в Западной Европе. Обращение к авторитету — вполне допустимый способ обоснования. Но данный способ аргументации не подменяет собою доказательство. Обращение к авторитету есть мнение какого-то специалиста, но не продуманное доказательство [17].

Поспешное обобщение относится к ошибкам индуктивного мышления. Оно означает вывод на основе недостаточного количества фактов. Далеко не всегда эта ошибка обусловлена небольшим числом обследованных пациентов. Даже в тех случаях, когда их число составляет сотни, сохраняется вероятность ошибки из-за того, что исследователь при объяснении полученных фактов упустил какую-то альтернативу. Сложность изучаемых процессов приводит к тому, что некое явление может быть обусловлено разными причинами, а иногда их сочетанием [10].

Ошибки относительно доказываемого тезиса

Тезис в любом доказательстве должен оставаться одним и тем же на всем протяжении, его формулировка должна быть ясной.

Оба требования выражают очень важное логическое свойство — определенность и неизменность. Общее название ошибок относительно тезиса — подмена тезиса.

Для иллюстрации рассмотрим тему круглого стола в редакции журнала «Здравоохранение» «Остеопороз: болезнь придуманная или реальная?» [22]. Заглавие служит тезисом, и в нем прослеживаются 3 ошибки.

1. Остеопороз может быть как заболеванием, так и синдромом. В силу этого его правильнее называть состоянием. Ошибка данного вида называется *переходом в другой род*. В данном случае эта неточность не искажает смысл обсуждения. Но такая логическая «безобидность» не всегда бывает в случаях перехода в другой род.

2. Гораздо существеннее нарек на то, что врачи могут «выдумывать» несуществующие болезни. Такой журналистский прием встречается нередко и предназначен для привлечения внимания читателя. В логике он называется *аргументом к публике* (*argumentum ad hominem*). Если в журналистике и адвокатской практике привлечение внимания публики любой ценой может быть оправдано, то в научных публикациях этот прием недопустим.

3. Название «реальная болезнь» предполагает существование не только «придуманных», но и «виртуальных заболеваний». Данная погрешность называется *апелляцией к незнанию* (*argumentum ad ignorantiam*) с некоторой эмоциональной окраской [17]. Любое описанное

заболевание является действительным процессом, поэтому эпитет «реальный» — лишний.

В практической медицине подмена тезиса встречается при дифференциальной диагностике. Дифференциальный диагноз чаще выставляется путем исключения сходных заболеваний, имеющих общие признаки или синдромы. Очень важно проводить дифференциацию одной болезни от другой до конца, не «перепрыгивая» от одного заболевания к другому. В противном случае можно утратить первоначальную нить.

Таким образом, источником логических ошибок являются различные причины психологического, языкового, логико-гносеологического и иного характера. Появлению ошибок способствует прежде всего то, что многие логически неправильные рассуждения внешне похожи на правильные. Немаловажную роль играет то обстоятельство, что даже в научных рассуждениях не все шаги образования суждений и умозаключений бывают выраженными в явной форме. Сокращенный характер рассуждений (они не исследованы автором настоящей статьи) часто маскирует неявно подразумеваемые ложные посылки или неправильные логические приемы. Источником логических ошибок является недостаточная логическая культура, сбивчивость мышления, нечеткое понимание того, что дано и что требуется доказать в ходе рассуждения, неясность применяемых понятий и суждений [8, 12]. Сумбурность мышления бывает тесно связана с логическим несовершенством языковых средств, применяемых при формулировке тех или иных суждений и выводов. Последнее особенно часто встречается при использовании иностранных терминов [23]. Помимо того, источником ошибок может быть также эмоциональная неуравновешенность или возбужденность [13, 17].

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.LouisvilleDoctorsErrorsLawyersAttorneysforKentuckyMedicalMalpractice>.
2. Kahneman D., Tversky A. // *Cogn. Psychol.*— 1972.— Vol. 3, № 3.— P. 430—454.
3. <http://Nobelprize.org>.
4. Kahneman D., Shane F. // *Heuristics and Biase: The Psychology of Intuitive Judgment / Eds. T. Gilovich, D. Griffin, D. Kahneman.* — Cambridge, 2002.— P. 51—52.
5. Gilovich T., Griffin D. // *Ibid.*— P. 1—4.
6. Tavis C., Aronson E. *Mistakes Were Made (But Not by Me): Why We Justify Foolish Beliefs, Bad Decisions and Hurtful Acts.*— 2007.

7. Kahneman D., Knetsch J., Thaler R. // *J. Polit. Econ.*— 1990.— Vol. 98, № 6.— P. 1325—1348.
8. Stanovich K. *What Intelligence Tests Miss: The Psychology of Rational Thought.*— New Haven, 2009.
9. Erev I., Ert E., Yechiam E. // *J. Behav. Decis. Making.*— 2008.— Vol. 21, № 4.— P. 575—597.
10. Gal D. // *Judgment Decis. Making.*— 2006.— Vol. 1, № 1.— P. 23—32.
11. Harinck F., van Dijk E., van Beest I., Mersmann P. // *Psychol. Sci.*— 2007.—Vol. 18, № 11.— P. 1099—1105.
12. Светлов В. А. Современная логика: Учеб. пособие.— СПб., 2006.
13. Кондаков Н. И. *Логический словарь-справочник.*— М., 1975.
14. Попов Ю. П. *Логика: Учеб. пособие.*— М., 2009.
15. Асмус В. Ф. *Логика: Учебник.*— М., 2001.
16. Кант И. *Сочинения. Т. 3.— Критика чистого разума.*— М., 1964.
17. Уемов А. И. *Логические ошибки.*— М., 1958.
18. Гришенкова Л. Н., Голубева Н. Н. // *Здравоохранение.*— 2011.— № 7.— С. 49—51.
19. Tognoni G. // *Eur. Heart J.*— 2010.— Vol. 18, № 7.— P. 1489.
20. <http://www.gai.ru/law/?id=153>.
21. Мицура В. М., Сквиря И. М. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 9.— С. 65—69.
22. Остеопороз: болезнь придуманная или реальная? // *Здравоохранение.*— 2011.— № 6.— С. 65—69.
23. Лемешев А. Ф. // *Мед. журн.*— 2010.— № 1.— С. 151—154.

Поступила 07.10.11.

LOGICAL MISTAKES IN DOCTOR'S PRACTICE

A. F. Lemeshev

Logical mistakes are one of the most often physician's mistakes. The logical mistakes origin is diverse, several hundred of such mistakes are known. In accordance with the main mentality forms the logical mistakes are divided into notion mistakes, estimate mistakes, and discourse mistakes. The main substantiation mistakes are considered in the publication. Substantiation is that form of cogitation physicians practice many times during a day. The substantiation structure in medico-biological sciences does not differ radically from the substantiation algorithms in other sciences.
Key words: logics, logical mistake, notion, estimate, discourse, substantiation, deductive and non-deductive mentality.

А. А. АРАБЕЙ, Д. Ю. ПЕТРОВА, М. М. ЗАФРАНСКАЯ

НЕЙРОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

*Возможность применения клеточных технологий в репаративной медицине для регенерации различных органов и тканей предполагает альтернативный подход к лечению ряда заболеваний. Стволовые клетки характеризуются способностью к самообновлению, а также дифференцировке в различных направлениях. Преимущества использования мезенхимальных/стромальных стволовых клеток (МСК) по сравнению с другими клеточными линиями заключаются в возможности их получения из аутологичных тканей. МСК можно выделить из костного мозга, жировой ткани, хряща, синовиальной оболочки, надкостницы, а также мышечной ткани пациента с последующим наращиванием клеточной биомассы и дифференцировкой в различных направлениях. Известно, что нервная ткань обладает ограниченными репаративными возможностями. МСК жировой ткани (МСК ЖТ) способны дифференцироваться в различные клетки мезенхимального происхождения, такие как адипоциты, остеобласты, миоциты, хондроциты, эндотелиальные клетки и кардиомиоциты. Последние исследования описывают способность МСК ЖТ дифференцироваться в нейроно- и глиеподобные клетки *in vitro*. Дана характеристика дифференцировочного потенциала МСК ЖТ и доказана их способность дифференцироваться в нейральном направлении.*

Ключевые слова: периферический нерв, шванновские клетки, мезенхимальные стволовые клетки, дифференцировка.

Нервная система имеет довольно сложное гистологическое строение. В ее состав входят нервные клетки (нейроны), нервные волокна, нейроглия и соединительнотканые элементы. Нормальное функционирование нервной системы основано на морфологической интеграции и взаимодействии всех этих компонентов между собой. Нейроны являются основной структурно-функциональной единицей нервной системы [1]. Аксон нейрона, окруженный глиальными клетками и соединительноткаными оболочками, образует нервное волокно периферической нервной системы (ПНС). Шванновские клетки (ШК), спиралевидно обертывают нервные волокна отростками цитоплазматической мембраны, осуществляя опорную, защитную и трофическую функции. Кроме этого, ШК синте-

зируют миелин, обеспечивающий изоляцию нервного волокна и повышение скорости проведения нервного импульса [2, 3].

Миелиновые и безмиелиновые нервные волокна образуются в зависимости от того, какие ШК их окружают — миелинизирующие или немиелинизирующие. Способность к миелинизации предшественников ШК обусловлено интеграцией внутренних и внешних сигналов. Нейрегулины, экспрессирующиеся аксонами, и ламинины базальной пластины, окружающие ШК, являются основными регуляторами их дифференцировки по тому или иному пути [4].

Миелинизирующие ШК — основные продуценты миелина в ПНС. В процессе эмбриогенеза они образуются из клеток нервного гребня наряду с сенсорными нейронами спинальных ганглиев, меланоцитами и другими клетками [5]. Миелинизирующие ШК по своей структуре и функциям напоминают олигодендроциты центральной нервной системы (ЦНС), немиелинизирующие — астроциты ЦНС [6].

Для нормального развития ПНС необходимо достаточное количество ШК, поскольку они отвечают за рост и проводимость аксонов посредством синтеза и секреции нейроростовых и нейротрофических факторов [7]. ШК входят также в состав эндоневральной оболочки наряду с эндотелиальными клетками, фибробластами и коллагеновыми волокнами.

В процессе развития ПНС незрелые ШК осуществляют синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, формирующего в дальнейшем базальную пластину. В исследованиях *in vitro* показано, что незрелые ШК активно продуцируют коллаген. При культивировании ШК в среде, не содержащей аскорбиновую кислоту, которая является основным кофактором посттрансляционной модификации коллагена, снижается секреция коллагеновых триммеров, участвующих в образовании экстрацеллюлярного матрикса [8, 9].

Установлено, что ШК играют ключевую роль в процессе регенерации нервного волокна. Повреждение периферического нерва зачастую инициирует его дегенерацию, сопровождающуюся привлечением макрофагов, которые наряду с ШК уничтожают остатки разрушенных аксонов и миелина, при этом базальная пластинка не разрушается [10].

Степень регенерации аксона в большей мере зависит от функций ШК, чем от аксонального

роста [11]. По результатам многочисленных исследований установлены следующие механизмы регенерации нерва с участием ШК: 1) повышенный синтез адгезивных молекул; 2) продукция протеинов экстрацеллюлярного матрикса, в частности коллагена; 3) повышенный синтез нейротрофических факторов и их рецепторов. При повреждении нерва нарушается связь между аксоном и ШК. После пересечения нерва ШК начинают активно пролиферировать в проксимальной его части и мигрировать в зону повреждения. Они способствуют росту аксонов, образуя своеобразную колонну, направляющую регенерирующие аксоны в процессе роста между базальными мембранами к дистальной части поврежденного нерва. Одновременно ШК начинают активно синтезировать различные нейротрофические факторы, включая NGF, BDNF, NT3, NT4/5 и NT6 для усиленного аксонального роста [12]. В процессе регенерации осуществляется устойчивая экспрессия ШК коллагена I, III и IV типов в проксимальной части нерва. Позже к синтезу коллагена I типа подключаются фибробласты эндоневральной оболочки. Именно коллаген I и III типов осуществляет механическую поддержку аксонального роста и процесса регенерации в целом [13].

Одним из многообещающих методов репарации нерва ПНС является использование ШК в силу их способности индуцировать процесс регенерации поврежденного нервного волокна. Благодаря экспрессии нейротрофических цитокинов, способствующих росту аксонов, они особенно интересны для регенеративной медицины.

ШК можно культивировать *in vitro*, их применение в составе невралного протеза может значительно улучшить скорость и качество аксональной регенерации [14]. В. Strauch и соавт. показали в эксперименте, что применение ШК в составе специального матрикса с целью регенерации нервных волокон у животных приводит к восстановлению дефектов нерва размером до 40—60 мм [15].

Тем не менее использование аутологических ШК для лечения острых повреждений нерва невозможно вследствие технологической специфики и длительных временных затрат, необходимых для получения культуры клеток и ее наращивания. Требуется не менее 10 нед для того, чтобы получить достаточное количество ШК с целью их дальнейшего применения в ка-

честве клеточного трансплантата [16]. Такая задержка в лечении поврежденного нерва может привести к неблагоприятному клиническому исходу. При этом использование нейропротекторов не решает проблему улучшения регенеративного потенциала нервных клеток [17].

Трансплантация аллогенных культур ШК возможна только при их наличии в специальных клеточных хранилищах, что позволило бы безотлагательно провести операцию. Более того, все аллогенные культуры необходимо предварительно исследовать на иммунологическую совместимость для предупреждения отторжения трансплантируемых клеток [18]. Использование аллогенных ШК для репарации нерва перспективно при условии проведения корректной иммуносупрессирующей терапии [19, 20].

Еще одной проблемой, связанной с трансплантацией клеток, является равномерность их распределения в трансплантируемом матриксе. Гомогенность распределения достигается с помощью различных биологических или синтетических материалов, обладающих свойствами экстрацеллюлярного матрикса [21]. При этом матрикс должен способствовать пролиферации трансплантируемых клеток, а также как можно более длительному нахождению их на своей поверхности. Использование натуральных компонентов, свойственных экстрацеллюлярному матриксу, таких как коллаген, фибрин и гиалуроновая кислота, в составе гидрогеля дали вполне удовлетворительные результаты [22]. Для трансплантации ШК применялся альгинатный гидрогель. Показано, что альгинат обладает низкой степенью деградации, что может вызвать физиологическую обструкцию регенерирующих аксонов [23]. Более усовершенствованной системой для трансплантации клеток являются микро- и нановолокна, которые можно размещать в протезе самыми разнообразными способами. Установлено, что аксональная регенерация напрямую зависит от диаметра и способа группирования этих волокон [24]. Возможно также конструирование и покрытие волокон с помощью экстрацеллюлярных матриксных молекул (коллаген/ламинин) [25]. Данное направление нуждается в дальнейших исследованиях с целью выявления матрикса, удовлетворяющего всем условиям, необходимым для достижения полной регенерации поврежденного нерва.

В настоящее время активно ведется поиск аутологичных клеток, способных стимулировать регенерацию нервной ткани путем секреции нейротрофических факторов роста, дифференцироваться в нейральном направлении. Мультипотентными свойствами, а также высоким восстановительным потенциалом обладают стволовые клетки.

Перспектива применения стволовых клеток в репаративной медицине является весьма актуальной и привлекает внимание все большего числа исследователей. Стволовыми клетками называют клетки, обладающие способностью к самообновлению путем неоднократного митотического деления, а также дифференцирующиеся в различных направлениях с образованием разнообразных типов специализированных клеток. Все стволовые клетки в зависимости от дифференцировочного потенциала подразделяются на тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные, олигопотентные и унипотентные. Тотипотентные клетки являются основой для образования эмбриональных и экстраэмбриональных тканей, из которых в дальнейшем формируется организм. Плюрипотентные стволовые клетки способны дифференцироваться в эктодермальные, эндодермальные и мезодермальные зародышевые листки, из которых в последствии образуются все органы и ткани [26]. Установлено, что стволовые клетки, принадлежащие к определенному зародышевому листку (как *in vitro*, так и *in vivo* после трансплантации), способны дифференцироваться в клетки другого происхождения. Это свойство пластичности или способности к трансдифференцировке вызывает огромный интерес в области тканевой инженерии вследствие возможного терапевтического потенциала [27].

По своему происхождению стволовые клетки классифицируются на эмбриональные, фетальные, перинатальные, взрослые и индуцированные плюрипотентные клетки. Особый интерес исследователей вызывают стволовые клетки взрослого организма. Располагаясь во всех органах и тканях, эти клетки принимают активное участие в процессах физиологического обновления и регенерации. Взрослые стволовые клетки являются олиго- или унипотентными, поскольку их способность пролиферировать *in vitro* лимитирована.

Источниками получения стволовых клеток у взрослого организма могут служить перифери-

ческая кровь, костный мозг (КМ), жировая ткань (ЖТ), сердце, поджелудочная железа и другие ткани [26].

Благодаря многочисленным исследованиям структура и функции костного мозга изучены достаточно хорошо. КМ включает две отдельные популяции прогенеторных клеток: гемопоэтическую и стромальную. Традиционно принято считать, что стромальные прогенеторные клетки КМ, называемые также мезенхимальными стволовыми клетками, способны дифференцироваться в клетки-предшественники тканей мезенхимального происхождения, такие как костная, хрящевая, жировая, мышечная и соединительнотканная [28]. Последние исследования показали, что мезенхимальные/стромальные стволовые клетки (МСК) способны пересекать границу принадлежности к определенному росту и дифференцироваться в клетки других линий. I. M. Barbash и соавт. установили, что МСК после их непосредственного введения в сердце могут трансдифференцироваться в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки [29]. По этой причине МСК являются идеальными для использования их в регенеративной медицине.

Наиболее важным аспектом в регенерации нерва является способность МСК дифференцироваться в нейральном направлении [30—32]. Существуют исследования, описывающие использование МСК КМ для трансплантации при повреждении периферического нерва. В культуре МСК, стимулированных ростовыми факторами, выявлена экспрессия глиальных маркеров, специфичных для ШК, причем после трансплантации этих клеток в составе протеза для лечения поврежденного седалищного нерва крысы они интегрировали в регенеративный ростовой конус [33]. Также при моделировании повреждения седалищного нерва выявлена направленная миграция МСК к месту повреждения и дифференцировка недифференцированных клеток после их введения в травмированную зону [34]. D. Wang и соавт. продемонстрировали, что трансплантация недифференцированных МСК в нервный канал стимулирует рост аксона с последующим восстановлением моторной функции [35]. Установлено, что МСК способны дифференцироваться *in vitro* в клетки с фенотипом, свойственным ШК, которые после трансплантации в нервный канал принимают активное участие в процессе регенера-

ции нерва [33]. Показано, что дифференцированные МСК как человека, так и животных соответствуют морфологическим, молекулярным и функциональным характеристикам ШК [36, 37]. Особенно важным является тот факт, что дифференцированные МСК синтезируют и секретируют нейротрофины и усиливают экспрессию генов, отвечающих за синтез миелина, при совместном культивировании с нейральными клетками [38, 39]. Кроме того, дифференцированные МСК способны экспрессировать различные ростовые факторы [40]. Однако получение МСК из КМ является инвазивной и достаточно болезненной процедурой, в связи с чем в качестве альтернативного источника получения МСК может использоваться ЖТ [41, 42].

ЖТ, как и КМ, имеет мезенхимальное происхождение. Установлено, что она является источником популяции мультипотентных стволовых клеток, фенотип и генетический профиль которых идентичны МСК, полученным из КМ [43, 44]. Значительное содержание ЖТ человека в подкожных областях дает возможность получить материал при стандартной процедуре липосакции, что позволяет отказаться от болезненного метода забора КМ. При этом количество МСК, получаемых из него, колеблется от 1 на 25 000 до 1 на 100 000 клеток КМ [45, 46]. МСК ЖТ составляют около 2% от всех клеток липоаспирата [44]. Для МСК ЖТ характерны более высокие темпы роста и пролиферации при культивировании, что значительно сокращает сроки получения необходимого количества при использовании в клеточной терапии. Установлено, что у крысы МСК ЖТ имеют более высокую скорость пролиферации по сравнению с МСК КМ [41]. Известно также, что дифференцировочный потенциал МСК ЖТ и КМ, полученных у человека и приматов, значительно отличается с увеличением количества пассажей [47].

ЖТ содержит гетерогенную популяцию стромальных клеток, включая адипоциты, преадипоциты, фибробласты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги и лимфоциты [48]. При культивировании полученной фракции клеток в условиях *in vitro* одни клетки постепенно вытесняются из культуры активно делящимися клетками. Примером этому могут послужить клетки, несущие маркер эндотелиальных клеток CD31 [49]. Другие остаются в исходном процентном соотношении, например клет-

ки, несущие маркер c-kit [50]. Выдвинуто предположение, что МСК ЖТ происходят из сосудистых клеток-предшественников [51]. Данное предположение основано на том, что концентрация МСК значительно выше в тех участках ЖТ, которые снабжаются кровью [52].

Доказано, что МСК, полученные из липоаспирата, способны дифференцироваться *in vitro* в остеогенном, адипогенном, миогенном и хондрогенном направлениях при стимулировании специфическими ростовыми факторами [28, 42], а также в нейральном направлении [53, 54] с образованием линий нейронов [55], олигодендроцитов [56] и ШК [41, 57]. Установлено, что дифференцированные в ШК МСК ЖТ стимулируют рост нейрита и процесс миелинизации при совместном культивировании с нейральными клетками аналогично ШК [39].

Одним из важнейших способов подтверждения трансдифференцировки МСК в другой тип клеток является доказательство их способности экспрессировать специфические маркеры. Для идентификации ШК можно использовать глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), белок S100 β , периферический миелиновый протеин P0, основной миелиновый протеин, рецептор фактора роста нервов (NGF, p75), периферический миелиновый протеин 22 и CNPase (2',3'-Cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase) [58]. В качестве маркера, экспрессирующегося всеми нейральными клетками-предшественниками, применяется нестин, относящийся к четвертому типу семейства промежуточных нейрофиламентных белков и экспрессирующийся активно делящимися клетками ЦНС и ПНС в процессе эмбриогенеза [59]. Во взрослом организме он экспрессируется лишь нейральными клетками-предшественниками либо при патологии нервной системы (например, глиальные рубцы в месте травмирования нерва) [60]. Установлено, что МСК ЖТ в процессе дифференцировки экспрессируют нестин в большей степени по сравнению с МСК КМ [41]. GFAP является основной структурной субъединицей филаментов клеток глиального происхождения. Показано, что GFAP участвует в регенерации нервных волокон после механического повреждения и формировании глиального рубца во многих отделах ЦНС [61]. CNPase является миелиноассоциированным энзимом, составляя 4% от всех миелиновых протеинов ЦНС [62]. Семейство белков S100 представля-

ет собой группу универсальных макромолекул, участвующих в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации, а также в ответных реакциях генов раннего реагирования, реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [63]. Экспериментально доказано участие белков S100 в регуляции направленного роста отростков нейронов и в завершении нейрогенеза как в морфологическом, так и функциональном отношении [64]. NGF — известный нейротрофический фактор, обуславливающий выживание и дифференцировку нейрональных клеток, а также рост аксонов и поддержание синаптических связей [65]. Все вышеперечисленные белки относятся к семейству нейрострофовых и нейротрофических факторов, способствующих пролиферации, дифференцировке, поддержанию жизнеспособности и функционирования нервных клеток, а также участвующих в процессе миелинизации [66]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что МСК ЖТ лабораторных животных, культивируемые в присутствии глиальных ростовых факторов (GGF-2, bFGF, PDGF, фторсколин), начинают активно экспрессировать специфические белки GFAP, S100, p75, β III-тубулин и нейрофиламенты, а также способны стимулировать рост аксонов нейроноподобных клеток линии NG108-15 *in vitro*. При этом дифференцированные МСК изменяют свою морфологию и начинают функционировать подобно ШК [41, 56, 67]. При сравнении дифференцировочного потенциала МСК ЖТ и КМ у приматов установлено, что *in vitro* МСК ЖТ обладают более высоким нейрогенным потенциалом. Об этом свидетельствовали более интенсивное изменение фенотипа МСК ЖТ при стимуляции факторами индуцирующими нейрогенез, а также более выраженная экспрессия нестина и MAP2 (microtubule associated protein-2) [55]. При этом дифференцировка в адипогенном и остеогенном направлении обеих клеточных линий по скорости и качеству не отличалась. S. Jang и соавт. исследовали нейрогенный потенциал МСК ЖТ человека [68]. Показано, что в условиях нейтральной дифференцировки *in vitro* МСК ЖТ экспрессируют маркеры, свойственные нейрональным клеткам-предшественникам (нестин),

нейронам (Tuj1, MAP2, NFL, NFM, NFH, NSE, NeuN) и глиальным клеткам (GFAP, CNPase).

Таким образом, приведенные данные подтверждают возможность использования МСК ЖТ в клинической практике как альтернативного источника ШК для репарационной терапии нервной ткани. При корректном сочетании биоматериалов, биологических механизмов и клеточных трансплантатов можно добиться значительного успеха в данной сфере, решив таким образом вопрос лечения повреждений периферических нервов с полным восстановлением всех функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярош А. А. *Нервные болезни* / Под ред. А. А. Яроша.— Киев, 1985.
2. Kerns J. M. // *Tech. Reg. Anesth. Pain Manag.*— 2008.— Vol. 12, № 3.— P. 127—133.
3. Тишевской И. А. *Анатомия центральной нервной системы: Учеб. пособие.*— Челябинск, 2000.— С. 131.
4. Bhatheja K., Field J. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*— 2006.— Vol. 38, № 12.— P. 1995—1999.
5. Woodhoo A., Sommer L. // *Glia.*— 2008.— Vol. 56, № 14.— P. 1481—1490.
6. Jessen K. R. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*— 2004.— Vol. 36, № 10.— P. 1861—1867.
7. Atanasoski S., Boentert M., de Ventura L., et al. // *Mol. Cell Neurosci.*— 2008.— Vol. 37, № 3.— P. 519—527.
8. Bunge M. B., Williams A. K., Wood P. M., et al. // *J. Cell Biol.*— 1980.— Vol. 84, № 1.— P. 184—202.
9. Moya F., Bunge M. B., Bunge R. P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1980.— Vol. 77, № 11.— P. 6902—6906.
10. Griffin J. W., Kidd G., Trapp B. D. // *Peripheral Neuropathy.*— Philadelphia, 1993.— P. 317—330.
11. Son Y. J., Thompson W. J. // *Neuron.*— 1995.— Vol. 14, № 1.— P. 125—132.
12. Geuna S., Nicolino S., Raimondo S., et al. // *Microsurgery.*— 2007.— Vol. 27, № 5.— P. 429—438.
13. Nath R. K., Mackinnon S. E., Jensen J. N., Parks W. C. // *J. Neurosurg.*— 1997.— Vol. 86, № 5.— P. 866—870.
14. Hadlock T., Sundback C., Hunter D., et al. // *J. Tissue Eng.*— 2000.— Vol. 6, № 2.— P. 119—127.
15. Strauch B., Rodriguez D. M., Diaz J., et al. // *J. Reconstr. Microsurg.*— 2001.— Vol. 17, № 8.— P. 589—595.
16. Mosahebi A., Woodward B., Wiberg M., et al. // *Glia.*— 2001.— Vol. 34, № 1.— P. 8—17.
17. Hart A. M., Terenghi G., Wiberg M. // *Neurol. Res.*— 2008.— Vol. 30, № 10.— P. 999—1011.
18. Mosahebi A., Fuller P., Wiberg M., Terenghi G. // *Exp. Neurol.*— 2002.— Vol. 173, № 2.— P. 213—223.
19. Kvist M., Danielsen N., Dahlin L. B. // *J. Peripher. Nerv. Syst.*— 2003.— Vol. 8, № 4.— P. 251—259.
20. Sulaiman O. A., Voda J., Gold B. G., Gordon T. // *Exp. Neurol.*— 2002.— Vol. 175, № 1.— P. 127—137.
21. Lutolf M. P., Hubbell J. A. // *Nat. Biotechnol.*— 2005.— Vol. 23, № 1.— P. 47—55.
22. Kalbermatten D. F., Kingham P. J., Mahay D., et al. // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*— 2008.— Vol. 61, № 6.— P. 669—675.

23. Mosahebi A., Simon M., Wiberg M., Terenghi G. // *J. Tissue Eng.*— 2001.— Vol. 7, № 5.— P. 525—534.
24. Wen X., Tresco P. A. // *J. Biomed. Mat. Res.*— 2006.— Vol. 76, № 3.— P. 626—637.
25. Armstrong S. J., Wiberg M., Terenghi G., Kingham P. // *J. Tissue Eng.*— 2007.— Vol. 13, № 12.— P. 2863—2870.
26. Ilic D., Polak J. M. // *Br. Med. Bull.*— 2011.— Vol. 98, № 1.— P. 117—126.
27. Geuna S., Tos P., Battiston B. // *Intl. Rev. Neurobiol.*— 2009.— Vol. 87.— P. 393—399.
28. Muraglia A., Cancedda R., Quarto R. // *J. Cell Sci.*— 2000.— Vol. 113, № 7.— P. 1161—1166.
29. Barbash I. M., Chouraqui P., Baron J., et al. // *Circulation.*— 2003.— Vol. 108, № 7.— P. 863—868.
30. Woodbury D., Schwarz E. J., Prockop D. J., Black I. B. // *J. Neurosci. Res.*— 2000.— Vol. 61, № 4.— P. 364—370.
31. Bossolasco P., Cova L., Calzaross C., et al. // *Exp. Neurol.*— 2005.— Vol. 193, № 2.— P. 312—325.
32. Kim B. J., Seo J. H., Bubien J. K., Oh Y. S. // *Neuroreport.*— 2002.— Vol. 13, № 9.— P. 1185—1188.
33. Tohill M., Mantovani C., Wiberg M., Terenghi G. // *Neurosci. Lett.*— 2004.— Vol. 362, № 3.— P. 200—203.
34. Zhang P., He X., Liu K., et al. // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.*— 2004.— Vol. 32, № 4.— P. 509—518.
35. Wang D., Liu X. L., Zhu J. K., et al. // *Brain Res.*— 2008.— Vol. 1188.— P. 44—53.
36. Mahay D., Terenghi G., Shawcross S. // *Biotechnol. Appl. Biochem.*— 2008.— Vol. 51, № 4.— P. 167—176.
37. Brohlin M., Mahay D., Novikov L. N., et al. // *Neurosci. Res.*— 2009.— Vol. 64, № 1.— P. 41—49.
38. Mahay D., Terenghi G., Shawcross S. G. // *Exp. Cell Res.*— 2008.— Vol. 314, № 14.— P. 2692—2701.
39. Mantovani C., Mahay D., Shawcross S., et al. // *Neurosci. Res.*— 2009.— Vol. 65.— P. 38—46.
40. Chen C. J., Ou Y. C., Liao S. L., et al. // *Exp. Neurol.*— 2007.— Vol. 204, № 1.— P. 443—453.
41. Kingham P. J., Kalbermatten D. F., Mahay D., et al. // *Exp. Neurol.*— 2007.— Vol. 207, № 2.— P. 267—274.
42. Zuk P. A., Zhu M., Ashjian P., et al. // *Mol. Biol. Cell.*— 2002.— Vol. 13, № 12.— P. 4279—4295.
43. Зафранская М. М., Ламовская Н. В., Нижегородова Д. Б. и др. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.*— 2010.— № 4.— С. 86—93.
44. Strem B. M., Hicok K. C., Zhu M., et al. // *Keio J. Med.*— 2005.— Vol. 54, № 3.— P. 132—141.
45. Banfi A., Bianchi G., Galotto M., et al. // *Leuk. Lymphoma.*— 2001.— Vol. 42, № 5.— P. 863—870.
46. Muschler G. F., Nitto H., Boehm C. A., Easley K. A. // *J. Orthop. Res.*— 2001.— Vol. 19, № 1.— P. 117—125.
47. Caspar-Bauguil S., Cousin B., Galinier A., et al. // *FEBS Lett.*— 2005.— Vol. 579, № 17.— P. 3487—3492.
48. Gronthos S. // *J. Cell Physiol.*— 2001.— Vol. 189, № 1.— P. 54—63.
49. Heydarkhan-Hagvall S. // *Cells Tissues Organs.*— 2008.— Vol. 187, № 4.— P. 263—274.
50. Izadpanah R., Trygg C., Patel B., et al. // *J. Cell Biochem.*— 2006.— Vol. 99, № 5.— P. 1285—1297.
51. Lin G., Garcia M., Ning H., et al. // *Stem Cells Dev.*— 2008.— Vol. 17, № 6.— P. 1053—1064.
52. Da L., Sand T. T., Harman R. J., et al. // *Tissue Eng.*— 2009.— Vol. 15, № 2.— P. 221—229.
53. Safford K. M., Hicok K. C., Safford S. D., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2002.— Vol. 294, № 2.— P. 371—379.
54. Ashjian P. H., Elbarbary A. S., Edmonds B., et al. // *Plast. Reconstr. Surg.*— 2003.— Vol. 111, № 6.— P. 1922—1931.
55. Kang S. K., Putnam L. A., Ylostalo J., et al. // *J. Cell Sci.*— 2004.— Vol. 117, № 8.— P. 4289—4299.
56. Safford K. M., Safford S. D., Gimble J. M., et al. // *Exp. Neurol.*— 2004.— Vol. 187, № 2.— P. 319—328.
57. Xu Y., Liu Z., Liu L., et al. // *BMC Neurosci.*— 2008.— Vol. 9, № 21.— P. 9—21.
58. Biernaskie J., McKenziel I., Toma J., Miller F. // *Nature Prot.*— 2006.— Vol. 1, № 6.— P. 2803—2812.
59. Dahlstrand J., Lardelli M., Lendahl U. // *Brain Res. Dev. Brain Res.*— 1995.— Vol. 84, № 1.— P. 109—129.
60. Michalczyk K., Ziman M. // *Histol. Histopathol.*— 2005.— Vol. 20, № 2.— P. 665—671.
61. Liedtke W., Edelmann W., Bieri P. L., et al. // *Neuron.*— 1996.— Vol. 17, № 4.— P. 607—615.
62. Hinman J. D., Chen C. D., Oh S. Y., et al. // *Glia.*— 2008.— Vol. 56, № 1.— P. 118—133.
63. Scotto C., Deloulme J. C., Rousseau D., et al. // *Mol. Cell Biol.*— 1998.— Vol. 18, № 7.— P. 4272—4281.
64. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга.— М., 2001.
65. Ebadi M., Bashir R. M., Heidrick M. L., et al. // *Neurochem. Int.*— 1997.— Vol. 30, № 4.— P. 347—374.
66. Levi-Montalcini R. // *Science.*— 1987.— Vol. 237, № 4819.— P. 1154—1162.
67. Ning H., Lin G., Lue T. F., Lin C. S. // *Differentiation.*— 2006.— Vol. 74, № 9.— P. 510—518.
68. Jang S., Cho H., Cho Y. B., et al. // *BMC Cell Biol.*— 2010.— Vol. 11.— P. 25—38.

Поступила 11.03.13.

NEUROGENIC POTENTIAL OF HUMAN ADIPOSE TISSUE-DERIVED MULTIPOLENT MESENCHYMAL STEM CELLS

A. A. Arabey, D. Y. Petrova, M. M. Zafranskaya

Stem cell-based therapies for the repair and regeneration of various tissues and organs offer a paradigm shift that may lead to alternative therapeutic solutions for a number of diseases. A stem cell is characterized by its ability to self-renew and to differentiate along multiple lineage pathways. The advantage of using mesenchymal stem cells (MSCs) over other cell types consists in the ability to obtain them from autologous tissues. MSCs can be obtained easily from the patient's own tissues including the bone marrow, adipose tissue, cartilage, synovium, periosteum as well as from the patient's muscle tissue and expanded vigorously until the tissues differentiate into specific cell lineages. The neural tissue is known to demonstrate a limited capacity for repair after injury. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (AD MSCs) can differentiate along several mesenchymal tissue lineages including adipocytes, osteoblasts, myocytes, chondrocytes, endothelial cells, and cardiomyocytes. Recent studies report that AD MSCs can also be induced into neuron- or glia-like cells in vitro. We have characterized the differentiation potential of AD MSCs and indicate that AD MSCs can be differentiated into functional neural cells.

Key words: peripheral nerve, Schwann cells, mesenchymal stem cells, differentiation.

Адрес для корреспонденции:

Арабей Анастасия Анатольевна.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сп. тел. (8-017) 265-33-56.



С. Э. ЗАГОРСКИЙ, Е. А. СИНЕВИЧ, С. Б. МЕЛЬНОВ

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС У ДЕТЕЙ С РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ

Полесский государственный университет, Пинск,
Международный экологический государственный
университет им. А. Д. Сахарова, Минск

Цель исследования — определить особенности элементного состава волос у детей и подростков с рефлюкс-эзофагитом (РЭ) и возможности коррекции нарушений витаминно-минеральным комплексом «Дуокапс».

Материал и методы. Исследовали содержание эссенциальных (Ca, K, Zn, Fe, Cu, Se, Cr) и токсичных элементов (Pb, Hg, Cd, Bi) в волосах детей и подростков в возрасте 12—18 лет с РЭ ($n=152$) и здоровых лиц ($n=47$) методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии. Повторное исследование проведено у 39 пациентов с РЭ через 1,5—2 мес после месячного приема витаминно-минерального комплекса «Дуокапс».

Результаты. У обследованных с РЭ выявлены более высокий уровень Ca и Fe, низкое содержание Se и тенденция к повышению концентрации Pb в волосах. Курсовой прием витаминно-минерального комплекса «Дуокапс» привел к снижению содержания в волосах Ca, K, Pb и увеличению уровня Si.

Заключение. Воспаление пищевода ассоциируется с элементным дисбалансом, однако необходимы новые исследования для изучения такой связи. Витаминно-минеральные комплексы можно рассматривать в качестве перспективных средств коррекции дисэлементозов.

Ключевые слова: элементный состав, волосы, дети, подростки, рефлюкс-эзофагит.

Единство структуры и функции живого организма обеспечивают химические элементы, поступающие из окружающей среды. Многие из них являются жизненно важными (эссенциальными), без которых невозможны жизнедеятельность и развитие человека. Другие (токсичные) представляют угрозу для организма в силу своего повреждающего действия на органы и ткани. В определенных условиях (в зависимости от количества поступившего из окружающей среды химического вещества и его взаимодействия с различными физиологическими системами) эффект эссенциальных элементов может оказаться токсическим, а токсичных — наоборот, полезным для жизнедеятельности [1—5].

К изменениям элементного состава приводит не только нарушение их поступления из внешней среды (преимущественно с пищей), но и воздействие расширяющегося спектра ксенобиотиков, а также физиологические и патологические процессы, происходящие при функционировании самого организма. В крупных промышленных центрах техногенные экологические факторы оказывают более выраженное влияние на здоровье людей, в том числе и на баланс содержащихся в организме веществ. С учетом возрастающего значения разнообразных внешнесредовых факторов их участие в формировании хронической неинфекционной патологии существенно увеличивается [1—7]. Кроме того, для элементного состава организма имеет значение и комплекс других факторов: биогеохимические особенности региона проживания, современная индустрия производства продуктов питания, психоэмоциональные стрессы, нерациональное использование медикаментов и др. [2].

В свою очередь элементный дисбаланс ассоциируется с развитием широкого спектра заболеваний различных систем, на что указывают многочисленные публикации в медицинской научной литературе [1—5, 7—9].

Для детского возраста характерны анатомо-физиологические особенности (несовершенство компенсаторных и регуляторных механизмов, детоксикационных систем, высокая потребность в обеспечении необходимыми ингредиентами в условиях быстрого роста и дифференцировки органов), которые сопровождаются более выраженным дефицитом или избытком содержания определенных элементов. Имеются данные о нарушениях элементного обмена у детей с различными заболеваниями [2, 4, 6, 7, 9—11]. Многие исследования посвящены изучению элементного метаболизма при заболеваниях желудочно-кишечного тракта в детском возрасте [12—18], однако анализ возникающего при патологии пищевода дисбаланса не проводился.

Тем не менее болезни органов пищеварения продолжают занимать значительное место в структуре хронической патологии в детском и особенно подростковом возрасте [19]. В по-

следние годы наиболее значительный эпидемиологический рост среди заболеваний пищеварительной системы демонстрирует гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [19—21]. Отчетливое ее влияние на качество жизни пациентов, большие финансовые затраты на лечение и грозные осложнения (высокий риск развития аденокарциномы пищевода, кровотечения, стриктуры) определяют актуальность проблемы. Данное заболевание характеризуется развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода — рефлюкс-эзофагита (РЭ) [21].

ГЭРБ относится к патологии с мультифакториальным генезом, однако участие различных факторов в ее формировании и течении остается недостаточно изученным [20, 21], что препятствует разработке целенаправленных и эффективных мероприятий по профилактике и лечению болезни. В качестве одного из вероятных механизмов, который принимает участие и оказывает влияние на течение заболевания, рассматривают такие нарушения гомеостаза организма, как патологические изменения в элементном метаболизме.

Целью настоящего исследования является определение элементного статуса детей и подростков с РЭ, а также его динамики при назначении витаминно-минерального комплекса «Дуокапс» на основе анализа минерального состава волос.

Материал и методы

Для участия в исследовании методом сплошной случайной выборки отобраны 152 пациента с РЭ (средний возраст $15,52 \pm 1,51$ года), из них 79 (52%) мальчиков и 73 (48%) девочки, которые составили основную группу, и 47 детей и подростков без гастроэнтерологических заболеваний в возрасте 12—18 лет, — контрольная группа. Группы сопоставимы по половому, возрастному составу и району проживания.

Диагноз эзофагита был верифицирован эндоскопически и морфологически при проведении эзофагогастродуоденоскопии в 2009—2012 гг. на базе 3-й и 4-й городских детских клинических больниц Минска. В контрольной группе изменения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта не выявлялись. При эндоскопическом исследовании использовали фиброэндоскопы Olympus PQ 20,

XP 20, XPE 20. Критериями исключения из исследования были наличие сопутствующих острых и хронических заболеваний, отсутствие клинических и лабораторных (копрологические) признаков нарушения функции кишечника, а также курсовой прием медикаментов в течение 3 предыдущих месяцев.

В качестве биологического субстрата выбраны волосы, состав которых отражает процессы депонирования, накопления и элиминации химических элементов в течение относительно длительного времени, что, соответственно, характеризует элементный статус организма [2, 3, 7, 10, 22]. Волосы состригали с 4—5 мест затылочной части головы в количестве не менее 0,4 г с последующей маркировкой проб и указанием антропометрических данных пациента (рост, масса тела). Исследование элементного состава волос проводили методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии (аппарат «ELVAX», НПП «Элватех», Киев) с определением эссенциальных (Ca, K, Zn, Fe, Cu, Se, Cr) и токсичных (Pb, Cd, Hg, Bi) элементов. За нормальные показатели были приняты предельно допустимые значения, представленные в масштабных исследованиях [3, 23].

Повторное исследование элементного состава волос выполнено у 39 пациентов с РЭ через 1,5—2 мес после курсового (в течение 1 мес) приема витаминно-минерального комплекса «Дуокапс» («Минскинтеркапс», Беларусь) в возрастной дозировке.

Статистическая обработка материалов выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 8.0. В качестве показателей содержания элементов в волосах рассчитывали медиану (Me), нижние и верхние квартили [LQ—UQ]. При сравнении абсолютных данных в группах использовали непараметрический метод Манна—Уитни (U-критерий). За уровень статистической достоверности принимали $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Заболевания желудочно-кишечного тракта нередко сопровождаются нарушениями элементного состава организма [12—18]. В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о высокой частоте дисэлементозов при воспалительных поражениях пищевода. В доступной литературе сведения о частоте таких изменений при данной патологии отсутствуют.

Результаты исследования элементного состава волос у обследованных детей и подростков с РЭ представлены в табл. 1.

Показано, что среднее содержание Fe и Cu было ниже, а уровень Cr выше по сравнению с допустимыми значениями [3, 23]. Концентрация других элементов (Ca, K, Zn, Pb, Hg, Cd и Bi) у обследованных детей соответствовала биологически допустимому уровню. При этом в контрольной группе отмечалось уменьшение по сравнению с референтными значениями содержания Ca в волосах (189,2 мкг/г), а у пациентов с РЭ — снижение уровня Se до 0,64 мкг/г.

Как известно, элементный гомеостаз организма поддерживается сложным взаимодействием различных систем, а особенности обмена в детском возрасте характеризуются тем, что процессы поступления минеральных веществ и их выведения не уравновешены между собой [4, 5]. Можно предположить, что на метаболизм и, соответственно, содержание исследуемых элементов в волосах детей и подростков значительное влияние оказывает активная нейрогуморальная перестройка, характерная для данного возрастного периода, а также возможное экологическое воздействие в условиях крупного промышленного города. Вероятно, высокая потребность в этих микроэлементах в пре- и пубертатный периоды приводит к их активному использованию в различных физиологических механизмах детского организма и, как следствие, к снижению концентрации отдельных эссенциальных элементов (Fe, Cu, Ca, Se) в волосах. Дефицит эссенциальных элементов может быть также связан с антагонистическими взаимодействиями с другими элементами, в первую очередь при избыточном накоплении

тяжелых металлов. Кроме того, Беларусь относится к геохимическим провинциям с низким содержанием ряда микроэлементов, в частности Se в почве, что является дополнительным фактором его дефицита [2, 24].

Зарегистрированное в проведенном исследовании высокое содержание Cr в волосах детей и подростков в большей степени может быть следствием его чрезмерного поступления из внешней среды в результате неблагоприятного экологического воздействия, связанного с промышленным производством.

Ранее был проведен анализ возможного влияния различных факторов (пол, возраст, степень поражения слизистой оболочки пищевода, сочетанное поражение пищевода и желудка, длительность заболевания и др.) на элементный состав волос обследованных пациентов [25—27].

При анализе содержания Ca в волосах обследованных пациентов получены статистически значимые различия. При этом содержание Ca в крови соответствовало нормальным показателям. Низкий уровень элемента в волосах детей и подростков контрольной группы может указывать на высокую физиологическую потребность в нем в этот возрастной период, что сопровождается снижением его элиминации из организма. В свою очередь более высокое содержание его в волосах пациентов с РЭ может свидетельствовать о менее активной утилизации Ca в организме и, соответственно, более интенсивном выведении макроэлемента, в том числе с волосами. Роль Ca в регуляции нервной проводимости и мышечных сокращений, проницаемости клеточных мембран и внутриклеточных процессов достаточно изучена [1, 5]. С определенной степенью осторожности мож-

Таблица 1

Содержание (мкг/г) эссенциальных и токсичных элементов в волосах детей и подростков с РЭ

Элемент	Основная группа (n=152)	Контрольная группа (n=47)	P
Ca	402,9 [234,2—753,9]	189,2 [117,7—303,2]	<0,00001
K	75,7 [42,5—101,7]	71,4 [55,0—100,4]	>0,05
Zn	125,1 [104,5—153,4]	133,3 [103,2—174,4]	>0,05
Fe	13,29 [8,67—19,74]	8,09 [6,17—12,49]	0,00005
Cu	7,74 [6,07—9,81]	7,61 [6,29—9,17]	>0,05
Se	0,64 [0,44—0,91]	0,89 [0,65—1,12]	0,0008
Cr	1,21 [0,95—1,77]	1,62 [0,86—2,01]	>0,05
Pb	1,65 [1,06—2,55]	1,43 [1,08—2,29]	>0,05
Hg	0,23 [0,18—0,41]	0,39 [0,21—0,51]	>0,05
Cd	0,12 [0,07—0,16]	0,10 [0,04—0,14]	>0,05
Bi	0,44 [0,20—0,70]	0,56 [0,37—0,93]	>0,05

но предположить развитие изменений в метаболизме Са при воспалительных процессах в пищевode в детском возрасте. Неблагоприятные экологические условия являются дополнительным предрасполагающим фактором развития таких нарушений. А. В. Скальный и И. А. Рудаков выявили, что повышение уровня Са в волосах чаще свидетельствует о его усиленном «кругообороте» и риске развития дефицита макроэлемента в организме либо о вытеснении его из депо токсичными веществами [3].

Не были выявлены изменения средней концентрации К в волосах в зависимости от наличия воспалительных поражений пищевода. Единичные исследования по определению содержания К у детей с хронической патологией пищеварительного тракта продемонстрировали нарушение его уровня в волосах у 33% пациентов [10].

Содержание Zn в волосах обследованных детей и подростков соответствовало допустимым значениям и не зависело от патологических изменений в пищевode. Показано, что дефицит Zn отрицательно влияет на функции практически всех систем организма [1, 3, 16]. По данным других исследований, у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта определялся дефицит Zn [2, 8, 11, 17], однако может наблюдаться дисбаланс его содержания в волосах [10, 14].

Содержание Fe в волосах всех обследованных детей и подростков имело тенденцию к снижению. Этот факт можно рассматривать как следствие высокой потребности организма в данном микроэлементе в пре- и пубертатный периоды, что на фоне недостаточного потребления и активного участия в метаболизме приводит к снижению его выведения через волосы. При этом уровень Fe у лиц с РЭ был значительно выше, чем у обследованных контрольной группы. Выявленные изменения у обследованных детей не сопровождались нарушениями уровня Fe в сыворотке крови. Более выраженное накопление Fe в волосах пациентов с патологией пищевода может указывать на нарушение его обмена при развитии воспалительного процесса, сопровождающегося дополнительным выведением при недостаточном использовании в организме.

Нарушения трофики слизистых оболочек, обусловленные неадекватным метаболизмом Fe, достаточно хорошо изучены [1, 3, 16]. Так, на дисбаланс его содержания в различных биоло-

гических субстратах у детей с заболеваниями желудка указывают некоторые авторы [10, 14, 15, 17].

Содержание Си в волосах обследованных оказалось ниже референтных значений в обеих группах и не зависело от поражения пищевода. В качестве причины такого снижения не исключается диспропорция между поступлением и потреблением данного микроэлемента в детском организме. В то же время, принимая во внимание участие Си в важнейших процессах жизнедеятельности, предполагается высокая значимость дисбаланса этого микроэлемента в развитии и течении воспалительных изменений слизистых оболочек [1, 3, 8, 16]. Снижение содержания Си в биосубстратах при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта зарегистрировано в других исследованиях [10—12, 17], в том числе в волосах [10, 17].

Дефицит Se играет значительную роль при многих патологических (в том числе воспалительных) процессах [2, 3, 8, 16]. В настоящем исследовании его уровень был значительно ниже у обследованных с РЭ, чем у пациентов контрольной группы — 0,64 [0,44—0,91] мкг/г против 0,89 [0,65—1,12] мкг/г ($P=0,0008$). Это свидетельствует о том, что воспалительный процесс в пищевode сопровождается более выраженным нарушением метаболизма Se и этот микроэлемент может играть важную роль в развитии РЭ. Другие исследователи указывают на снижение уровня Se в волосах при хроническом гастрите [10, 14].

У детей и подростков обеих групп зарегистрировано повышенное содержание Cr в волосах. Возможно, этому способствует влияние экологических воздействий, связанных с техногенной нагрузкой. Однако при анализе уровня Cr в волосах проживающих в разных районах различия были незначительными. В ряде исследований отмечен повышенный уровень данного элемента у детей с хроническими гастродуоденальными заболеваниями [10, 12, 15], что может быть связано с его участием в контроле процесса апоптоза [3].

Полученные результаты, отражающие тенденцию к снижению концентрации Cr в волосах обследованных с РЭ по сравнению с пациентами контрольной группы, являются, на наш взгляд, основанием для дальнейшего детального изучения метаболизма этого элемента при развитии и течении заболевания.

Накопление тяжелых металлов в организме связано с их избыточным поступлением из внешней среды. Последствия токсического действия таких элементов как Pb, Cd, Bi, Hg хорошо известны [1, 3, 9, 16].

В проведенном исследовании содержание Pb в волосах пациентов с РЭ было выше, чем у лиц из контрольной группы — 1,65 [1,06—2,55] мкг/г и 1,43 [1,08—2,29] мкг/г соответственно.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, такая ассоциативная связь указывает на необходимость дополнительной оценки роли токсичных элементов в формировании ГЭРБ в условиях повышенной антропогенной нагрузки. По данным других исследований [11, 12, 14, 15], повышенное содержание Pb и Cd сравнительно часто определялось у лиц с заболеваниями желудка.

После курсового приема витаминно-минерального комплекса «Дуокапс» в элементном составе были отмечены определенные изменения (табл. 2).

Прием витаминно-минерального комплекса «Дуокапс» у детей с РЭ вызывал статистически значимое снижение содержания в волосах таких эссенциальных элементов как Ca и K. В то же время уровень Cu значительно увеличился. По результатам динамического исследования, отмечена тенденция к снижению концентрации Pb в волосах обследованных пациентов. Других значимых изменений элементного состава волос у детей и подростков с РЭ не зарегистрировано.

Как известно, в детском возрасте процессы поступления в организм минеральных веществ

и их выведения не уравновешены между собой [4, 5]. Взаимосвязь между содержанием различных элементов в биологических субстратах и происходящими в организме физиологическими и патологическими процессами остается недостаточно изученной. Однако можно предположить, что выявленная динамика изменений элементного состава волос после приема витаминно-минерального комплекса связана с оптимизацией метаболизма в организме. При этом происшедшие изменения могут быть обусловлены не только дополнительным поступлением минеральных веществ, содержащихся в препарате (Ca, Fe, Zn, Se, Mg, I), но и их взаимодействием с другими химическими веществами в организме.

Так, содержание Ca в волосах после курса лечения практически соответствовало показателям в контрольной группе — 203,9 [73,6—345,3] мкг/г и 189,2 [117,7—303,2] мкг/г соответственно. Вероятно, дополнительное поступление Ca может приводить к более адекватному его использованию и сопровождается снижением количества выводимого из организма макроэлемента. Опосредованным влиянием на метаболизм K, сопровождающийся аналогичными с Ca изменениями, можно объяснить снижение его уровня в волосах обследованных. Концентрация Cu в волосах после курсового лечения повысилась до нормальных значений — 8,80 [6,91—12,79] мкг/г. В то же время прием «Дуокапса» способствовал значительному снижению содержания Pb в волосах, что может свидетельствовать о выведении этого токсичного элемента из организма.

Таблица 2

Элементный состав (мкг/г) волос у детей и подростков с РЭ (n=39) до и после приема витаминно-минерального комплекса «Дуокапс»

Элемент	До приема витаминов	После приема витаминов	P
Ca	389,8 [258,8—590,2]	203,9 [73,6—345,3]	0,0006
K	82,3 [48,3—104,9]	55,9 [35,8—84,1]	0,014
Zn	130,0 [108,1—154,1]	138,1 [122,1—168,2]	>0,05
Fe	11,01 [7,83—15,86]	12,34 [8,75—17,83]	>0,05
Cu	7,87 [6,12—9,32]	8,80 [6,91—12,79]	0,002
Se	0,71 [0,51—0,92]	0,81 [0,59—1,03]	>0,05
Cr	1,23 [0,90—1,97]	1,15 [1,04—1,59]	>0,05
Pb	1,53 [0,92—2,19]	1,09 [0,86—1,46]	0,055
Hg	0,25 [0,19—0,41]	0,26 [0,17—0,43]	>0,05
Cd	0,10 [0,06—0,14]	0,13 [0,05—0,25]	>0,05
Bi	0,48 [0,35—0,77]	0,49 [0,32—0,80]	>0,05

Выводы

1. Воспалительные поражения пищевода сопровождаются изменениями элементного состава волос (повышение содержания Ca, Fe, Pb и снижение уровня Se). Выявленные особенности можно рассматривать в качестве вероятных доступных маркеров осложненного течения ГЭРБ. Необходимо дополнительное изучение роли элементного дисбаланса в патогенезе и течении данного заболевания.

2. Прием витаминно-минеральных комплексов следует рассматривать в качестве перспективного, однако недостаточно изученного средства коррекции элементных нарушений при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека.— М., 1991.
2. Биоэлементный статус населения Беларуси: экологические, физиологические и патологические аспекты / Под ред. Н. А. Гресь, А. В. Скального.— Минск, 2011.
3. Скальный А. В., Рудаков И. А. Биоэлементы в медицине.— М., 2004.
4. Косенко И. М. Микронутриенты и здоровье детей // *Вопр. совр. педиатрии*.— 2011.— Т. 10, № 6.— С. 179—185.
5. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы.— М., 2008.— С. 8—16.
6. Вильмс Е. А., Турчанинов Д. В., Турчанинова М. С. // *Педиатрия*.— 2011.— Т. 90, № 1.— С. 96—101.
7. Лучанинова В. Н., Транковская Л. В. // *Рос. пед. журнал*.— 2004.— № 1.— С. 29—33.
8. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. // *Вопр. совр. педиатрии*.— 2008.— Т. 10, № 6.— С. 91—96.
9. Курец Н. И. // *Мед. новости*.— 2006.— № 2.— С. 7—17.
10. Одинаева Н. Д., Яцык Г. В., Скальный А. В. // *Рос. пед. журнал*.— 2001.— № 4.— С. 6—10.
11. Войтова Е. В., Король С. М. // *Мед. панорама*.— 2006.— № 1.— С. 31—34.
12. Аминова А. И., Голованова Е. С. // *Рос. пед. журнал*.— 2006.— № 2.— С. 29—33.
13. Арифиллина К. В. Особенности течения хронического гастроэзофагита у детей на фоне микроэлементных нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 2002.
14. Транковская Л. В., Лучанинова В. Н., Иванова Г. Г. // *Рос. пед. журнал*.— 2003.— № 5.— С. 14—17.
15. Мальцев С. В., Файзуллина Р. А., Валиев В. С. // *Рос. пед. журнал*.— 2002.— № 3.— С. 13—16.
16. Омарова З. М., Юрьева Э. А., Новикова Н. Н. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*.— 2012.— № 1.— С. 39—44.

17. Файзуллина Р. А. Клинико-патогенетическое значение нарушений обмена микроэлементов при хронической гастроэзофагальной патологии у детей школьного возраста и разработка методов их коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— Н. Новгород, 2002.

18. Юрьева Э. А., Омарова З. М., Новикова Н. Н. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*.— 2012.— № 2.— С. 50—51.

19. Щербаков П. Л., Лобанов Ю. Ф. // *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология*.— 2011.— № 1.— С. 3—8.

20. Мухаметова Е. М., Эрдес С. И. // *РЖГТК*.— 2010.— № 1.— С. 75—81.

21. Vakil N. // *Best Pract. Clin. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 24.— P. 759—764.

22. Маленченко А. Ф., Бажанова Н. Н., Жук И. В. и др. // *Проблемы здоровья и экологии*.— 2009.— № 1.— С. 126—130.

23. Скальный А. В. // *Микроэлементы в медицине*.— 2003.— Т. 4.— С. 55—56.

24. Мохорт Е. Г. // *Мед. новости*.— 2004.— № 7.— С. 86—89.

25. Загорский С. Э., Мельнов С. Б. // *Проблемы здоровья и экологии*.— 2012.— № 2.— С. 123—128.

26. Загорский С. Э., Мельнов С. Б. // *Мед. панорама*.— 2011.— № 8.— С. 33—37.

27. Загорский С. Э., Мельнов С. Б. // *Мед. журнал*.— 2011.— № 4.— С. 62—66.

Поступила 29.03.13.

CHILDISH HAIR ELEMENTAL COMPOSITION UNDER REFLUX-ESOPHAGITIS

S. E. Zagorsky, E. A. Sinevich, S. B. Melnov

Objective. To determine the childish and adolescent hair elemental composition specific features under reflux-esophagitis (RE) and the possibilities of their correction using the vitamins and minerals complex Duocaps was the objective of the study.

Materials and methods. Hair was studied for essential (Ca, K, Zn, Fe, Cu, Se, Cr) and toxic (Pb, Hg, Cd, Bi) elements in children and adolescents aged 12—18 years having RE (n=152) and in healthy persons (n=47) using roentgen-fluorescent spectrometry. The hair of 39 patients with RE was re-examined in 1.5—2 months after they had administered the vitamins and minerals complex Duocaps for a month.

Results. RE was accompanied with higher Ca and Fe levels, low selenium content and a tendency to the Pb concentration elevation in the examined persons' hair. The course of vitamins and minerals complex administration has been shown to promote decreasing of the hair Ca, K and Pb and increasing of the Cu level.

Conclusion. Esophageal inflammation is associated with an elemental imbalance however new investigations are necessary for detecting such a connection. Vitamins and minerals complexes may be considered to be promising for element disorders correction.

Key words: elemental composition, hair, children, adolescents, reflux-esophagitis.

Адрес для корреспонденции:

Загорский Сергей Эверович.
Полесский государственный университет.
225710, Брестская область, г. Пинск, ул. Днепровской флотилии, 23; e-mail: sergzagorsky@rambler.ru.



Э. В. БАРАБАНОВА, С. В. КАПАЦЕВИЧ

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СПОНТАННОЙ ДИССЕКЦИИ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь

Спонтанная диссекция брахиоцефальных артерий (сдБЦА) — одна из наиболее частых причин развития инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) у пациентов моложе 45 лет — в этиологической структуре составляет 20—25%. Типичными клиническими проявлениями спонтанной диссекции позвоночной артерии (сдПА) являются сочетание одностороннего болевого синдрома в затылочной области и/или по задней поверхности шеи с очаговой церебральной ишемией (ТИА, инсульт) в вертебрально-базиллярном бассейне. Наряду с обзором литературы, в статье приведен анализ 10 случаев сдПА (общая численность группы с сдБЦА — 26 пациентов), дано описание 2 клинических наблюдений экстракраниальной сдПА, осложнившейся медиальным медуллярным инфарктом в 1-м случае и латеральным медуллярным инфарктом — во 2-м. Диагноз сдПА верифицирован с использованием МРТ и КТ головного мозга, магнитно-резонансной либо компьютерно-томографической, либо катетеризационной ангиографии. Эндovasкулярная ангиопластика проведена у 1 пациента с неразрывавшейся интракраниальной расслаивающей аневризмой позвоночной артерии, остальные получали консервативное лечение с применением антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов.

Ключевые слова: спонтанная диссекция, позвоночная артерия, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, ангиография, эндovasкулярное лечение, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты.

В развитых странах спонтанная диссекция (расслаивание) брахиоцефальных артерий (сдБЦА) составляет 2% в этиологической структуре инфарктов мозга в целом и является одной из наиболее частых причин (20—25%) развития инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) в молодом возрасте [4, 15, 25, 30]. Среди нетравматических поражений сонных и позвоночных артерий сдБЦА уступает по частоте только атеросклерозу [10]. По данным Л. А. Добрыниной и соавт., из 200 пациентов моложе 45 лет, наблюдавшихся в 2003—2009 гг. в Российском научном центре неврологии по

поводу острой цереброваскулярной патологии, в 25% случаев причиной заболевания была сдБЦА [4]. Спонтанная диссекция позвоночных артерий (сдПА) диагностируется значительно реже, чем каротидная диссекция, заболеваемость составляет 1,0—1,5 случая на 100 000 населения в год по сравнению с 2,5—3 случаями на 100 000 населения в год при спонтанной диссекции внутренней сонной артерии (сдВСА) [19, 30]. Средний возраст пациентов с сдПА, по данным литературы, составляет 40 лет, однако заболевание описано также у детей и пациентов старше 60 лет. Несмотря на редкость указанной патологии, она требует незамедлительной диагностики и назначения адекватной терапии для профилактики развития ТИА и инсультов, в том числе повторных, у молодых и пациентов среднего возраста. В отечественной неврологии прижизненная диагностика сдПА остается на уровне казуистики. Настоящая статья является продолжением серии работ, посвященных вопросам сдБЦА.

Клинические проявления сдПА отличаются многообразием: от бессимптомных и случаев с изолированной цефалгией до фатальных ствольных инфарктов мозга. К настоящему времени описан ряд синдромов и характерных признаков сдПА. Часть из них встречается как при экстракраниальной, так и при интракраниальной сдПА, некоторые клинические синдромы патогномоничны лишь для определенной локализации спонтанной диссекции (табл. 1). Наиболее ранним признаком расслаивания сосудистой стенки считается болевой синдром. Болевой синдром, наряду с синдромом Горнера и краниальной невралгией, относится к локальным проявлениям диссекции [29]. При сдПА ГБ возникает на стороне диссекции в затылочной области (в 69% случаев) и/или по задней поверхности шеи (46%), описана также двусторонняя иррадиация. Патогенез болевого синдрома связан с раздражением интрамуральных болевых рецепторов в результате повреждения и растяжения артериальной стенки расслаивающей гематомой.

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что болевой синдром при сдПА наблюдается у большинства пациентов [26, 33]. Обычно боль нарастает постепенно, но в 25%

Таблица 1

Клиническая характеристика сдПА [6]

Признак/синдром	Частота
Головная боль (ГБ) в области затылка и/или по задней поверхности шеи (может быть диффузная ГБ)	69—88%
Указания на микротравматизацию шейной области	Часто
ТИА в вертебрально-базиллярном бассейне артерий (ВББА)	10,9%
Инфаркт в ВББА (чаще латеральный медуллярный синдром, реже — медиальный медуллярный синдром)	81,5%
Субарахноидальное кровоизлияние (САК)*	1,1%
Цервикальная радикулопатия C _v —C _{vi} **	Редко
Масс-эффект в задней черепной ямке с компрессией нижних черепных нервов*	Редко
Цервикальная миелоишемия в ростральных сегментах	Редко

*Характерно для интракраниальной сдПА.

**Характерно для экстракраниальной сдПА.

случаев описано внезапное начало ГБ. Чаще она бывает постоянной, однако у 44% пациентов, особенно с мигренью в анамнезе, имеет пульсирующий характер и напоминает в дебюте мигренозную атаку. Только половина пациентов отмечают, что ранее никогда не испытывали ГБ; интенсивность боли варьирует от резко выраженной («громоподобной») до слабой, о которой пациент вспоминает только при появлении очаговой неврологической симптоматики. При внезапной резко выраженной ГБ требуется дифференциальная диагностика сдПА и САК. Длительность болевого синдрома составляет от 2 до 35 сут, в среднем — 8 сут [8, 33]. Следует подчеркнуть, что у 4,4% пациентов с сдПА может наблюдаться только изолированная цефалгия и/или цервикокраниалгия [6]. Описано бессимптомное течение (даже без ГБ) и случайное выявление сдПА при невриноме слухового нерва, у пациентов с мигренью и при повторном ангиографическом исследовании по поводу каротидной диссекции у лиц с синдромом Марфана [20, 22, 27]. Таким образом, болевой синдром при сдПА не отличается специфичностью и во многих случаях требует проведения дифференциального диагноза со скелетно-мышечной болью на шейном уровне, с приступом мигрени, ГБ напряжения, реже с САК. Синдром Горнера (часто неполный) при сдПА встречается реже, чем при сдВСА. Он возникает у пациентов с ишемическими поражениями продолговатого мозга вследствие вовлечения нисходящего симпатического тракта.

Для сдПА, как и для диссекции БЦА в целом, характерно наличие в анамнезе так называемых триггерных событий или предшествующих провоцирующих факторов. Ими могут быть форсированные движения головой, запрокидывание ее (например, при покраске потолка, интубации, стоматологических манипуляциях), кашель, чихание, мануальная терапия, автомобильные аварии без прямой травмы головы и шеи, занятия физической культурой и спортом (теннис, йога, лыжи, баскетбол, волейбол) [6, 12, 31, 32, 34]. J. Verrouschot и соавт. считают, что появление очаговой неврологической симптоматики после занятий спортом всегда требует исключения диссекции БЦА [7]. ПА особенно близко прилежат к костным структурам (шейные позвонки, шиловидный отросток), что может способствовать их микротравматизации. И. Н. Смирнова и соавт. описали тяжелый стволовой инфаркт мозга у ранее здоровой женщины 24 лет, вызванный двусторонней сдПА с окклюзией основной артерии; провоцирующим фактором послужила утренняя зарядка с двумя кувырками через голову [5]. Имеются сообщения о расслаивании ПА при наличии костных аномалий в шейном отделе позвоночника или в области краниовертебрального перехода, например, при синдроме Клиппеля—Фейля, атлантаксиальной дислокации [16, 24]. Активное выявление провоцирующих факторов является обязательным при сборе анамнеза, так как их наличие служит косвенным подтверждением предполагаемой патологии, однако их отсутствие не исключает диагноз сдПА.

Наиболее характерным для сдПА считается сочетание болевого синдрома описанной локализации и острой очаговой ишемии в ВББА, которая представлена ТИА либо инфарктом мозга (чаще всего латеральным инфарктом продолговатого мозга, реже — медиальным). Интервал между началом ГБ и/или боли в шее и появлением очаговых церебральных симптомов составляет от 2 ч до 31 сут (в среднем 2 сут), что наряду с неспецифичностью болевого синдрома значительно затрудняет постановку правильного диагноза сдПА и во многих случаях приводит к тяжелым последствиям.

Латеральный медуллярный инфаркт как наиболее частая локализация ишемического очага при сдПА клинически проявляется синдромом Валленберга—Захарченко, симптоматика которого вариабельна и зависит от обширно-

сти зоны ишемии (табл. 2). Наиболее часто отмечаются головокружение, тошнота, рвота (икота непостоянно), охриплость голоса и дисфагия; на стороне очага выявляется синдром Горнера (может быть неполный), нистагм, парез мягкого неба и голосовых связок, расстройство всех видов чувствительности на лице, гемипарез, нарушение тактильной и глубокой чувствительности в ипсилатеральных конечностях; на противоположной стороне — болевая и температурная гемигипестезия. Известно несколько клинических вариантов синдрома Валленберга—Захарченко. Медиальный медуллярный инфаркт может проявляться альтернирующим синдромом Дежерина (полный) в виде пареза и атрофии половины языка ипсилатерально (парез XII ЧН на стороне очага), контралатерального пирамидного гемипареза и расстройства глубокой чувствительности; альтернирующим синдромом Джексона (неполный) — парез и атрофия половины языка ипсилатерально и контралатеральный пирамидный гемипарез; либо «чистой» моторной гемиплегией Фишера (табл. 3).

Другими церебральными ишемическими проявлениями могут быть синдромы поражения моста, зрительного бугра, мозжечка, затылочной доли.

Окклюзия основной артерии при ее вовлечении в результате продолженной диссекции ПА либо артерио-артериальной эмболии может характеризоваться тяжелыми стволовыми ин-

фарктами с синдромом locked-in и фатальным исходом. Необходимо также учесть, что 20% пациентов с инфарктом мозга не имеют каких-либо «настораживающих» признаков, указывающих на данную этиологию церебральной ишемии [9].

Кроме ишемических нарушений, при сдПА может наблюдаться САК в результате образования интрацеребральной расслаивающей аневризмы (см. табл. 1). Японские неврологи описали случаи сочетания ишемических и геморрагических инсультов при сдПА в любой последовательности [14, 37]. Так, имеется сообщение о пациенте 66 лет, поступившем в клинику с инфарктом ствола мозга вследствие интрацеребральной сдПА с ее дилатацией и окклюзией основной артерии в результате диссекции, верифицированными при МРТ и катетеризационной церебральной ангиографии. При повторной ангиографии через 13 сут отмечена реканализация основной артерии. Несмотря на положительную ангиографическую динамику, спустя 29 сут от начала заболевания у пациента развилась кома вследствие САК и острой гидроцефалии. Приведенное наблюдение иллюстрирует высокий риск геморрагических осложнений у лиц с ишемическим инсультом при интрацеребральной сдПА, что значительно затрудняет ведение таких пациентов [14]. Ишемические поражения спинного мозга, компрессионные краниальные невропатии в задней черепной ямке и радикулопатии на шейном уров-

Таблица 2

Варианты латерального медуллярного инфаркта [1]

Синдром	Симптомы	Патанатомия поражения
Валленберга—Захарченко (полный)	Головокружение, тошнота, рвота Нистагм Икота (непостоянно) <i>На стороне очага:</i> — синдром Горнера — парез мягкого неба или голосовой связки — адиадохокинез, падение в сторону, мимопадание — диссоциированное расстройство чувствительности на лице <i>На противоположной стороне:</i> — расстройство болевой и температурной чувствительности на туловище и конечностях	Вестибулярные ядра Вестибулярные ядра Ретикулярная формация вокруг ядра X черепного нерва (ЧН) Нисходящий симпатический тракт Корешки и/или ядра IX—X ЧН Спиноцеребеллярный путь, нижняя ножка мозжечка Нисходящий корешок и ядро V ЧН Спиноталамический путь
Валленберга—Захарченко (полный атипичный)	Те же симптомы + расстройство чувствительности на лице с обеих сторон	Те же структуры
Раймона и Авеллиса	Разные варианты сочетания симптомов полного синдрома	

Варианты медиального медуллярного инфаркта [1]

Синдром	Симптомы	Патанатомия поражения
Дежерина (полный)	<i>На стороне очага:</i> парез и атрофия половины языка <i>На противоположной стороне:</i> гемипарез расстройство глубокой чувствительности	Ядро и корешок XII ЧН Кортико-спинальный путь Медиальная петля
Джексона (неполный)	<i>На стороне очага:</i> парез и атрофия половины языка <i>На противоположной стороне:</i> гемипарез	Ядро и корешок XII ЧН Кортико-спинальный путь
Фишера (чистая моторная гемиплегия)	Контралатеральный гемипарез	Кортико-спинальный путь

не описаны только в зарубежных источниках [11, 13, 23, 35]. Особенностью сдПА является достаточно высокая частота множественной диссекции: в 10% случаев наблюдается поражение обеих ПА [21, 28].

Лечебные технологии при сдБЦА до настоящего времени окончательно не определены, нет рекомендаций по выбору консервативной и хирургической тактики, которые соответствовали бы высокому уровню достоверности (класс 1). Лечение сдБЦА в большинстве случаев консервативное с длительным (от 3 до 6 мес) назначением антикоагулянтов (гепарин с последующим переходом на варфарин с контролем МНО на уровне 2,0—2,5) либо антитромбоцитарных препаратов (АТП) — аспирин, дипиридамол, клопидогрель и др. До настоящего времени не выявлены преимущества использования этих групп препаратов, а тактика ведения больных в отдельных клиниках основана на индивидуальных предпочтениях. В 2007 г. начат мультицентровый рандомизированный контролируемый проект CADISS по сравнительному изучению эффективности применения антикоагулянтов и АТП у пациентов со спонтанной диссекцией экстракраниальных и церебральных сосудов в острый период, однако окончательные результаты пока не опубликованы [17]. Канадские ученые проанализировали данные литературы (29 исследований), включающие 1053 пациентов с артериальной диссекцией, из которых 771 получал антикоагулянты, 282 — АТП. Риск возникновения инсульта в первой группе составил 2,3%, во второй — 6,9%, кровотечения — 0,7% и 0% соответственно [18]. С. Weimar и соавт. обобщили данные 30 немецких клиник, имеющих сосудистые отделения, по консервативному лечению 250 пациентов с инсультами в результате ар-

териальной диссекции. В течение 6 мес от начала заболевания у 2% больных, принимавших антикоагулянты, возникли повторные инсульты, в отличие от 16,7%, получавших АТП [36].

Под нашим наблюдением находились 26 пациентов с верифицированным диагнозом спонтанной артериальной диссекции магистральных артерий головы (15 мужчин и 11 женщин, средний возраст составил 41,5 года), среди которых в 10 случаях диагностирована сдПА (5 мужчин и 5 женщин, средний возраст — 42,1 года). Клинические синдромы, выявленные у обследованных пациентов с сдПА, представлены в табл. 4.

Экстракраниальная сдПА диагностирована у 7 пациентов, из которых у 5 развился инфаркт продолговатого мозга (в 4 случаях латеральный, в 1 — медиальный), у 1 — инфаркт мозжечка; у 1 пациентки с двусторонней сдПА (наблюдение 4) очаговая неврологическая симптоматика на момент поступления в стационар на 20-е сутки заболевания не выявлена. В 3 наблюдениях диагностирована интрацеребральная сдПА с образованием расслаивающихся аневризм, из них в 2 случаях развилось САК (наблюдения 3 и 10), в 1 (наблюдение 5) симптоматика была представлена только ГБ. Диагностика неразорвавшейся расслаивающей интрацеребральной аневризмы была проведена по стандартным протоколам, поскольку сдПА в сегменте V4 выявляется при церебральной магнитно-резонансной ангиографии (МРА), которая, как правило, проводится всем пациентам с выраженной цефалгией для исключения аневризм любого генеза.

У пациентов с сдПА консервативное лечение проведено в 9 случаях. В наблюдениях 1, 2, 4, 6, 8 и 9 применялись антикоагулянты, в наблюдении 7 — АТП (клопидогрель). Ближай-

Таблица 4

Характеристика пациентов с сдПА

Наблюдение	Пол	Возраст, лет	Клинический синдром	Лечение
1	М	39	Латеральный медуллярный инфаркт	Консервативное
2	М	56	Медиальный медуллярный инфаркт	Консервативное
3	М	53	САК	Консервативное
4	Ж	33	Изолированная двусторонняя цервикокраниалгия	Консервативное
5	Ж	50	Изолированная краниалгия (неразорвавшаяся расслаивающая аневризма ПА в сегменте V4)	Эндоваскулярная нейрохирургия
6	М	37	Латеральный медуллярный инфаркт	Консервативное
7	Ж	35	Инфаркт мозжечка	Консервативное
8	М	32	Латеральный медуллярный инфаркт	Консервативное
9	Ж	39	Латеральный медуллярный инфаркт	Консервативное
10	Ж	47	САК	Консервативное

шие результаты лечения (через 21—28 сут) во всех случаях соответствовали I и II степени нарушения функций по шкале инвалидизации Рэнкина. Эндоваскулярная ангиопластика со стентированием и эмболизацией интракраниальной расслаивающей аневризмы микроспиралями проведена у 1 пациентки (наблюдение 5); в 2 случаях (наблюдения 3 и 10) применялось консервативное лечение САК в связи с анатомическими особенностями пораженных сосудов. Ранее нами опубликовано описание случая экстракраниальной сдПА (наблюдение 1) и история заболевания пациентки с двусторонней сдПА (наблюдение 4) [2, 3]. Приводим примеры 2 клинических случаев сдПА.

П а ц и е н т П., 56 лет, инженер. Заболел остро: во время подъема тяжелого гранитного камня при установке памятника появилось выраженное системное головокружение и через несколько минут — слабость в правых конечностях. Экстренно доставлен в ближайшую районную больницу, затем переведен в отделение патологии сосудов головного мозга 5-й городской клинической больницы Минска. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ) с эпизодическим повышением систолического АД до 160/100 мм рт. ст., антигипертензивные препараты принимал нерегулярно. Примерно за 2 нед до настоящего заболевания на работе помогал передвигать станок, после чего появились боли в шее по задней поверхности, больше слева, наблюдалось кратковременное (секунды) системное головокружение с «потемнением в глазах». За медицинской помощью не обращался, болевой синдром к 10-м суткам уменьшился, головокружение не повторялось.

Объективно при поступлении (4-е сутки от начала заболевания): состояние тяжелое, в сознании; ориентирован в собственной личности, месте и времени правильно. Критика, когнитивный статус — без выраженных изменений, анамнез излагает последовательно. Вынужденное положение головы с ротацией влево. ЧН: глазные щели $S < D$, зрачки $S = D$, объем движений глазных яблок и зрачковые реакции на свет не изменены. Чувствительные нарушения, болевые точки, асимметрия лица не выявлены, жевание не нарушено. Слух в норме, горизонтальный нистагм влево, при повороте головы и глаз вправо отмечается усиление нистагма, рвота. Мягкое небо подвижно, глоточный рефлекс сохранен, глотание не нарушено. Выраженная девиация языка влево, намечена краевая гипотрофия языка слева (к 10-м суткам наблюдения обозначилась гипотрофия левой половины языка). Легкая дизартрия. Движения правой рукой не совершает, резко ограничен объем движений в правой ноге. Мышечный тонус в правых конечностях снижен, сухожильные и периостальные рефлексy $D > S$, симптом Бабинского справа. Чувствительные нарушения, менингеальные знаки отсутствуют.

Со стороны внутренних органов патология не обнаружена, колебания АД во время нахождения в стационаре в пределах 120/80—130/90 мм рт. ст. На ЭКГ зафиксированы признаки гипертрофии левого желудочка, на глазном дне — гипертензивная ангиопатия сетчатки с обеих сторон. В клиническом анализе крови при поступлении выявлено повышение количества эритроцитов до $5,9 \cdot 10^{12}/л$, Hb — до 192 г/л, лейкоцитоз $16,4 \cdot 10^9/л$ без изменения лейкоцитарной формулы, гемато-

крит 43/57. В динамике: количество эритроцитов $5,9 \cdot 10^{12}/л$, Hb 162 г/л, лейкоциты $8,0 \cdot 10^9/л$. Остальные показатели общего и биохимического анализов, в том числе липидный профиль и глюкоза, показатели свертывания крови — без отклонения от нормы. Ультразвуковая доплерография: БЦА проходимы, магистральный тип кровотока. Гемодинамически значимое снижение кровотока (на 50%) по левой ПА, низкие скорости по ПА в сегменте V4. Гипертонус по каротидным бассейнам. МРТ головного мозга и церебральная МРА: в продолговатом мозге слева выявляется гиперинтенсивный на T2 взвешенных изображениях участок размером 7×16 мм. Топография сосудов виллизиева круга не изменена. Компьютерно-томографическая ангиография (КТА) магистральных артерий головы: выявлен участок пролонгированного стеноза левой ПА на протяжении 12 мм в сегменте V3 с переходом на сегмент V4 с характерными признаками интрамуральной гематомы на аксиальных срезах (рис. 1). От предложенной ангиографии пациент и его родственники отказались, проведено консервативное лечение с назначением антикоагулянтов. При выписке: периферический парез XII ЧН слева, сила в правой ноге возросла до умеренного пирамидного пареза (передвигался самостоятельно), в руке — выраженный пирамидный парез.

В данном наблюдении у мужчины трудоспособного возраста с сопутствующей АГ (без кризовых состояний и при нерегулярном приеме медика-

ментов) после большого физического усилия развился болевой синдром по задней поверхности шеи слева, что соответствовало началу сдПА. Через 10 сут на фоне уменьшения болевого синдрома после дополнительного «триггерного» события (подъем тяжести) наступила дистальная артерио-артериальная эмболия из зоны расслоения сосуда с развитием медиального инфаркта продолговатого мозга, проявившегося альтернирующим синдромом Джексона и неполным синдромом Горнера слева. Изменения в клиническом анализе крови при поступлении трактовались как преходящее нарушение водно-электролитного баланса в виде сгущения крови. Этиология инсульта и топический диагноз верифицированы на МРТ головного мозга, церебральной МРА, КТА магистральных сосудов головы.

Пациент Ж., 32 года, частный предприниматель. Заболел остро: утром на фоне подъема АД до 160/100 мм рт. ст. появилось несистемное головокружение, тошнота, шаткость походки, нарушение равновесия в вертикальном положении, накануне отмечал умеренные боли в шейно-затылочной области слева. До настоящего заболевания считал себя здоровым, АД не контролировал, прием медикаментов (в том числе медикаментозную зависимость) отрицал, употребление алкоголя — эпизодическое. Госпитализирован по экстренным показаниям после самостоятельного обращения в приемный покой.

Объективно при поступлении: состояние средней тяжести. Повышенного питания. Пато-

логия внутренних органов не выявлена. Колебания АД на протяжении стационарного лечения в пределах 120/80—130/90 мм рт. ст. В сознании; ориентирован в собственной личности, месте и времени правильно. Критика, когнитивный статус — без выраженных изменений, анамнез излагает последовательно. ЧН: глазные щели $S < D$, зрачки $S \leq D$, объем движений глазных яблок и зрачковые реакции на свет не изменены. Точки выхода тройничного нерва безболезненные; болевая и температурная гипестезия на лице слева, легкая асимметрия оскала слева.

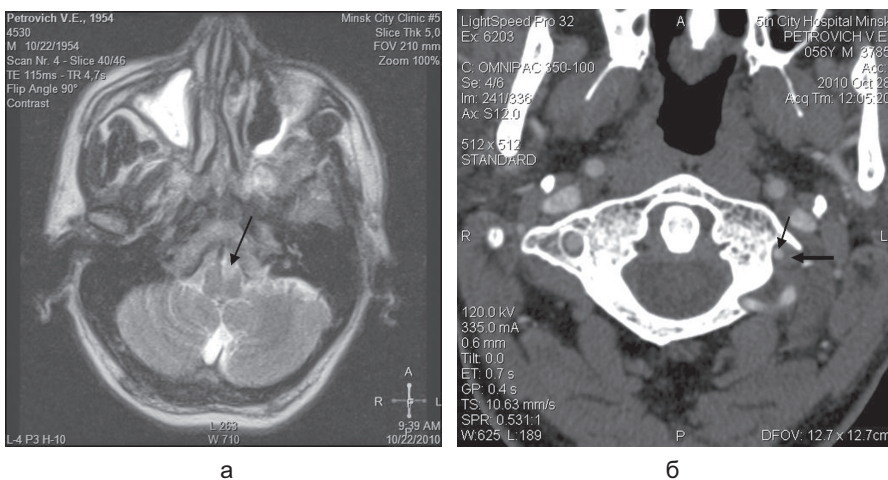


Рис. 1. Пациент П., 56 лет. МРТ головного мозга (режим T1): а — медиальный инфаркт продолговатого мозга (стрелка).

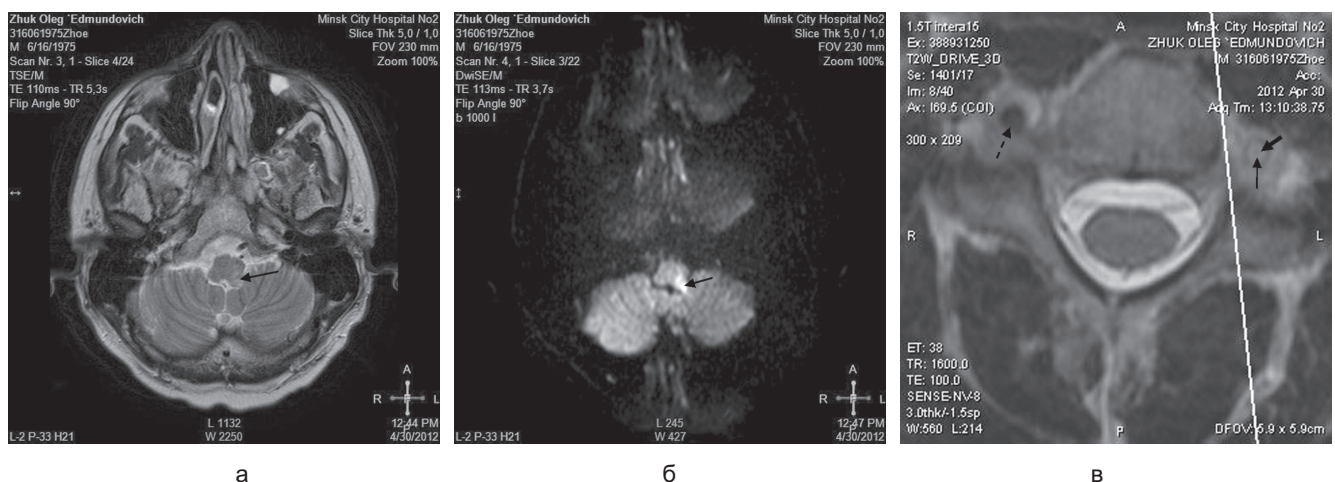
КТА брахиоцефальных артерий: б — стенозирование и эксцентричное расположение просвета левой ПА (тонкая стрелка), интрамуральная гематома (толстая стрелка)

Горизонтальный нистагм больше влево. Сила, объем движений и мышечный тонус в конечностях не изменены. Сухожильные и периостальные рефлексy $D \geq S$, подошвенный рефлекс справа отсутствует. Легкий адиадохокинез слева, интенционное дрожание и мимопромахивание при выполнении пальценосовой и коленапяточной проб слева, в позе Ромберга неустойчив. Гемипарестезия (болевая, температурная) справа, мышечно-суставное чувство не нарушено. Объем движений в шейном отделе полный, при повороте шеи вправо — субъективное усиление головокружения; болевых точек и напряжения паравертебральных мышц не выявлено.

Клинический и биохимический анализы крови, показатели коагулограммы, ЭКГ — в норме. Осмотр окулиста: гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз, птоз верхнего века слева I степени. Ультразвуковая доплерография БЦА: по каротидным бассейнам патология не выявлена, виллизиев круг состоятелен. Дефицит кровотока по левой ПА в сегменте V4. На МРТ обнаружен латеральный инфаркт продолговатого мозга, топография церебральных сосудов на МРА не изменена. При МРА экстракраниальных сосудов выявлены признаки диссекции с образованием интрамуральной гематомы в стенке левой ПА в сегменте V3 (рис. 2). Пациенту проведено консервативное лечение с назначением антикоагулянтной терапии. При выписке: сохранялось легкое нарушение поверхностной чувствительности на лице слева и правых конечностях, элементы динамической атаксии в левых конечностях.

Таким образом, у молодого мужчины без каких-либо провоцирующих факторов остро развилась очаговая неврологическая симптоматика в виде синдрома Валленберга—Захарченко, неполного синдрома Горнера, которой за одни сутки предшествовали боли в шее по задней поверхности слева. Несмотря на отсутствие «триггерного» фактора, по имевшемуся клиническому симптомокомплексу заподозрена экстракраниальная сдПА слева, что подтверждено данными нейро- и ангиовизуализации.

В заключение необходимо отметить, что спонтанная диссекция магистральных артерий головы не знакома большинству клиницистов. В зарубежных исследованиях доказана необходимость экстренной диагностики и раннего назначения адекватного лечения, как консервативного, так и хирургического, что уменьшает риск развития инсультов и отдаленных осложнений. Промедление либо неправильная постановка диагноза не только приводят к тяжелым ближайшим последствиям, таким как ТИА, инсульты, краниальная невропатия, но и к формированию выраженных изменений в топографии БЦА в виде стенозов, окклюзии, расслаивающих аневризм, которые в последующем становятся основой для повторных инсультов либо прогрессирования цереброваскулярной недостаточности. Опираясь на известные зарубежные эпидемиологические данные по заболеваемости при сдБЦА, можно предположить, что ежегодно в белорусской популяции возникает 450—500 новых случаев заболевания, из которых около 340—370 закан-



а

б

в

Рис. 2. Пациент Ж., 32 года. МРТ головного мозга: а — режим T1;

б — режим DWI; стрелками показан латеральный инфаркт головного мозга;

в — критический стеноз левой позвоночной артерии (тонкая стрелка) на уровне C₁, интрамуральная гематома в стенке левой ПА (толстая стрелка); нормальный просвет правой ПА (пунктирная стрелка) на уровне C₁

чиваются острыми нарушениями мозгового кровообращения (ТИА, инфаркты мозга, САК). В связи с этим назрела необходимость пересмотра протоколов диагностики этиологии инсультов и более широкого использования высокотехнологичных неинвазивных способов экстракраниальной ангиовизуализации (МРА, КТА) магистральных артерий головы. Указанные подходы позволят снизить частоту случаев возникновения инсультов у трудоспособного населения, что убедительно продемонстрировали зарубежные неврологи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И. П., Гиткина Л. С. Вертебрально-базиллярные инсульты.— Минск, 1977.
2. Барабанова Э. В., Пономарева Е. Н., Булаев И. В. // Мед. новости.—2008.— № 1.— С. 19—22.
3. Барабанова Э. В., Сытый Ю. В., Шабалина Ю. С., Тарасик Ж. Г. // *ARS medica*.— 2012.— С. 104—110.
4. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Павлова Л. Н. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2011.— Т. 111, № 3.— С. 4—8.
5. Смирнова И. Н., Четчин А. О., Кустенев Б. А. и др. // *Атмосфера. Нервные болезни*.— 2006.— № 3.— С. 33—40.
6. Arnold M., Boussier M.-G. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 77—86.
7. Berrouschot J., Bormann A., Routsis D., Stoll A. // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*— 2009.— Vol. 77, № 9.— P. 528—531.
8. Biousse V., D'Anglejan Chatillon J., Massiou H., Boussier M. G. // *Cephalalgia*.— 1994.— Vol. 14.— P. 33—36.
9. Biousse V., D'Anglejan Chatillon J., Massiou H., Boussier M. G. // *Stroke*.— 1995.— Vol. 26.— P. 235—239.
10. Campos-Herrera C. R., Scaff M., Yamamoto F. I., Conforto A. B. // *Arq. Neuropsiquiatr.*— 2008.— Vol. 66, № 4.— P. 922—927.
11. Caplan L. R., Baquis G. D., Pessin M. R., et al. // *Neurology*.— 1988.— Vol. 38.— P. 868—877.
12. Chakrapani A. L., Zink W., Zimmerman R., et al. // *Angiology*.— 2008.— Vol. 59, № 6.— P. 761—764.
13. Crum B., Mokri B., Fulgham J. // *Neurology*.— 2000.— Vol. 55.— P. 304—306.
14. Funaki T., Oshimoto T., Wataya T., et al. // *No To Shinkei*.— 2004.— Vol. 56, № 3.— P. 247—250.
15. Fusco M. R., Harrigan M. R. // *Neurosurgery*.— 2011.— Vol. 68, № 1.— P. 242—257.
16. Karimi M., Razavi M., Fattal D. // *Arch. Neurol.*— 2004.— Vol. 61, № 4.— P. 583—585.
17. Kerry S., Marcus H. S., Norris J. W., et al. // *Int. J. Stroke*.— 2007.— Vol. 2, № 4.— P. 292—296.
18. Kim Y. K., Schulman S. // *Tromb. Res.*— 2009.— Vol. 123, № 6.— P. 810—821.
19. Lee V. H., Brown R. D., Mandrekar J. N., Mokri B. // *Neurology*.— 2006.— Vol. 67, № 10.— P. 1809—1812.
20. Manabe H., Yonezawa K., Kato T., et al. // *Acta Neurochir.*— 2010.— Vol. 107 (Suppl.).— P. 41—44.
21. Mas J. L., Boussier M. G., Hasboun D., Laplane D. // *Stroke*.— 1987.— Vol. 18.— P. 1037—1047.
22. Mascalchi M., Bianchi M. C., Mangiafico S., et al. // *Neuroradiology*.— 1997.— Vol. 39.— P. 329—340.
23. Miyazaki S., Yamaura A., Kamata K., Fukushima H. // *Surg. Neurol.*— 1984.— Vol. 21.— P. 171—174.
24. Panda S., Ravishankar S., Nagaraja D. // *JAPI*.— 2010.— Vol. 58.— P. 186—188.
25. Redekop G. J. // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2008.— Vol. 35, № 2.— P. 146—152.
26. Saeed A. B., Shuaib A., Al-Sulaiti G., Emery D. // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2000.— Vol. 27.— P. 292—296.
27. Schievink W. I., Michels V. V., Piepgras D. G. // *Stroke*.— 1994.— Vol. 25.— P. 889—903.
28. Schievink W. I., Mokri B., O'Fallon W. M. // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— Vol. 330.— P. 393—397.
29. Schievink W. I. // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344.— P. 898—906.
30. Schievink W. I., Poiter V. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 12—15.
31. Sepelyak K., Gailloud P., Jordan L. C. // *Eur. J. Pediatr.*— 2010.— Vol. 169, № 5.— P. 557—562.
32. Shobha N., Bhatia R., Barber P. A. // *J. Can. Dent. Assoc.*— 2010.— Vol. 76a.— P. 82.
33. Silbert P. L., Mokri B., Schievink W. I. // *Neurology*.— 1995.— Vol. 45.— P. 1517—1522.
34. Slankamenac P., Jesic A., Avramov P., et al. // *Arch. Neurol.*— 2010.— Vol. 67, № 8.— P. 1024.
35. Uemura H., Kuroda S., Ushikoshi S., et al. // *No Shinkei Geka*.— 2004.— Vol. 32, № 4.— P. 361—365.
36. Weimar C., Kraywinkel K., Hagemeyer C., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 2010.— Vol. 81, № 8.— P. 869—873.
37. Yoshicawa G., Kawamoto S., Ono H., et al. // *No Shinkei Geka*.— 2003.— Vol. 31, № 7.— P. 803—809.

Поступила 04.07.13

CLINICAL SYMPTOMS, DIAGNOSTIC TOOLS AND MANAGEMENT OF SPONTANEOUS VERTEBRAL ARTERY DISSECTION

E. V. Barabanova, S. V. Kapatsevich

Spontaneous cervical artery dissection (sCAD) is one of the most common causes of strokes and transient ischemic attacks (TIA) in patients under 45 years being responsible for 20—25% cases in the etiologic structure. The most frequent clinical manifestation of vertebral artery dissection (VAD) is posterior headache and/or neck pain accompanied by local cerebral ischemic syndromes in posterior circulation (TIA, stroke). Besides the literature review we present an analysis of ten cases of VAD (the group of sCAD patients consisted of 26 persons), two cases of extracranial VAD followed by a medial medullary syndrome (Case 1) and by a lateral medullary syndrome (Case 2) are described.

The VAD diagnosis has been verified by MRI, CT, MR-angiography or CT-angiography or by catheter angiography in each case. Endovascular angioplasty has been performed in one patient with the vertebral artery intracranial dissection aneurysm, the others have administered anticoagulants or antiplatelet drugs.

Key words: spontaneous dissection, vertebral artery, transient ischemic attack, ischemic stroke, angiography, endovascular treatment, anticoagulants, antiplatelet drugs.

Адрес для корреспонденции:

Барабанова Эмилия Васильевна.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (8-017) 295-43-48.

Д. П. САЛИВОНЧИК, Э. А. ДОЦЕНКО

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценка эффективности применения гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов с острой коронарной патологией.

Материал и методы. Пациенты с острой коронарной патологией были разделены на 2 группы: основная ($n=218$) и контрольная ($n=644$). У больных основной группы схема «протокольного» лечения дополнена курсом ГБО в режиме 0,03 МПа по 1 сеансу в сутки в течение 6 сут. ГБО-терапию начинали на $15,8\pm 13,2$ ч от начала заболевания для пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и $1,8\pm 1,5$ сут — для пациентов с острыми формами ИБС.

Результаты. Использование ГБО снижает долю общего числа смертельных исходов с $15,0\pm 0,02\%$ до $5,8\pm 0,05\%$ ($P=0,043$). Максимальное снижение частоты фатальных исходов получено при использовании ее у пациентов с ИМ без проведенной реваскуляризации миокарда (выживаемость увеличилась с $89,7\%$ до $97,8\%$, $P=0,001$).

Заключение. Применение ГБО в режиме «малых» доз у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией без проведения реваскуляризации миокарда имеет преимущество по сравнению с традиционной терапией пациентов с острыми формами ИБС ввиду увеличения выживаемости на $8,5\%$.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, выживаемость, гипербарическая оксигенация.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят основной вклад в официальную статистику фатальных исходов [1—6]. В Беларуси в структуре общей смертности 55% , в России 56% случаев составляют болезни системы кровообращения, максимум которых приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [7]. Это предопределяет актуальность поиска новых технологий лечения инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии (НС) и оценки их влияния на выживаемость пациентов [1, 6, 8—10].

Современное понимание патогенеза ИМ, НС и острого коронарного синдрома (ОКС) способствует активной разработке тактики выявления затромбированной, патологически суженной атеросклеротическим процессом коронарной артерии (КА) посредством использования современных высокотехнологичных консервативных и хирургических методов [2, 10—12].

Ключевым патогенетическим фактором у пациентов с ИБС является выраженная гипоксия миокарда, причем в силу различных причин (позднее поступление, отказ от проведения реваскуляриционных методик, техническая невозможность осуществления оперативных вмешательств, противопоказания к проведению последних) реваскуляризация миокарда возможна не всегда. Поэтому важным компонентом лечения являются методы, влияющие на многие звенья патогенеза, эффективно устраняющие кислородное голодание миокарда [13—16]. В этом плане использование ГБО в комплексной терапии ИМ и НС представляется перспективным [16—20].

Если применение кислородотерапии в первые минуты и часы при острых кардиологических заболеваниях (ИМ, НС) не вызывает возражений, то применение ГБО в острейший и острый период ИМ требует исследований с использованием доказательной медицины [21]. Обзоры и мета-анализ применения ГБО при ОКС и ИМ свидетельствуют о важности дальнейшего исследования проблемы как с позиций уменьшения частоты неблагоприятных исходов вышеуказанных заболеваний, так и современных представлений об эффективности и целесообразности дополнения ею стандартной терапии острых форм ИБС [16, 17, 22].

Были показаны безопасность и клиническая эффективность использования ГБО у пациентов с ИМ. Вместе с тем определен ряд вопросов, ответы на которые можно получить лишь в дальнейших исследованиях [13, 21, 23]. Возникла необходимость увеличить мощность исследования для оценки безопасности и эффективности применения ГБО у пациентов с острыми формами ИБС, потребность в определении оптимальной дозы гипероксии, поскольку имеются данные о том, что более низкие дозы гипероксии в меньшей степени индуцируют окислительный стресс [24]. Следует оценить целесообразность применения ГБО у пациентов с более широким диапазоном нозологических форм заболеваний (ИМ, НС) и возможность сочетания ГБО с реваскуляризацией миокарда — тромболитической терапией (ТЛТ), чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и без них, чему посвящено настоящее исследование.

Материал и методы

Открытое проспективное, рандомизированное исследование проведено в 2007—2009 гг. на базе

Гомельского областного клинического кардиологического диспансера. Критерии включения в исследование: верифицированный на основании клинических, электрокардиографических и биохимических признаков диагноз ИМ и НС [1]; возраст более 30 и менее 75 лет; информированное согласие на участие в исследовании; положительное заключение этического комитета. Критерии исключения: инфаркт правого желудочка; клаустрофобия; наличие онкологических заболеваний; психические расстройства; злоупотребление алкоголем или наркотиками; отказ от участия в исследовании; острые ЛОР-заболевания; нестабильная гемодинамика (сохраняющийся болевой синдром, отрицательная динамика лабораторных показателей и данных ЭКГ) [18].

В исследование включено 862 больных с острой коронарной патологией (ОКП), из них ИМ — у 503; НС — у 359 пациентов. Стандартная терапия [25] включала аспирин, гепарин, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитроглицерин, статины, тромболитическое лечение при ОКС с подъемом ST на ЭКГ, по показаниям — антиаритмические и гемодинамические препараты. При наличии показаний к хирургическому лечению проводили ангиопластику и стентирование, аорто- и маммарокоронарное шунтирование. Пациенты рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел и разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) включала 218 пациентов, средний возраст которых составил 56,1±9,01 года; 2-я группа (контрольная) состояла из 644 больных, средний возраст — 57,4±1,22 года. У пациентов 1-й группы схема «протокольного» лечения была дополнена курсом ГБО, проводимой на одноместной установке

«БЛКС 303-МК» по стандартной методике в нашей модификации: 0,03 МПа с длительной компрессией до 15 мин, изопрессией 40 мин, по 1 сеансу в сутки в течение 6 сут [13]. ГБО-терапию начинали через 15,8±13,2 ч от начала заболевания у пациентов с острым ИМ и 1,8±1,5 сут от начала заболевания — с острыми формами ИБС, курс лечения состоял из 6 сеансов по 1 ежедневно.

Стентирование инфарктозависимой артерии проводили согласно протоколам лечения в 1—2-е сутки заболевания, пациентам с умеренным риском неблагоприятного исхода по шкале GRACE [26] — в отсроченный период за время госпитализации. Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) осуществляли через 1—1,5 мес после развития ИМ, что связано со снижением риска неблагоприятного исхода [2].

Группы были однородными по социально-демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

В качестве конечных клинических точек изучали летальность и смертность от сердечно-сосудистых причин на основании выписок из историй болезни, амбулаторных карт и свидетельств о смерти. Длительность наблюдения составила 2 года. Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с применением критерия χ^2 , точного критерия Фишера, выживаемость оценивали путем построения кривой Каплан—Мейера [27].

Результаты и обсуждение

Уровень летальности и смертности в течение 2 лет у пациентов с ИМ при реваскуляризации миокарда и без таковой представлен в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Общее количество пациентов (n=862)	1-я группа (n=218)	2-я группа (n=644)	P
Средний возраст, лет	57,1±10,6	56,1±9,01	57,4±1,22	>0,05
Мужской пол	657 (84,2%)	183 (84,3%)	554 (84,1%)	>0,05
Доля больных с ИМ	503 (58,4%)	139 (64,1%)	363 (57,1%)	0,071
Доля Q-ИМ	361 (71,9%)	102 (73,4%)	259 (71,3%)	0,65
Передний ИМ	240 (47,9%)	68 (49,3%)	172 (47,4%)	0,49
Доля больных с НС	351 (41,1%)	78 (35,9%)	273 (42,9%)	0,07
Реваскуляризация миокарда	304 (35,6%)	95 (43,8%)	209 (32,9%)	0,04
АКШ	143 (16,8%)	49 (22,6%)	94 (14,8)	0,008
Стентирование	89 (10,4%)	30 (13,8%)	59 (9,3%)	0,058
Тромболитическое лечение	95 (11,1)	29 (13,4%)	66 (10,4%)	0,227
Доля АГ	591 (69,3%)	151 (69,6%)	440 (69,2%)	0,67
Доля СД	139 (16,3%)	36 (16,6%)	103 (16,2%)	0,54

Примечание. Q-ИМ — крупноочаговый ИМ; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет.

У пациентов с ИМ и выполненной реваскуляризацией миокарда частота неблагоприятных клинических исходов в обеих группах не зависела от применения ГБО по уровню летальности, числу умерших пациентов, общему числу смертельных исходов ($P>0,05$).

Применение ГБО в режиме «малых» доз гипероксии у пациентов с ИМ, которым в силу различных причин реваскуляризация миокарда не была проведена, снизило долю общего числа смертельных исходов с $15,0\pm 0,02\%$ в контрольной группе до $5,8\pm 0,05\%$ — в основной ($P=0,043$).

Данные о развитии «твердых» точек у пациентов с ИМ в течение 2-летнего проспективного исследования представлены в табл. 3.

Различия в клинических исходах у пациентов с ИМ между группами, с применением ГБО и без нее, сходны с таковыми для пациентов с ИМ. При реваскуляризации миокарда достоверных различий между группами не обнаружено, что можно объяснить высоким процентом больных, которым проводилась реваскуляризация, при ее отсутствии наблюдался значимый эффект ГБО-терапии. В основной группе показатель летальности составил 0% при $2,8\pm 0,01\%$

случаев в контрольной группе ($P>0,05$), среди умерших пациентов в основной группе — 0% при $5,6\pm 0,02\%$ случаев в контрольной группе ($P=0,075$), при анализе общего числа смертельных исходов в основной группе — 0% при достоверно большей частоте случаев в контрольной группе — $8,4\pm 0,02\%$ ($P=0,027$).

Использование гипероксии в режиме «малых» доз у пациентов с ИМ способствовало увеличению их выживаемости без проведения реваскуляризации с $91,6\%$ в контрольной группе до 100% в основной группе ($P=0,027$). Полагаем, что использование ГБО у пациентов с ИМ, у которых реваскуляризация миокарда не выполнялась, может явиться альтернативой другим способам восстановления кровотока в поврежденных зонах миокарда [3, 9, 23].

Данные о выживаемости пациентов с ОКП в течение 2-летнего проспективного исследования представлены в табл. 4. При проведении реваскуляризации миокарда у этих пациентов общее число смертельных исходов в обеих группах было сопоставимо ($P>0,05$).

Применение ГБО в режиме «малых» доз у пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда эффективно ввиду достоверного сниже-

Таблица 2

Частота развития «твердых» конечных точек у пациентов с ИМ в зависимости от реваскуляризации миокарда

Группа	Число летальных случаев, абс. (%)	Число умерших пациентов, абс. (%)	Общее число смертельных случаев, абс. (%)
Основная:			
ИМ+Р (n=73)	0	2 (2,7±0,02)	2 (2,7±0,02)
ИМ-Р (n=70)	1 (1,4±0,01)	3 (4,3±0,03)	4 (5,8±0,03)*
Всего ИМ (n=143)	1 (0,7±0,01)	5 (3,5±0,01)	6 (4,2±0,01)*
Контрольная:			
ИМ+Р (n=140)	6 (4,3±0,02)	8 (5,7±0,02)	14 (10,0±0,03)
ИМ-Р (n=220)	14 (6,4±0,02)	19 (8,6±0,02)	33 (15,0±0,02)
Всего ИМ (n=360)	20 (5,5±0,01)	27 (7,5±0,01)	47 (13,1±0,01)

Примечание. Здесь и в табл. 3—4. +Р — наличие, -Р — отсутствие реваскуляризации миокарда.

*Достоверность различий показателей между группами $P<0,05$.

Таблица 3

Частота развития «твердых» конечных точек у пациентов с ИС в зависимости от реваскуляризации миокарда

Группа	Число летальных случаев, абс. (%)	Число умерших пациентов, абс. (%)	Общее число смертельных случаев, абс. (%)
Основная:			
ИС+Р (n=21)	0	0	0
ИС-Р (n=54)	0	0	0*
Всего ИС (n=75)	0	0	0*
Контрольная:			
ИС+Р (n=70)	0	1 (1,4±0,01)	1 (1,4±0,01)
ИС-Р (n=214)	6 (2,8±0,01)	12 (5,6±0,02)	18 (8,4±0,02)
Всего ИС (n=284)	6 (2,1±0,01)	13 (4,6±0,01)	19 (6,7±0,01)

Таблица 4

Частота смертельных исходов у пациентов с ОКП в зависимости от реваскуляризации миокарда

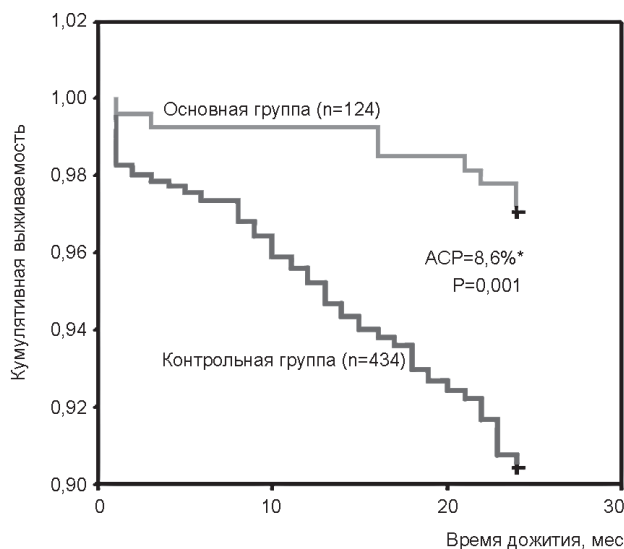
Группа	Число летальных случаев, абс. (%)	Число умерших пациентов, абс. (%)	Общее число смертельных случаев, абс. (%)
Основная:			
ОКП+Р (n=94)	0	2 (2,1±0,02)	2 (2,1±0,02)
ОКП-Р (n=124)	1 (0,8±0,01)	3 (2,4±0,03)	4 (3,2±0,03)*
Всего ОКП (n=218)	1 (0,5±0,01)*	5 (2,3±0,01)	6 (2,8±0,01)*
Контрольная:			
ОКП+Р (n=210)	6 (2,9±0,02)	9 (4,3±0,02)	15 (7,1±0,03)
ОКП-Р (n=434)	20 (4,6±0,02)	31 (7,1±0,02)	51 (11,8±0,02)
Всего ОКП (n=644)	26 (4,0±0,01)	40 (6,2±0,01)	66 (10,3±0,01)

ния смертности в целом с 11,8% в контрольной группе до 3,2% в основной (P=0,005). Данные о выживаемости пациентов с ОКП в течение 2 лет представлены на рисунке. Анализ данных свидетельствует об эффективности применения ГБО-терапии у пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда, что позволило увеличить выживаемость больных на 8,6% (4 умерших в основной группе против 51 — в контрольной).

Хирургические методы лечения острого ИМ характеризуются высокой клинической эффективностью, однако имеют определенные временные ограничения, связанные с состоянием пациента, медицинскими ресурсами и организационными проблемами. Разработка новых медицинских технологий (использование ГБО) позволяет повысить эффективность нехирургического лечения ОКП и улучшить долгосрочный прогноз у этих больных.

Расчет шансов наступления неблагоприятного исхода, абсолютного риска развития последних и снижения относительного риска при использовании гипероксии в режиме «малых» доз при ОКП с проведенной реваскуляризацией миокарда и без таковой представлен в табл. 5.

Выявлено, что АСР смертельного исхода у пациентов с ОКП составляло 7,5%, при выполненной реваскуляризации миокарда — 5% и без таковой — 8,5%, что свидетельствует об эффективности используемого метода в терапии острых ИБС. ОР неблагоприятного исхода у



Выживаемость пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда за 2-летний период наблюдений: АСР — абсолютное снижение риска неблагоприятного исхода.

* — достоверность различий показателей между группами, P<0,05

Таблица 5

Влияние ГБО на риск развития смертельного исхода у пациентов с ОКП за 2-летний период (95% ДИ)

Показатель	ОКП	Реваскуляризация	
		наличие	отсутствие
ОР	0,27 (0,12—0,61)	0,3 (0,07—1,28)	0,27 (0,1—0,74)
СОР	0,73 (0,36—1,02)	0,7 (-0,13—1,34)	0,73 (0,25—1,05)
АСР	0,075 (0,04—0,1)	0,05 (-0,01—0,1)	0,085 (0,03—0,12)
ЧБНЛ	13 (27—10)	20 (-104—10)	12 (33—8)
ОШ	0,25 (0,1—0,6)	0,29 (0,06—1,26)	0,25 (0,09—0,7)

Примечание. ОР — относительный риск; СОР — снижение относительного риска; АСР — абсолютное снижение риска; ЧБНЛ — число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного случая; ОШ — отношение шансов.

пациентов с ОКП составил 0,27, что указывает на целесообразность включения ГБО в терапию ИМ, особенно при невозможности проведения реваскуляризации миокарда; ЧБНЛ 12 и ОШ 0,25 свидетельствуют об эффективности применения ГБО у данной категории больных.

Выводы

1. Использование ГБО в режиме «малых» доз в острый период ИМ достоверно снижает долю общего числа смертельных исходов, что проявилось в снижении доли общего числа смертельных исходов с $15,0 \pm 0,02\%$ в контрольной группе до $5,8 \pm 0,05\%$ в основной.

2. Наибольший эффект в снижении частоты фатальных исходов получен при применении ГБО у пациентов с ИМ без реваскуляризации миокарда, что проявилось в увеличении выживаемости с 89,7% в контрольной группе до 97,8% в основной.

3. Применение ГБО в режиме «малых» доз у пациентов с ОКП без реваскуляризации миокарда имеет преимущество по сравнению с традиционной терапией пациентов с острыми формами ИБС ввиду увеличения выживаемости на 8,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Г., Оганов Р. Г. Клинические рекомендации. Кардиология.— М., 2007.
2. Островский Ю. П. Хирургия сердца.— М., 2007.
3. Bavry A. A., Kumbhani D. J., Rassi A. N., Bhatt D. L., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 48.— P. 1319—1325.
4. Fox K. A., Anderson F. A., Dabbous O. H., et al. // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 914—920.
5. Henry E., Atkins J. M., Cunningham M. S., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47.— P. 1339—1345.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. // *Lancet.*— 2004.— Vol. 364.— P. 937—952.
7. Мрочек А. Г., Дубень С. А., Ермолкевич Ф. Ф. // *Кардиология в Беларуси.*— 2010.— № 2 (9).— С. 3—16.
8. Goldberg R. J., Yarzebski J., Lessard D., Gore J. M. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1999.— Vol. 33.— P. 1533—1539.
9. Capewell S., Livingston B. M., MacIntyre K., et al. // *Eur. Heart J.*— 2000.— № 21.— P. 1833—1840.
10. Stenestrand U., Lindback J., Wallentin L. // *JAMA.*— 2006.— Vol. 296.— P. 1749—1756.
11. Терентьев В. Г. Рекомендации Европейского кардиологического общества по проведению перкутанных коронарных вмешательств.— Киев, 2005.
12. Хубутия М. Ш., Газарян Г. А., Захаров И. В. Реперфузионная терапия в остром периоде инфаркта миокарда.— М., 2010.
13. Доценко Э. А., Саливончик Д. П., Козыро В. И. // *Кардиология.*— 2007.— № 12.— С. 53—57.
14. Ухолкина Г. Б., Костянов И. Ю., Кучкина Н. В. // *Кардиология.*— 2005.— Т. 45, № 5.— С. 59.
15. Серяков В. В. // *Кардиология.*— 1997.— Т. 37, № 12.— С. 18—21.

16. Sharifi M., Fares W., Abdel-Karim I., et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2004.— Vol. 93, № 12.— P. 1533—1535.

17. Матье Д. Гипербарическая медицина: Практическое руководство / Под ред. Д. Матье.— М., 2009.

18. Доценко Э. А., Саливончик Д. П., Козыро В. И. Эффективность применения гипербарической оксигенации в остром периоде инфаркта миокарда: Инструкция на метод Министерства здравоохранения Республики Беларусь.— Рег. номер 061-0608 от 3 октября 2008 г.

19. Dekleva M., Neskovic A., Vlahovic A., et al. // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 148, № 4.— P. E14.

20. Stavitsky Y., Shandling A. H., Ellestad M. H., et al. // *Cardiology.*— 1998.— Vol. 90, № 2.— P. 131—136.

21. Саливончик Д. П. // *Болезни сердца и сосудов.*— 2008.— № 2.— С. 65—79.

22. Bennett M., Lehm J. P., Jepson N. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.*— 2011.— Iss. 8.— Art. No.: CD004818.

23. Саливончик Д. П., Доценко Э. А. // *Consillium Medicum.*— 2007.— № 11.— С. 17—20.

24. Kim S., Yukishita T., Lee K., et al. // *Health.*— 2011.— Vol. 3, № 7.— P. 432—436.

25. Клинические протоколы диагностики и лечения больных при оказании стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи: Приложение 3 к приказу № 274 МЗ РБ от 19.05.2005.— Минск, 2005.

26. Fox A., Dabbous O. H., Goldberg R. J., et al. // *BMJ.*— 2006.— Vol. 333, № 7578.— P. 1091.

27. Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М., 1999.

Поступила 13.02.13.

HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY IN ACUTE CORONARY HEART DISEASE

D. P. Salivonchyk, E. A. Dotsenko

Objective. Assessment of the hyperbaric oxygen therapy (HBOT) effectiveness for managing patients with acute coronary disease was the objective of the study.

Materials and methods. Patients with acute coronary disease were divided into two groups: the study group ($n=218$) and the control group ($n=644$). The «standard» treatment of the patients of the study group was supplemented by a course of 0.03 MPa HBOT performing one session per day for six days. The HBOT therapy had been started in 15.8 ± 13.2 hours the acute myocardial infarction onset and in 1.8 ± 1.5 days in patients with acute ischemic heart disease.

Results. The HBOT appliance decreased the percentage of fatal outcomes from $15.0 \pm 0.02\%$ in the control group to $5.8 \pm 0.05\%$ in the study group ($P=0.043$). The maximum reduction of the fatal outcomes incidence has been achieved in the patients with AMI treated without the myocardial revascularization (survival rate rose from 89.7% in the control group to 97.8% in the study group, $P=0.001$).

Conclusion. Application of small doses hyperbaric oxygenation in patients with AMI and unstable angina without myocardial revascularization has been shown to have advantages over the traditional therapy of patients with acute ischemic heart disease as the survival rate has increased by 8.5%.

Key words: myocardial infarction, unstable angina, survival, hyperbaric oxygenation.

Адрес для корреспонденции:

Саливончик Дмитрий Павлович.

Гомельский государственный медицинский университет. 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-023) 73-90-20.

А. И. КУБАРКО, Н. П. КУБАРКО, Ю. А. КУБАРКО

КОНТРАСТНО-ЦВЕТОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ГЛАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ И ПЕРЕНЕСЕННЫМ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМ ОПТИЧЕСКИМ НЕВРИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи Минска, Минский консультативно-диагностический центр

Проведен сравнительный анализ контрастно-цветовой чувствительности (КЦЧ) больных и здоровых глаз у 21 пациента с острым демиелинизирующим оптическим невритом (ДОН), у 26 пациентов с ранее перенесенным ДОН и у 35 здоровых испытуемых. КЦЧ определяли методом компьютерной периметрии в центре поля зрения в пределах 22 град от точки фиксации с использованием визуального объекта возрастающей яркости. КЦЧ больного глаза у пациентов с острым ДОН была снижена в большей степени, чем второго глаза без ДОН, КЦЧ которого была более низкой, чем глаз у здоровых испытуемых контрольной группы. КЦЧ больных глаз пациентов, в которых статическая острота зрения восстановилась до 1,0, значимо не отличалась от таковой второго глаза, но оставалась более низкой, чем глаз у здоровых испытуемых.

Ключевые слова: световая чувствительность зрительной системы, острый демиелинизирующий оптический неврит, острый ретробульбарный оптический неврит, рассеянный склероз.

Процессы воспаления и демиелинизации зрительного нерва, развивающиеся при оптических невритах и других заболеваниях центральной нервной системы являются частыми причинами нарушений зрительных функций. Поскольку эти процессы локализуются в части зрительного нерва позади глазного яблока, демиелинизирующий оптический неврит (ДОН) называют также ретробульбарным [5]. Острый ДОН развивается у лиц молодого возраста, обычно в одном глазу, сопровождается резким снижением в нем статической остроты зрения (СОЗ) и может быть одной из форм манифестации рассеянного склероза [1, 2, 6, 12, 19]. В то же время во втором, здоровом, глазу СОЗ и поля зрения обычно остаются сохраненными.

Принято считать, что причиной снижения зрительных функций у пациентов с ДОН является вовлечение в процессы воспаления и де-

миелинизации аксонов ганглиозных клеток сетчатки, формирующих зрительный нерв [5, 6]. Одними из наиболее ранних функциональных проявлений их повреждения при остром ДОН являются снижение СОЗ, цветовой и контрастной чувствительности, обычно возникающие без предшествующей продромальной симптоматики или эпизодов преходящих нарушений зрения [1, 2, 8, 22]. При этом снижение контрастно-цветовой чувствительности (КЦЧ) признается специфичным и ранним признаком нарушения функции ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов.

Снижение сенсорной чувствительности зрительной системы и качества жизни отмечается на протяжении многих лет после перенесенного ДОН [12, 13].

Поскольку эффективность лечения ДОН выше при своевременно начатой терапии, его ранняя диагностика имеет большое значение для восстановления зрительных функций и, вероятно, для предупреждения развития рассеянного склероза.

Целью настоящего исследования было оценить состояние КЦЧ здоровых и больных глаз у пациентов с острым и ранее перенесенным ДОН.

Материал и методы

КЦЧ изучена у 21 пациента с острым ДОН (5 мужчин и 16 женщин) в возрасте 20—32 лет (средний возраст 25 лет) и у 18 пациентов с ранее перенесенным ДОН (5 мужчин и 13 женщин) в возрасте 23—40 лет (средний возраст 29 лет). Диагноз острого ДОН ставился при внезапном, в течение нескольких часов или дней, снижении СОЗ и выявлении при нейроофтальмологическом исследовании снижения контрастной чувствительности, нарушения цветовосприятия, ощущения боли в орбите одного или обоих глаз при их движении, центральных дефектов полей зрения, нарушения зрачковых рефлексов и бледности диска зрительного нерва, особенно его височной половины. Демиелинизирующий характер заболевания подтверждался выявлением очагов демиелинизации в зрительном нерве и белом веществе мозга при магниторезонансном исследовании.

Определение КЦЧ проводили методом компьютерной периметрии, при которой исследовали способность пациентов воспринимать яркость и контраст визуального объекта крас-

ного цвета на нейтральном фоне монитора. Исследование проводили в условиях создания для испытуемых состояния максимального физического и психологического комфорта: в положении сидя в свето- и звукоизолированном помещении, после 20 мин адаптации к темноте. Использовали визуальный объект красного цвета размером 2×2 мм, или 25 угловых минут, длина волны которого была в диапазоне от 630 до 700 нм с максимумом 665 нм. Применение красного цвета обусловлено тем, что именно к нему в большей степени, чем к другим цветам, изменяется чувствительность зрительной системы при заболеваниях ЦНС [7, 16].

Испытуемых располагали так, чтобы глаза находились на расстоянии 30 см от экрана. Это позволяло измерять КЦЧ в 22-градусном угловом пространстве поля зрения от точки фиксации. За время одного сеанса определения КЦЧ (около 10 мин) визуальный объект презентировался в 141 точке экрана, координаты которых задавались специальной компьютерной программой. Испытуемых просили фиксировать взгляд исследуемого глаза на слегка светящемся крестике в центре экрана и нажимать клавишу ввода в момент, когда они замечали боковым зрением появление тестирующего визуального объекта. Из суммарного времени, затрачиваемого на восприятие объекта и двигательную реакцию руки при нажатии клавиши, вычитали время моторной реакции, которое установили до исследования КЦЧ. Перед определением КЦЧ испытуемым демонстрировали требуемые действия и затем просили воспроизвести их. Результаты определения КЦЧ выражались процентом яркости замеченного визуального объекта от наибольшей (100%-ной) и представляли в цифровом виде или в виде цветовой диаграммы, построенной по принципу определения границ и изменений полей зрения у пациентов на стандартном бланке, как это принято у офтальмологов. Особенности определения КЦЧ описаны в более ранних публикациях [3, 4].

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ для персонального компьютера (STATISTICA, ver. 6.0 for Windows; StatSoft, Tulsa, OK; Primer of Biostatistics, ver. 4.03, McGraw Hill). Данные проверяли на соответствие вида распределения признака закону нормального распределения

с использованием критерия Шапиро—Уилка, они представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентилей: Me [25%—75%]. При сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна—Уитни. Связи между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность дисперсионного анализа множественных сравнений определили при помощи критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони либо их непараметрических аналогов при 95%-ном уровне надежности.

Результаты и обсуждение

Как правило, при офтальмоскопическом обследовании пациентов с острым ДОН на фоне существенного снижения СОЗ и имеющих болевых ощущений в орбите во время движений глаз на глазном дне изменения не выявлялись. Реже в первые дни заболевания при офтальмоскопии глазного дна отмечали картину неврита зрительного нерва с яркой гиперемией, легким отеком, нечеткостью границ диска зрительного нерва. Наблюдалось полнокровие вен и единичные кровоизлияния по ходу сосудов. У всех пациентов острый ДОН был монокулярным.

В зависимости от величины СОЗ пациенты с острым ДОН разделены на 3 подгруппы: 1-я — 9 пациентов с СОЗ до 0,09; 2-я — 7 пациентов с СОЗ от 0,1 до 0,5; 3-я — 5 пациентов с СОЗ от 0,6 до 0,9.

У 17 обследуемых второй глаз был здоровым с нормальным состоянием глазного дна. СОЗ у 10 из них была 1,0, у 7 — менее 1,0. У 4 пациентов ранее в другом глазу отмечался острый ДОН, острота зрения в котором у 3 пациентов не восстановилась и осталась на уровне 0,1. У 1 пациентки зрение второго глаза было потеряно.

Перед исследованием КЦЧ определяли время сенсомоторной реакции на визуальный стимул. Оно составило у пациентов с острым ДОН 407 [318—439] мс и было на 150 мс больше ($P < 0,001$), чем время этой реакции у здоровых испытуемых — 287 [258—321] мс. Результаты исследования КЦЧ второго, здорового, глаза с СОЗ 1,0 у пациентов с острым ДОН и испытуемых контрольной группы в возрасте 21—30 лет представлены в табл. 1.

Результаты исследования КЦЧ глаз у пациентов с острым ДОН в подгруппах с различной СОЗ представлены на рис 1.

КЦЧ здорового глаза у пациентов с острым ДОН

Испытуемые	КЦЧ		
	центр ± 5 град от точки фиксации	пятна сниженной чувствительности	все поле в пределах ± 22 град
Здоровые с СОЗ 1,0 (n=35)	18,2 [16,3—19,8]	27,0 [25,8—28,5]	20,9 [19,8—21,8]
Пациенты с ДОН, здоровый глаз с СОЗ 1,0 (n=10)	23,4 [22,3—25,4] P=0,002	34,8 [29,8—45,5] P=0,001	26,75 [22,2—31,1] P=0,005

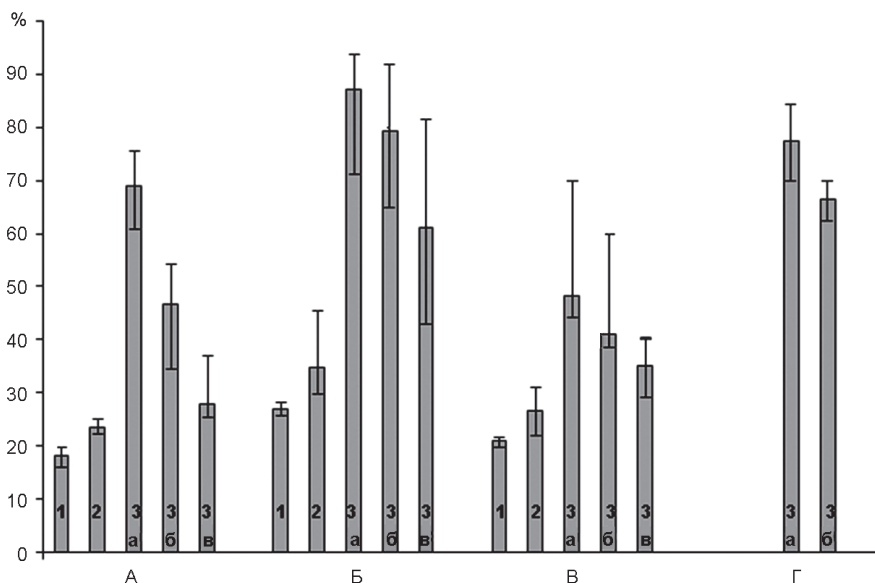


Рис. 1. КЦЧ глаз здоровых испытуемых (1), здоровых (2) и больных (3) глаз пациентов с острым ДОН; 3а — пациенты с СОЗ 0,03—0,09; 3б — с СОЗ 0,1—0,5; 3в — с СОЗ 0,6—0,9; А — в центре ± 5 град от точки фиксации; Б — в пятнах сниженной чувствительности; В — всего поля в пределах ± 22 град; Г — в области центральной скотомы

Различия в КЦЧ у здоровых лиц контрольной группы, здоровых и больных глаз у пациентов с острым ДОН наглядно видны на интегральных цветных диаграммах, которые построены с помощью специальной компьютерной программы путем наложения друг на друга диаграмм КЦЧ одного и того же глаза однородной группы испытуемых (рис. 2, цв. вклейка).

Из данных, приведенных в табл. 1 и на рис. 1, 2, видно, что острый ДОН сопровождается не только выраженным общим снижением КЦЧ в центральной области поля зрения по сравнению со здоровыми из контрольной группы, но и у 76% пациентов с низкой СОЗ, в ней выявляется ряд очагов существенно сниженной чувствительности (скотом), расположенных вокруг точки фиксации.

При наличии центральной скотомы с КЦЧ 77,45 [70,1—84,5] у 9 (42,9%) пациентов из 21 СОЗ была очень низкой — 0,03—0,09. У 7 (33,3%) обследо-

ванных, КЦЧ центральной скотомы которых составила 66,5 [62,7—70,0], СОЗ была снижена до 0,1—0,5. У 5 (23,8%) пациентов скотомы в области точки фиксации не выявлялась, а СОЗ составила 0,6—0,9.

При сопоставлении КЦЧ в области ± 5 град вокруг точки фиксации у пациентов, отнесенных к подгруппам с различной СОЗ, видно, что между величинами КЦЧ и СОЗ прослеживается определенная связь. Коэффициент корреляции Спирмена между ними у пациентов с острым ДОН, имеющими СОЗ до 0,09, составил $-0,52$, при СОЗ от 0,1 до 0,5 — $-0,38$, что свидетельствует о наличии между КЦЧ и СОЗ отрицательной связи умеренной силы.

Связь между КЦЧ в области точки фиксации и величиной СОЗ отчетливо видна и на рис. 3 (цв. вклейка), где на диаграмме слева у пациентов с СОЗ до 0,09 отмечается существенное снижение КЦЧ, отражаемое зелено-желтыми тонами, а в точке фиксации видно пятно (скотом), отмеченное желтым цветом.

Менее выраженные изменения КЦЧ, отражаемые на диаграмме общим голубым тоном, пятнами сниженной чувствительности по периферии поля зрения и центральной скотомой (зеленого цвета), выявлены у пациентов с СОЗ 0,1—0,5.

Как правило, при монокулярном острым ДОН офтальмоскопически во втором глазу какие-либо изменения не выявились, СОЗ в нем оставалась сохранной, и на этом основании глаз можно считать здоровым. Однако при исследовании КЦЧ центральной области поля зрения этого глаза оказалось, что во втором (здоро-

вом) глазу у пациентов с острым ДОН не наблюдалось равномерное распределение КЦЧ, которое характерно для глаз здоровых молодых людей той же возрастной группы (см. рис. 2, цв. вклейка). В нем отмечалось снижение КЦЧ в пределах поля зрения ± 22 град до 26,8 [22,2—31,1] по сравнению с контролем — 20,9 [19,8—21,8] ($P=0,005$), выявлялись очаги сниженной чувствительности, особенно в верхней половине поля, а также небольшое пятно, расположенное в точке фиксации центра поля зрения, где КЦЧ была снижена до 23,4 [22,3—25,4] по сравнению с контролем — 18,2 [16,3—19,8] ($P=0,002$) (см. табл. 1).

Кроме того, обследованы 35 пациентов, которые ранее перенесли острый ДОН. КЦЧ была изучена у 15 из них в глазах с СОЗ, восстановившейся после ДОН до 1,0, и у 11 пациентов во вторых (здоровых) глазах, СОЗ в которых была 1,0 (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, КЦЧ глаз пациентов, перенесших ДОН, несмотря на восстановление в них СОЗ до 1,0, остается ниже, чем у здоровых испытуемых контрольной группы. КЦЧ вторых (здоровых) глаз у этих пациентов с нормальной СОЗ, равной 1,0, снижена практически в такой же степени, как и глаз с перенесенным ДОН по сравнению со здоровыми из группы контроля.

Между величинами КЦЧ в больном и здоровом глазах пациентов с острым ДОН выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы (коэффициент корреляции Спирмена 0,4), более сильная связь ($r=0,9$) имела место у пациентов с перенесенным ДОН, у которых СОЗ восстановилась до 1,0.

У некоторых пациентов с острым ДОН представилась возможность многократно исследовать показатели КЦЧ не только больного, но и здорового глаза в динамике заболевания. На рис. 4 показано изменение КЦЧ центральной

области поля зрения обоих глаз у пациента А., 17 лет, который в сентябре 2010 г. перенес острый ДОН правого глаза со снижением в нем СОЗ до 0,06, уменьшением динамической остроты зрения и контрастно-частотной чувствительности. После лечения внутривенным введением кортикостероидов СОЗ восстановилась до 1,0 в течение 1 мес. При исследовании КЦЧ через 1 мес отмечено ее снижение в обоих глазах, но более глубокое в правом (больном). Вскоре пациент вновь обратился в клинику с жалобами на боль в левом глазу, усиливавшуюся при движении глаз. При исследовании КЦЧ выявлено, что она продолжает снижаться в правом глазу и существенно уменьшилась в левом, СОЗ в котором снизилась до 0,8. Дальнейшее наблюдение за пациентом показало, что по мере исчезновения болевых ощущений, улучшения контрастно-частотной чувствительности повышалась КЦЧ. При повторных обращениях пациента с жалобами на ухудшение состояния зрительных функций, когда констатировался рецидив ДОН, регистрировалось снижение КЦЧ в обоих глазах.

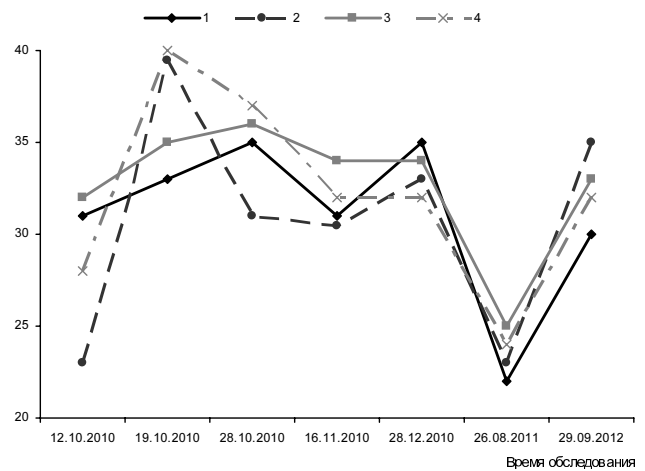


Рис. 4. Динамика изменения КЦЧ у пациента А.: 1 (правый глаз), 2 (левый глаз) — в центре ± 5 град вокруг точки фиксации; 3 (правый глаз), 4 (левый глаз) — все поле в пределах ± 22 град

Таблица 2

КЦЧ глаз у пациентов с перенесенным ДОН

Испытуемые	КЦЧ		
	центр ± 5 град от точки фиксации	пятна сниженной чувствительности	все поле в пределах ± 22 град
Здоровые с СОЗ 1,0 (n=35)	18,2 [16,3—19,8]	27,0 [25,8—28,5]	20,9 [19,8—21,8]
Пациенты с перенесенным ДОН: здоровый глаз с СОЗ 1,0 (n=15)	24,9 [22,6—28,8] $P=0,003$	49,75 [44,75—69,35] $P=0,001$	29,95 [27,65—37,2] $P=0,001$
больной глаз с СОЗ 1,0 (n=11)	24,2 [21,5—27,6] $P=0,003$	47,9 [43,0—54,1] $P=0,001$	29,5 [26,3—32,1] $P=0,001$

Несмотря на практически полное восстановление СОЗ, восстановление КЦЧ до уровней, характерных для глаз здоровых испытуемых контрольной группы (см. табл. 1, 2), у данного пациента не произошло. Это могло быть одной из причин остаточных явлений зрительного дискомфорта, возникшего после перенесенного ДОН.

На рис. 5 представлены результаты исследования КЦЧ у пациентки О., 30 лет, перенесшей в 2006 г. острый ДОН левого глаза со снижением СОЗ до 0,2. Хорошо видно, что КЦЧ этого глаза оставалась сниженной спустя 2 года после перенесенного заболевания, особенно в области ± 5 град вокруг точки фиксации. Как и у пациента А., при повторных обследованиях у пациентки О. выявлялось улучшение КЦЧ во время ремиссии и ее снижение при рецидиве заболевания в 2010 г.

У пациентки С., 15 лет, перенесшей в 2004 г. правосторонний ДОН, в этом же глазу на фоне прогрессирующего снижения КЦЧ в центральной области поля зрения в пределах ± 22 град с 28,8 в июле 2006 г., 32,5 — в июне 2009 г. до 38,6 — в октябре 2009 г. при сохранной СОЗ 1,0 и отсутствии клинических проявлений развился повторный острый ДОН того же глаза.

Полученные данные о снижении КЦЧ у пациентов с острым ДОН согласуются с результатами других исследований, в которых при этом заболевании также было выявлено снижение СОЗ, контрастной чувствительности, цветового зрения, нарушение полей зрения [1, 2, 9, 15, 18, 21, 22].

При анализе результатов исследований сенсорных функций зрения, полученных другими авторами, обращает внимание тот факт, что они, как правило, проводились на больном глазу [1, 8, 21, 22]. Меньше внимания уделялось исследованию состояния зрительных функций во втором (здоровом) глазу. Это, вероятно, обусловлено тем, что СОЗ в нем при остром монокулярном ДОН обычно остается нормальной [3, 4, 8]. Таким образом, исследование рутинными методами зрительных функций в здоровом глазу, в качестве показателя которых чаще всего принято определять СОЗ, обычно не позволяет выявить их тонких изменений.

В то же время в последнее десятилетие некоторые авторы выявили и описали тонкие морфологические изменения, происходящие в здоровом глазу при остром ДОН [10—12]. Это вхо-

дит в определенные противоречия с тем, что СОЗ, как это подтверждается и результатами наших исследований, остается в здоровом глазу нормальной или незначительно снижается.

Сопоставление изменений КЦЧ в центральной области поля зрения здорового глаза у пациентов с острым ДОН с показателями КЦЧ глаз у здоровых испытуемых той же возрастной группы показывает, что КЦЧ при остром ДОН снижена не только в больном, но и здоровом глазу.

Выявление у пациентов с острым ДОН более низких значений КЦЧ в центральной области поля зрения по сравнению со здоровыми из группы контроля свидетельствует о том, что существенное снижение КЦЧ в больном глазу в области точки фиксации у пациентов с острым процессом сопровождается формированием центральной скотомы. Последняя может быть причиной описанного нами и другими авторами резкого снижения СОЗ, динамической остроты зрения и контрастно-частотной чувствительности [1, 3, 4, 8, 13, 15].

Снижение КЦЧ и других показателей световой чувствительности здорового глаза у пациентов с острым ДОН можно, вероятно, рассматривать как свидетельство в пользу того, что процессы воспаления и демиелинизации при этом заболевании не ограничены зрительным нервом и зрительными путями больного глаза, а протекают одновременно в зрительных путях и структурах другого (здорового) глаза и впоследствии могут проявиться клиническими из-

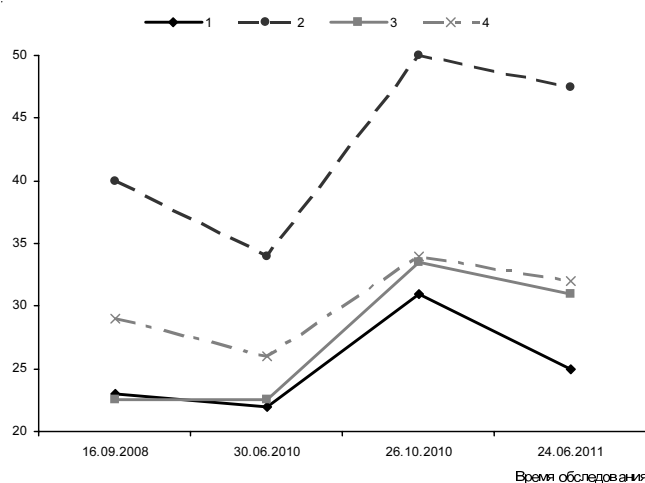


Рис. 5. Динамика изменения КЦЧ у пациентки О.: 1 (правый глаз), 2 (левый глаз) — в центре ± 5 град вокруг точки фиксации; 3 (правый глаз), 4 (левый глаз) — все поле в пределах ± 22 град

менениями его сенсорных функций [5, 12, 17, 20]. Подтверждением этого предположения является установленная сниженная КЦЧ глаз с ранее перенесенным ДОН, в которых СОЗ восстановилась до 1,0, и сниженная КЦЧ здоровых глаз этих пациентов с нормальной СОЗ.

Снижение КЦЧ здорового глаза у пациентов с острым ДОН является, по-видимому, следствием потери части аксонов ганглиозных клеток сетчатки, выявленной и другими авторами на доклинических стадиях заболевания методами магниторезонансной и оптической когерентной томографии [1, 5, 10—12, 18, 20]. Последствия гибели аксонов можно обнаружить и при внимательном осмотре глазного дна в виде небольшой бледности височной половины диска зрительного нерва. Однако при этом потеря некоторой части аксонов в зрительном нерве здорового глаза, вероятно, еще не является критичной для формирования центральной скотомы и снижения в нем СОЗ, но суммарного числа погибших аксонов в здоровом и больном глазах при ДОН оказывается достаточно для формирования зрительного дискомфорта, испытываемого пациентами, несмотря на относительно нормальное восстановление СОЗ после перенесенного заболевания [1, 6, 9, 13—15, 22].

Таким образом, исследование динамики изменений КЦЧ здорового глаза у пациентов, перенесших монокулярный острый ДОН, играет важную роль в выявлении ранних, доклинических симптомов развития этого заболевания. Продолжающееся снижение КЦЧ глаза при ДОН, вероятно, можно рассматривать в качестве маркера остаточных процессов воспаления, демиелинизации и потери аксонов в составе зрительного нерва и других структурах зрительной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисага Г. Н., Коваленко А. В., Коваленко И. Ю. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2012.— № 9.— С. 10—22.
2. Гусев Е. И., Бойко А. Н. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2007.— № 4.— С. 4—13.
3. Кубарко Ю. А. // Мед. журн.— 2011.— № 4.— С. 74—81.
4. Kubarko N. P., Kubarko A. I., Kubarko J. A. // Proc. 7-th Congr. EUNO.— Moscow, 2005.— P. 77.
5. Меркулов Ю. А., Завалишин И. А., Меркулова Д. М. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2007.— № 4.— С. 42—45.
6. Шмидт Т. Е. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2012.— № 9 (2).— С. 5—9.

7. Accornero N., Rinalduzzi S., Capozza M., et al. // *Multiple Sclerosis*.— 1998.— № 4.— P. 79—84.
8. Balcer L. J. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354.— P. 1273—1280.
9. Balcer L. J., Galetta S. L., O'Connor P. W., et al. // *J. Neurol. Sci.*— 2005.— Vol. 238.— P. S71—S72.
10. Danesh-Meyer H. V., Carroll S. C., Ku J. Y. F., et al. // *Arch. Ophthalmol.*— 2006.— Vol. 124.— P. 1720—1726.
11. Frisen L., Hoyt W. F. // *Arch. Ophthalmol.*— 1974.— Vol. 92.— P. 91—97.
12. Frohman E., Costello F., Zivadinov R., et al. // *Lancet Neurol.*— 2006.— № 5.— P. 853—863.
13. Hickman S. J., Toosy A. T., Miszkiel K. A., et al. // *J. Neurol.*— 2004.— Vol. 251.— P. 996—1005.
14. Keltner J. L., Johnson C. A., Spur J. O., Beck R. W. // *Arch. Ophthalmol.*— 1994.— Vol. 112.— P. 946—953.
15. Kim J. W., Rizzo J. F., Lessell S. // *Arch. Ophthalmol.*— 2005.— Vol. 123.— P. 785—788.
16. Lueck C. J., Gilmour D. F., McFlwaine G. G. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 2004.— Vol. 75.— P. 2—11.
17. Madil S. A., Riordan-Eva Madil P. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 2004.— Vol. 75.— P. 12—19.
18. Noval S., Contreras I., Rebolleda G., Munoz-Negrete F. J. // *Acta Ophthalmol. Scand.*— 2006.— Vol. 84.— P. 790—794.
19. Osborne B. J., Volpe N. J. // *Cleveland Clin. J. Med.*— 2009.— Vol. 76.— P. 181—190.
20. Sergott R. C. // *Curr. Opin. Ophthalmol.*— 2005.— Vol. 16.— P. 346—350.
21. Travis D., Thompson P. // *Brain.*— 1989.— Vol. 112.— P. 283—303.
22. Vleugels L., Lafosse C., van Nunen A., et al. // *Multiple Sclerosis*.— 2001.— Vol. 7.— P. 389—401.

Получена 31.05.13.

CONTRAST-COLOR SENSITIVITY OF HEALTHY AND DISEASED EYES OF PATIENTS WITH ACUTE OR PREVIOUS DEMYELINATING OPTIC NEURITIS

A. I. Kubarko, N. P. Kubarko, J. A. Kubarko

A comparative analysis of contrast-color sensitivity (CCS) of diseased and healthy eyes of 21 patients with acute demyelinating optic neuritis (DON), of 26 patients with previous DON and of 35 healthy individuals was conducted. CCS was determined by the computer perimeter values in the center of the visual field in the range of 22 degrees from the fixation point using a red color visual target of increasing brightness. CCS values of the patients' eyes diseased with acute DON were reduced more evidently than those of the second eyes lacking DON, and the CCS values of the other eyes of those patients were lower than the healthy participant's eyes of the control group. CCS values of the diseased eyes of those patients whose visual acuity had rebounded to 1.0, did not differ significantly from CCS values of the other eyes remaining lower than those of the healthy participants' eyes.

Key words: visual system light sensitivity, acute demyelinating optic neuritis, acute retrobulbar optic neuritis, multiple sclerosis.

Адрес для корреспонденции:

Кубарко Алексей Иванович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;
сл. тел. (8-017) 272-57-94.



Г. П. КУЗНЕЦОВ

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ВРАЧЕБНОГО (КЛИНИЧЕСКОГО) МЫШЛЕНИЯ. ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КАФЕДРАХ (III, IV, V КУРСЫ) ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА

Самарский государственный медицинский
университет Минздравсоцразвития России

Вторая часть статьи посвящена вопросам развития клинического мышления у студентов при проведении дифференциальной диагностики и назначении соответствующей фармакотерапии, а также проблеме узкой специализации.

Ключевые слова: терапия, клиническое мышление, дифференциальный диагноз.

Разделение методов исследования на объективные и субъективные весьма условно. Ибо субъективные переживания больного и субъективные наблюдения врача всегда имеют объективный источник. При оценке лабораторных и инструментальных показателей субъективизма может быть не меньше, чем при оценке классических методов. Д. М. Машер подчеркивает: «Любая современная диагностическая методика может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, поэтому нет диагностических методов, которые могли бы заменить добросовестное клиническое обследование и рациональный подход к диагностике» [17].

Хирург-кардиолог С. Л. Дземешкевич (2004) пишет: «Наша настоящая рекомендация знать и понимать классические симптомы порока сердца (шум Аустина Флинта, Грехема Стилла, пульс Корригана и т. д.) — это не призыв вернуться к земской медицине в кардиологии, — это, на наш взгляд, важный фундамент, позволяющий интуитивно чувствовать ситуацию и трезво оценивать данные многочисленных инструментальных методов, которые в значительной степени

операторозависимы; они топически узконаправлены и часто не имеют абсолютного значения при принятии решения о лечебной тактике».

А сегодня складывается парадоксальная ситуация: чем больше появляется новых и точных диагностических аппаратных и лабораторных методов исследования, тем меньше в диагностическом процессе участвует мозг врача [19].

Проблемы теории диагноза достаточно широко освещены в отечественных и зарубежных монографиях и периодической литературе, однако по ряду вопросов имеются существенные методологические разногласия. На наш взгляд, заслуживают внимания и обсуждения следующие практические и теоретические вопросы.

1. Дифференциальный диагноз — этап диагностики или присущий диагностическому процессу принцип?

2. Когда начинается дифференциальная диагностика в диагностическом процессе?

3. На каком курсе Высшей медицинской школы начинается преподавание дифференциальной диагностики?

Существует мнение, что деятельность врача на этапе предварительного диагноза происходит без использования принципов дифференциальной диагностики. К такому выводу, вольно или невольно, ведут суждения сторонников преподавания дифференциального диагноза на IV курсе или на V и VI [3, 5]. Следовательно, проводится мысль, что дифференциальный диагноз является этапом диагностического процесса (как его определяет и «Энциклопедический словарь медицинских терминов» — М., 1993). Подобное мнение подтверждают и рекомендации проводить дифференциальную диагностику лишь при получении показателей параклинических методов исследования, то есть при установлении клинического диагноза; тем самым утверждается мысль, что предварительный диагноз устанавливается без дифференциации [19].

Вместе с тем существует неоспоримое мнение, согласно которому диагностика начинается с первого контакта с больным, с первого взгляда врача и слова больного. Здесь уместно вспомнить слова замечательного клинициста

Г. А. Захарьина: «*Ошибочно было бы думать, что распознавание делается лишь после обследования, что последнее есть чисто механическое занятие, сбор сведений по известному порядку*». Говоря об обследовании, Г. А. Захарьин подчеркивал: «... последнее есть весьма деятельное, пытлиное душевное состояние, данные, получаемые при расспросе и объективном исследовании, неизбежно возбуждают известные предположения, которые врач тотчас старается решить проверочными вопросами и объективными исследованиями. Следовательно, распознавание делается постепенно, уже в процессе самого исследования». Нетрудно видеть, что врач при этом проводит дифференциальную диагностику. Но, несомненно, в определенные моменты врач задумывается, осмысливает результаты исследования и занимает позу «Мыслителя» Родена!

Почему же исходный, начальный момент диагностики, когда устанавливается предварительный диагноз, не считается дифференциальным? Нам кажется, что это обусловлено тем, что прямо обоснованный диагноз с использованием положительных признаков (идентификация) не считается установленным с использованием принципов дифференциальной диагностики, тем самым этот диагноз противопоставляется «истинно» дифференциальному, под которым, так или иначе, понимается лишь диагноз методом исключения (*per exclusionem*).

И утвердилось это мнение в России, по-видимому, со времен Г. А. Захарьина, который в «Клинических лекциях» подчеркнул: «... но есть еще один вид диагноза, который называется дифференциальным (*per exclusionem*)». Таким образом, на наш взгляд, основные методологические положения дифференциальной диагностики сводятся к следующему [9, 10].

1. Дифференциальный диагноз (дифференциальная диагностика) — присущий врачебному (клиническому) мышлению принцип познания больного. Без проведения дифференциальной диагностики невозможно установление любого диагноза: предварительного, клинического, заключительного.

2. Дифференциальный диагноз начинается во время первого контакта с больным, с первого взгляда врача и слова больного.

3. Дифференциальная диагностика проводится с одновременным использованием 2 принципов:

- принцип идентификации или положительных признаков (от лат. *idem* — подобный, тождественный), когда путем выявления симптомов и синдромов, свойственных определенной болезни, формируется клиническая картина наиболее вероятного из возможных заболеваний;

- принцип исключения (*per exclusionem*), когда предполагаемые, похожие по ведущему синдрому, реже симптому, заболевания последовательно исключаются при сравнении с конкретным случаем, если обнаруживаются существенные различия, противоречия или противоположности, несовпадения характеристик самих признаков.

Оба принципа основаны на методе аналогии [21]. При первом по сходству признаков утверждается диагноз, при втором — из-за отсутствия сходства отвергается предположенное заболевание. Оба принципа дифференциальной диагностики осуществляются («работают») одновременно. Но следует прислушаться к мнению известного интерниста Р. Хегглина, чье руководство по дифференциальной диагностике внутренних болезней было издано в СССР и переведено на многие языки: «*В настоящее время мы вообще наибольшее значение при постановке диагноза придаем положительным признакам и только в исключительных случаях диагностируем per exclusionem, что прежде делалось гораздо чаще*» [20]. По-видимому, с этим согласятся большинство опытных врачей.

1. Дифференциальный диагноз проводится непрерывно на всех этапах исследования больного (при изучении жалоб, истории развития болезни, других разделов анамнеза, физикальном (врачебное) исследовании по системам органов). Это приводит к формулированию предварительного диагноза. После выполнения рационального (разумное), целенаправленного, исходя из предварительного диагноза, плана дополнительного обследования (необходимых лабораторных, инструментальных, рентгенорадиологических, ультразвуковых, эндоскопических и других методов исследования) и оценки полученных результатов методами идентификации и исключения формулируется клинический диагноз.

2. Дифференциальный диагноз преподается на всех терапевтических кафедрах: на III курсе он в основном синдромный, на IV, V, VI — нозологический.

Возглавляя кафедру факультетской терапии, часть вступительной лекции я посвящал теории и практике дифференциального диагноза.

Перед изложением материала обращался к аудитории «Поднимите руки те, кто на III курсе проводил дифференциальную диагностику». Ни одна рука не поднималась! Тогда я спрашивал студентов: «Как же вы могли отличить систолический шум от диастолического, влажные хрипы от сухих, воспалительный инфильтрат в легких от экссудата в плевральной полости? Разве это не дифференциальная диагностика?». А после изложения наших представлений о дифференциальном диагнозе (дифференциальной диагностике) я вновь обращался к студентам: «Поднимите руки, кто пользовался методом дифференциальной диагностики по положительным признакам (методом идентификации) на III курсе» — взметался «лес рук».

Кстати, подобное мнение существует в России (и существовало в СССР) у заведующих кафедрами пропедевтической терапии. При встрече с некоторыми из них на вопрос: «Обучаете ли Вы студентов дифференциальной диагностике?» отвечали: «Нет! Это не наша задача».

Подобное представление (заблуждение!) о дифференциальном диагнозе подтверждается и существующей практикой написания истории болезни на III курсе (и имело место до начала заведования мной кафедрой факультетской терапии СамГМУ) — вначале формулируется диагноз, а затем проводится его обоснование, то есть дифференциальный диагноз методом положительных признаков (прямое обоснование). Несомненно, возникает вопрос: как мог студент поставить предварительный диагноз без дифференциальной диагностики?

В то же время в соблюдении рекомендуемой нами последовательности действий студента, вольно или невольно, закладывается (внедряется!) рациональный (разумный) принцип профессионального (врачебное!) мышления.

В начале чтения курса лекций, соблюдая традицию, я демонстрировал на лекции больных, но потом убедился, что демонстрация больного перед «многоголовой студенческой гидрой» (по А. П. Чехову), которая находится на расстоянии нескольких метров от больного, не выявляет сама симптомы заболевания (хрипы в легких, звуки сердца, гепатомегалию и т. д.) и воспринимает их (воспринимает ли?!), со слов лектора, — нерациональна (неразумна!). Коэффициент пользы такого обучения весьма низкий.

Должен ли лектор испытывать волнение перед лекцией? Безусловно! Если он не испыты-

вает этого чувства, он не увлечет слушателей, не вызовет интереса. Ему их мнение безразлично, он не сможет научить врачеванию — он ремесленник.

Великий психолог, не по званию, а по сути, А. П. Чехов в «Скучной истории» так описывал ощущения профессора, по-видимому, заведующего кафедрой анатомии: *«Я, Петр Иванович (ассистент) и Николай (санитар) говорим вполголоса. Нам немного не по себе. Чувствуешь что-то особенное, когда за дверью морем гудит аудитория. За 30 лет я не привык к этому чувству, испытываю его каждое утро. Я нервно застегиваю сюртук, задаю Николаю лишние вопросы, сержусь ... Похоже на то, как будто я трушу, но это не трусость, а что-то другое, чего я не в состоянии ни назвать, ни описать. Без всякой надобности я смотрю на часы и говорю: — Что же? Надо идти. При моем появлении студенты встают, потом садятся и шум моря внезапно стихает. Наступает штиль. В голове нет ни единой готовой фразы. Но стоит мне только оглядеть аудиторию (она построена у меня амфитеатром) и произнести стереотипное «в прошлой лекции мы остановились на ... », как фразы длинной вереницей вылетают из моей души. Чтобы читать хорошо, то есть не скучно и с пользой для слушателей, нужно кроме таланта иметь еще сноровку и опыт, нужно обладать самым ясным представлением о тех, кому читаешь и о том, что составляет предмет твоей речи».*

Лучше Антона Павловича, пожалуй, не скажешь. В этом сюжете есть и ответ на вопрос: должен ли лектор-клиницист быть оратором?

Если он обладает этим качеством, то «Дай ему Бог». Но вот кем он обязан быть — это врачом-профессионалом. Только в этом случае он сможет научить, увлечь слушателей, ибо он знает, о чем следует говорить. Следует помнить, что обучение, по сравнению с учебой, более трудная задача.

Знаменитый интернист начала прошлого века Вильям Ослер, чьим именем названы симптомы и болезни (болезнь Реньдю—Ослера, узелки Ослера), а его руководство по внутренней медицине переиздано 10 раз и переведено с английского на французский, немецкий, испанский, польский, русский языки, был избран заведующим кафедрой внутренних болезней в Филадельфийском университете (США). Фила-

дельфийская школа профессоров-лекторов (среди них были известные Стилл и Пейпер) славилась пылким красноречием, пафосом, декламацией. Например, Пейпер входил в аудиторию в смокинге, снимал перчатки и начинал блестящую речь, на какую-нибудь тему, часто не относящуюся к данному вопросу. И вот за кафедрой появился новый профессор Ослер ... Маленький, смуглый человек с отвисшими усами, скромно одетый, говорящий медленно, с запинкой, без привычного Филадельфийского красноречия. Первое впечатление у студентов — полное разочарование. Но стоило Ослеру войти в клинику, как число посещавших его обходы и лекции студентов и врачей стало возрастать с каждым днем. Вильям Ослер предпочитал быть не оратором, а учителем, клиницистом (профессор М. Я. Брайтман).

В наше время медицина все больше становится наукой и меньше искусством, и поэтому клиническая лекция должна содержать современные, проверенные сведения о сущности болезни, ее этиологии, патогенезе, клинике и лечении. Несомненно, лектор может, и даже должен, высказывать собственное мнение по излагаемому предмету, но только в качестве дополнения. Не следует «внедрять» в головы студентов собственные, порой спекулятивные (умозрительные), «теории» и обязательно требовать знание этих «теорий» на экзаменах. Человеку, и в том числе лектору (преподавателю), свойственны такие качества, как самолюбие, честолюбие и даже спесивость ... Поэтому следует помнить слова Ф. Бекона *«Сколько глупостей говорят люди из-за желания сказать что-нибудь новое»*.

Установив диагноз, врач приступает к ответственнейшему моменту профессиональной деятельности — лечению болезни у данного больного. В конце прошлого и начале нашего столетия возможности фармакотерапевтического лечения были весьма ограничены, и в среде врачей процветал фармакотерапевтический нигилизм. Профессор Петербургской военно-медицинской академии Ю. К. Трапп тогда говорил: *«Все действительно помогающие страждущему человечеству средства могут быть записаны на ногтевом ложе большого пальца»*.

В настоящее время ситуация резко изменилась. Произошел «фармакотерапевтический взрыв». Созданы и продолжают создаваться все новые и новые лекарственные средства. Достигнут небывалый прогресс в терапии ра-

нее неизлечимых заболеваний. Потенциал врача значительно возрос.

Вместе с тем сложилась парадоксальная ситуация, когда лечение, в основном фармакотерапия, становится все более опасным. Связано это с тем, что многие лекарства обладают побочным действием.

Таким образом, с одной стороны, у врача имеются мощные специфические средства, возвращающие жизнь или облегчающие страдания миллионам людей, с другой стороны, больному угрожает лекарственная болезнь, которую иногда называют «болезнью прогресса медицины» и «болезнью медицинской агрессии». Совершенно очевидно, что в этой ситуации фармакотерапия должна быть не бездумным, шаблонным актом, а рациональным (осознанное) действием. Она должна базироваться на четких представлениях об этиологии и патогенезе заболеваний, знании механизма действия лекарств, адекватности дозы тяжести процесса, выборе наиболее эффективного средства, контроле за результатами лечения. Но основополагающим принципом в лечении должна остаться истина **«Noli nocere!»** — **«Не навреди!»**, которая предполагает не только соблюдение ранее перечисленных положений, но и выяснение лекарственного анамнеза, назначение лекарств по строгим показаниям, избегание полипрагмазии *«Multitudo remediorum, est Filia ignoratis»* — «Множество лекарств — дочь незнания» (Ф. Бекон). Без соблюдения принципа **«Noli nocere!»** все благие намерения врача могут обернуться для больного трагедией. Основой современной фармакотерапии должно быть рандомизированное, многоцентровое, плацебоконтролируемое изучение лекарств. Современный врач работает в веке доказательной медицины.

Несмотря на рекомендуемые в настоящее время стандарты лечения, аксиомой современной терапии должен быть **принцип индивидуального лечения**, ибо врач всегда имеет дело с проявлением болезни у конкретного больного, с его конституционально-физиологическими, возрастными, половыми, профессиональными особенностями, образом жизни и привычками.

Врач должен также помнить, что в наше бурное время многие люди страдают неврозами и им порой больше лекарства может помочь сострадание, участие, общение с врачом, владеющим психотерапией, ибо «Врач и сам лекарство». Но и врач не должен беззаботно пользоваться словом и всегда думать о том, как это слово отзовется.

В заключение наших представлений о формировании врачебного (клинического) мышления, своего рода пути к искусству врачевания, считаю нужным обратить внимание на следующее весьма существенное, на мой взгляд, положение.

В настоящее время высшие учебные заведения нацелены на подготовку врача широкого профиля (семейный врач, врач общей практики). После шестилетнего обучения и присвоения квалификации врача осуществляется одногодичная подготовка в интернатуре, затем некоторые врачи, пройдя курс обучения в вузе, интернатуре и курс подготовки на факультете постдипломного образования, становятся узкими специалистами — кардиологами, пульмонологами, гастроэнтерологами и т. д.

Несомненно, что полноценным узким специалистом может стать только врач, имеющий опыт диагностики и лечения многих заболеваний внутренних органов, и только в этом случае он не будет соответствовать шуточному афоризму «специалист подобен флюсу: полнота его односторонняя». Заслуживает внимания зарубежный принцип подготовки «европейского кардиолога». После окончания медицинского факультета университета врач в течение 2 лет изучает диагностику и лечение заболеваний внутренних органов и только после этого допускается к углубленному изучению избранной специальности — кардиологии (4 года) [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Билибин А. Ф., Царегородцев Г. И. О клиническом мышлении.— М., 1973.
2. Браунвальд Е. и др. Внутренние болезни. Гл. 1. Медицинская деятельность.— М., 1993.— Кн. 1.
3. Бурчинский Г. И. // *Терапевт. арх.*— 1978.— № 11.— С. 16—21.
4. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней.— М., 1985.
5. Германов В. А. // *Клин. мед.*— 1974.— № 9.— С. 140—143.
6. Гиляревский С. Р. // *Сердечная недостаточность.*— 2006.— № 7.— С. 156—158.
7. Захарьин Г. А. *Клинические лекции.*— М., 1985.
8. Кузнецов Г. П. *Аускультация сердца и фонокардиография.*— Самара, 1987.
9. Кузнецов Г. П., Тюмкин В. С. // *Клинич. медицина.*— 1990.— Т. 20 (2).— С. 142—145.

10. Кузнецов Г. П., Тюмкин В. С. *Диагноз и дифференциальная диагностика в клинике внутренних болезней.*— Куйбышев, 1990.

11. Кузнецов Г. П. *Основы клинической кардиологии.*— Самара, 1991.

12. Кузнецов Г. П. // *Семейная медицина.*— 1994.— Т. 1.— С. 218—225.

13. Кузнецов Г. П. // *Семейная медицина.*— 1995.— Т. 11.— С. 79—95.

14. Кузнецов Г. П. *Диагноз и дифференциальная диагностика в клинике внутренних болезней.*— Самара, 1997.

15. Кузнецов Г. П., Лебедев П. А. *Пролапс митрального клапана.*— Самара, 1997.

16. Кузнецов Г. П. // *Сердечная недостаточность.*— 2006.— № 7 (5).— С. 209—210.

17. Машер Д. М. *Лихорадка неясного происхождения // Трудный диагноз / Под ред. Р. Б. Тейлора.*— М., 1988.

18. Осипов Н. Н., Копнин П. В. *Основные вопросы теории диагноза.*— Томск, 1962.

19. Ратнер Г. Л. *Советы молодым хирургам.*— Самара, 1991.

20. Хегглин Р. *Дифференциальная диагностика внутренних болезней.*— М., 1965.

21. Чазов Е. И. // *Терапевт. арх.*— 1981.— Т. 21 (5).— С. 3—9.

22. Янушкевичус З., Кемпинский В. // *Терапевт. арх.*— 1976.— Т. 20 (5).— С. 3—10.

23. Bonow R.O. // *JACC.*— 1998.— Vol. 32 (5).— P. 1525.

24. Mangione S., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol. 119, № 1.— P. 47—54.

25. Simel D. L. // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 166, № 6.— P. 603—604.

26. St. clair E. W., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— Vol. 117, № 9.— P. 751—756.

27. Tavel M. E. // *Circulation.*— 2006.— Vol. 113.— P. 1255—1259.

28. Jobic Y., et al. // *Br. Heart J.*— 1999.— Vol. 69, № 2.— P. 109—113.

29. Rodevand O. // *Circulation.*— 1996.— Vol. 94, № 4.— P. 594—595.

RATIONAL WAY FOR MEDICAL (CLINICAL) THINKING FORMATION. EXPERIENCE OF INTERNAL DISEASES TEACHING AT THERAPEUTIC CHAIRS (III, IV, V COURSES) OF GENERAL MEDICINE DEPARTMENT

G. P. Kuznetsov

The second part of the article is dedicated to the aspects of clinical thinking formation in students while making differential diagnosis and prescribing an adequate pharmacotherapy as well as to the specialization aspect.

Key words: therapy, clinical thinking, differential diagnosis.

Адрес для корреспонденции:

Кузнецов Геннадий Петрович.
Самарский государственный медицинский университет.
443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89;
сп. тел.: (836) 264-78-80.



Л. М. БЕЛЯЕВА, Н. В. МИКУЛЬЧИК

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Рассмотрены особенности применения индукторов интерферонов для профилактики и комплексного лечения острых респираторных инфекций у детей. Изучена терапевтическая эффективность применения препарата «Кагоцел®» для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа, вызванного различными типами и штаммами вируса гриппа и других ОРВИ у детей.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, грипп, дети, индукторы интерферонов, Кагоцел®.

В структуре общей заболеваемости детей значительное место занимают респираторные болезни. Сохраняется четкая тенденция к увеличению частоты этой патологии. Нередко болезни имеют затяжные и рецидивирующие формы, резистентные к общепринятым методам терапии, включающим противовирусные и антибактериальные препараты. Особого внимания заслуживают пациенты, часто и длительно болеющие (ЧБД) острыми респираторными инфекциями, — они составляют около 30% от всех детей 2-й группы здоровья [2, 11, 17, 20, 27].

Возбудители респираторных заболеваний (вирусы, бактерии) у ребенка с «незрелой» иммунной системой нередко приводят к угнетению защитных иммунных механизмов и различным осложнениям, что способствует формированию хронических форм болезней. Причины этого многообразны. Наиболее значимой среди них является высокая распространенность в природе респираторных вирусов, патогенной микробной флоры и простейших. Повторяющиеся вирусные и вирусно-бактериальные инфекции инициируют развитие вторичных иммунодефицитных состояний. Чаще всего они формируются у детей со сниженным иммунитетом [2, 7, 31].

Вторичные иммунодефицитные состояния

К факторам, способствующим развитию индуцированных вторичных иммунодефицитных состояний, относят также наличие у ребенка с рождения каких-либо «малых аномалий» иммунитета [2, 7, 30]. Частое использование антибиотиков наряду с их токси-

ческим влиянием нередко приводит к нарушению состава микрофлоры слизистых оболочек, формируя дисбиоз кишечника [17—19, 27].

Вторичным иммунодефицитным состоянием принято считать симптомокомплекс, при котором вследствие повреждающего действия внешней и/или внутренней среды нарушена функция иммунной системы, что приводит к снижению показателей фагоцитоза, дисбалансу субпопуляций лимфоцитов, ряда цитокинов и биологически активных веществ, что формирует иммунодефицитные состояния различной степени тяжести, разной продолжительности и характером вовлечения иммунной системы [1, 17, 22].

Значительное влияние оказывает и физиологическая незрелость иммунной системы ребенка, которая может проявляться в различных вариантах временного иммунодефицита, таких как количественный и функциональный дефицит Т-лимфоцитов; дефицит образования цитокинов; временный дефицит иммуноглобулинов классов А, М и G; дефицит гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса и др. [1, 2, 17, 22].

Указанные выше проявления недостаточности иммунной защиты наиболее явно регистрируются после перенесенной острой инфекции и частично влекут за собой формирование порочного круга, который обуславливает рецидивы респираторных инфекций [3, 5]. Эпителиальные клетки респираторного тракта слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя ИФН- α , ИФН- β , ИЛ-1 и ИЛ-6 и α -ФНО на низком уровне в ответ на ее воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов. При ослабленной защитной функции легочного эпителия компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенциальностью у альвеолярных макрофагов.

Важную роль играет и лимфоцитарное кольцо, когда при повреждении эпителиальных клеток слизистой оболочки носоглотки значительно увеличивается количество вирусно-бактериальных антигенов в лимфоидной ткани, вызывая ее пролиферацию для адекватного иммунного ответа, что приводит к увеличению объема аденоидной ткани и морфологических структур миндалин [2, 17, 22].

В последнее время изучение роли цитокинов, особенно ИФН, в патогенезе ОРИ является основополагающим для осмысления причин тяжелого и осложненного течения этих заболеваний, а также для установления причин формирования особой группы детей — ЧБД. Развитие инфекционного процесса при ОРИ реализуется в случае имеющегося дефицита синтеза ИФН и других цитокинов, являющихся гумо-

ральными продуктами иммунокомпетентных клеток (ИКК). Иммунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью иммунокомпетентных клеток.

Установлено, что у 75—90% пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе и у ЧБД, имеющих неблагоприятный аллергоанамнез и/или хронические очаги инфекций, отмечено снижение активности всех показателей ИФН-статуса [7, 14, 30].

Особая роль при формировании вторичных иммунодефицитов у детей и подростков принадлежит различным загрязнителям внешней среды (ксенобиотиками, в том числе тяжелые металлы, радионуклиды), частым психоэмоциональным стрессам, нерациональному питанию, недостаточности витаминов и микроэлементов в пищевом рационе, социальной и экономической нестабильности семьи [2, 7, 17, 28, 32].

Современные подходы к профилактике и лечению ОРВИ

Наряду с оптимизацией питания, внедрением методов закаливания, адекватным лечением и профилактикой острых эпизодов ОРВИ, необходимо внедрять новые средства медикаментозной терапии. Они должны оказывать мягкое модулирующее действие на все звенья иммунной системы и обеспечивать двойную защиту от инфекций, то есть следует использовать препараты, содержащие антитела к бактериям, вирусам, а также включать гуморальные факторы, способные влиять на активность иммунокомпетентных клеток [6, 21, 29].

За последние годы достигнуты значительные успехи в области вирусологии. Тем не менее лечение многих вирусных, вирусно-бактериальных инфекций и их осложнений по-прежнему остается актуальной проблемой практического здравоохранения [1, 3, 5, 6, 8].

Несмотря на несомненные успехи в вирусологии, эпидемиологии, химиотерапии, вакцинологии, грипп и ОРВИ остаются самыми массовыми заболеваниями человека в мире, где их доля в общей структуре инфекционной заболеваемости превышает 90%. Обширная группа ОРВИ включает в себя ряд самостоятельных, сходных по клиническим проявлениям болезней. Все они вызываются вирусами (их более 200), имеют воздушно-капельный путь передачи возбудителя, характеризуются поражением органов дыхания [3, 11].

К числу значимых ОРВИ относят: грипп; аденовирусные заболевания; парагрипп; респираторно-синцициальную вирусную инфекцию (РС-инфекция); риновирусную и коронавирусную инфекции.

Хроническое носительство любой вирусной инфекции способствует присоединению вторичной бактериальной флоры (стрептококк, стафилококк, патогенная

кишечная флора и др.) [2, 15]. Актуальным направлением современной биотехнологической науки является разработка эффективных средств и способов применения иммунобиологических препаратов.

Иммунобиологические препараты (иммуноглобулины, эубиотики, цитокины, иммуномодуляторы и др.) находят все большее применение в медицинской практике при лечении острых и хронических заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза как в Республике Беларусь, так и за рубежом [1, 5, 18].

Как известно, ИФН являются медиаторами иммунитета (цитокины), обладающими широким спектром биологической активности, в частности антивирусным и иммуномодулирующим эффектом. Образование и действие ИФН составляет важнейший механизм врожденного (естественный) иммунитета. Система ИФН есть во всех клетках организма. При проникновении в клетку любого вируса в ней вырабатываются ИФН, подавляющие вирусную репликацию, блокируя синтез вирусспецифических белков.

Выработка ИФН — первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток.

Наиболее детально изучены взаимоотношения системы ИФН с вирусами гриппа. Последние обладают способностью угнетать выработку ИФН инфицированными клетками, что способствует быстрому прогрессированию инфекции. Установлено также подавление защитного действия ИФН при РС-инфекции. Указанные факты послужили основанием для использования препаратов ИФН в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а в последующем — для разработки с этими целями индукторов ИФН.

Несмотря на подобный механизм действия и спектр активности, индукторы ИФН имеют преимущества перед экзогенными интерферонами. В частности, образование эндогенного ИФН при введении индукторов ИФН является более физиологичным процессом, нежели повторное введение экзогенных ИФН, которые к тому же быстро выводятся из организма и угнетают образование собственных (аутологичные) ИФН по принципу отрицательной обратной связи [1, 6, 10, 13, 15, 19].

Кагоцел® в профилактике и лечении ОРВИ

Кагоцел® является индуктором собственных эндогенных ИФН. Препарат разработан на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (Москва, Россия). Он вызывает в организме человека образование смеси так называемых поздних ИФН- α и ИФН- β , обладающих высокой противовирусной активностью, стимулирует длительную продукцию ИФН. При однократном применении препарата ИФН цир-

кулируют в организме пациента на терапевтическом уровне в течение целой недели, что позволяет эффективно использовать кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ.

Препарат «Кагоцел®» представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза [6, 10, 16].

Препарат вызывает продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма, — Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.

При приеме внутрь одной дозы препарата «Кагоцел®» титр ИФН в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата характеризуется продолжительной (до 4—5 сут) циркуляцией ИФН в кровотоке [14].

Первые рандомизированные слепые плацебоконтролируемые многоцентровые клинические испытания эффективности Кагоцела® при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики были проведены в 2000—2003 гг. Клинические исследования по оценке эффективности профилактического действия Кагоцела® проводились в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ [14—16].

В 2006 г. в НИИ вирусологии имени Д. И. Ивановского противовирусная активность препарата «Кагоцел®» была изучена в культуре клеток, зараженных высокопатогенным вирусом гриппа птиц А/Н5N1. В 2009 г. в НИИ гриппа СЗО РАМН доказана его высокая эффективность при пандемическом гриппе А/Н1N1/Калифорния/04/09 [4, 10].

В 2007—2010 гг. в ГОУ ВПО РГМУ Росздрава на кафедре инфекционных болезней у детей и на базах НИИ вирусологии имени Д. И. Ивановского и Института иммунологии ФМБА России были проведены клинические исследования по изучению клинической и профилактической эффективности Кагоцела® при гриппе и ОРВИ у детей старше 6 лет [23, 25].

В 2010—2011 гг. на кафедре детских инфекционных болезней РГМУ на базе НИИ вирусологии имени Д. И. Ивановского проведены исследования эффективности препарата «Кагоцел®» для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет.

Проведенные клинические исследования показали высокую терапевтическую эффективность Кагоцела®: сокращение периода лихорадки, более быстрое исчезновение симптомов интоксикации и катарального синдрома по сравнению с плацебо. Установлено отсутствие побочных явлений, токсических реакций, иммуносупрессивного влияния Кагоцела®

на показатели гуморального и клеточного иммунитета [14, 15, 24].

Профилактический прием данного препарата в течение 1 мес предполагает не только защиту ребенка от заболевания гриппом и ОРВИ в период приема, но и по его окончании в последующие 4 мес оказывает благоприятное профилактическое влияние на тяжесть и течение ОРВИ. Прием препарата сокращает продолжительность антибиотикотерапии при бактериальных осложнениях ОРВИ у детей [26].

Вышесказанное позволяет рекомендовать включение препарата в программы иммунореабилитации и профилактики ОРВИ у детей начиная с 3 лет.

Для лечения гриппа и других ОРВИ у детей старше 6 лет, в том числе при осложнении их бактериальной инфекцией (ангина), рекомендуется следующая схема применения препарата «Кагоцел®»: по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение первых 2 сут, в последующие 2 сут по 1 таблетке 2 раза в сутки. Курс составляет прием 10 таблеток, длительность курса — 4 сут.

Для лечения гриппа и других ОРВИ у детей от 3 до 6 лет препарат назначают по схеме: по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение первых 2 сут, затем по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение последующих 2 сут.

Профилактика гриппа и ОРВИ у детей от 3 лет проводится 7-дневными циклами: 2 сут подряд — по 1 таблетке 1 раз в сутки, 5 сут перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса — от одной недели до нескольких месяцев.

Таким образом, новый российский препарат «Кагоцел®» является эффективным средством для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа, вызванного различными типами и штаммами вируса гриппа и других ОРВИ, у детей начиная с 3 лет.

С профилактической целью препарат можно применять планомерно в период сезонного увеличения заболеваемости ОРВИ, а также экстренно, непосредственно после контакта с заболевшими пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С. С. Иммуноглобулины и цитокины — перспективные фармакологические основы лекарственных препаратов в XXI веке.— М., 2007.
2. Беляева Л. М. Профилактические и лечебно-профилактические мероприятия для детей и подростков I и II групп здоровья. Современная тактика ведения часто и длительно болеющих детей.— Минск, 2006.
3. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии: Руководство для врачей.— М., 2008.
4. Дерябин П. Г. Инактивирующее действие препарата «Кагоцел» на инфекционные свойства высокопатогенного штамма вируса гриппа А птиц (H5N1).— М., 2006.
5. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты: Справочник.— М., 2006.
6. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).— М., 2005.

7. Запруднов А. М. Клинико-патогенетические аспекты заболеваний органов дыхания у часто болеющих детей.— М., 1999.
8. Кареткина Г. Н. // *Лечащий врач*.— 2009.— № 10.— С. 36—41.
9. Киселев О. И., Маринич И. Г., Соминина А. А. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия.— СПб., 2003.
10. Киселев О. И. Изучение вирус-ингибирующей активности кагоцела в отношении вируса гриппа А (H1N1)sw.— СПб., 2009.
11. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Чебуркин А. В., Захарова И. Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей.— М., 2001.
12. Лыткина И. Н. // *Лечащий врач*.— 2006.— № 9.— С. 88—89.
13. Лыткина И. Н., Малышев Н. А. // *Лечащий врач*.— 2010.— № 10.— С. 66—69.
14. Максакова В. Л., Васильева И. А., Ерофеева М. К. // *Медлайн-экспресс*.— 2009.— № 1.— С. 42—45.
15. Малышев Н. А., Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Ершов Ф. И. // *Consilium medicum*.— 2005.— Т. 7, № 10.— С. 831—835.
16. Меркулова Л. Н., Колобухина Л. В., Кистенева Л. Б. и др. // *Клинич. фармакология и терапия*.— 2002.— № 11.— С. 21—23.
17. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России.— М., 2002.— С. 73.
18. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Стручунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова.— М., 2002.
19. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей / Под ред. А. Г. Чучалина.— М., 2005.
20. Голубева Л. Г., Лещенко М. В., Печора К. Л. Развитие и воспитание детей раннего возраста: Учебное пособие для студентов высш. пед. учеб.заведений / Под ред. В. А. Доскина, С. А. Козловой.— М., 2002.
21. Смирнов В. С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ.— СПб., 2004.
22. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста.— М., 1996.
23. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Беева С. Л. и др. // *Детские инфекции*.— 2008.— № 4.— С. 28—35.
24. Харламова Ф. С., Кладова О. В., Сергеева Э. М. и др. // *Детские инфекции*.— 2010.— Т. 9, № 4.— С. 34—41.
25. Вартамян Р. В., Сергеева Э. М., Чешик С. Г. // *Детские инфекции*.— 2011.— № 1.— С. 36—41.
26. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Кладова О. В. и др. // *Педиатрическая фармакология*.— 2012.— Т. 9, № 1.— С. 81—89.
27. Bellanti J. A. // *Drugs*.— 1997.— Vol. 54 (Suppl. 1).— P. 1—4.
28. Berdeaux G., Hervie C., Smajda C., Marquis P. // *Qual. Life Res.*— 1998.— Vol. 7.— P. 501—512.
29. DeaBerux G., Lafuma A., Perruchet A. M., Fagnani F. // *Pharmacoeconomics*.— 1998.— Vol. 14.— P. 313—322.
30. Koga T., Oshita Y., Kamimura N., et al. // *Respir. Med.*— 2006.— Vol. 100.— P. 273—278.
31. Hendley J. O. // *Pediatr. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 9.— P. 50—55.
32. Nafstad P., Hagen J. A., Oie L., et al. // *Pediatrics*.— 1999.— Vol. 103.— P. 753—758.

Поступила 26.08.13.

INDUCERS OF INTERFERON IN PREVENTION AND COMPLEX TREATMENT OF CHILDISH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

L. M. Belyaeva, N. V. Mikulchik

The specific features of the interferon inducers administration for prevention and complex treatment of childish acute respiratory infections are discussed. The therapeutic efficacy of the drug Kagocel® administration for treatment and prevention of SARS and flu caused by different flu virus types and strains and other childish acute respiratory viral infections has been studied.

Key words: acute respiratory infections, flu, children, inducers of interferon, Kagocel®.

Адрес для корреспонденции:

Беляева Людмила Михайловна.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;
сп. тел. (8-017) 341-17-22.

Статья публикуется на правах рекламы при поддержке ООО «Ниармедик Плюс» (Москва).
Впервые опубликована в журнале «Медицинские новости».— № 12.— 2012.— С. 29—31.



О. Н. РОМАНОВА, Н. В. МИГАЛЬ, Л. В. АРТЮШКЕВИЧ,
Ю. А. БАРОВСКАЯ, Е. А. СТОЛЯРОВА,
Н. В. МИНАКОВСКАЯ, Ю. Е. МАРЕЙКО, Л. М. ГУЩИНА,
А. В. АЛЕКСЕЙЧИК, И. В. ПРОЛЕСКОВСКАЯ,
Н. Д. КОЛОМИЕЦ

ТОКСОПЛАЗМОЗ КАК ПРИЧИНА СМЕРТИ ПАЦИЕНТА С АНЕМИЕЙ ДАЙМОНДА—БЛЕКФЕНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

РНПЦ детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Описан редкий клинический случай смерти пациентки с анемией Даймонда—Блекфена после аллогенной трансплантации костного мозга вследствие токсоплазменного поражения головного мозга. Приведены результаты лабораторных, инструментальных методов обследования пациентки, данные катamnестического наблюдения на фоне проводимого лечения.

Ключевые слова: токсоплазмоз, анемия Даймонда—Блекфена, трансплантация костного мозга.

Токсоплазмоз — это инфекционное заболевание, которым человек может болеть всю жизнь, поэтому она считается серьезной проблемой и заслуживает особого внимания. В настоящее время инфекция распространена среди населения как малоразвитых, так и высокоразвитых стран [1]. По литературным данным, число инфицированных в мире составляет не менее 500 млн, что сопоставимо с общим числом лиц, инфицированных вирусом гепатита В [1]. В США инфицировано от 5 до 30% лиц в возрасте 10—19 лет и от 10 до 67% — старше 50 лет [1]. В странах СНГ инфицировано около 30% от всего населения, только в Санкт-Петербурге — около 25%. Однако данные цифры очень приблизительны. Во Франции проблема инфицированности токсоплазмозом достигла крупных масштабов, что привело к необходимости создания в 1978 г. Национального референс-центра токсоплазмоза [2, 3]. В результате носительство токсоплазмоза среди беременных во Франции уменьшилось с 84 (в 1960-х годах) до 44% (в 2003 г.). В 2006 г. Институт санитарно-эпидемиологического надзора

(Institut de Veille Sanitaire) и Национальный справочный центр токсоплазмоза Франции рекомендовали использовать и развивать национальную лабораторную систему контроля за токсоплазмозной инфекцией [3].

Эпидемиология. В 1908 г. ученые С. Nicolle и L. Manseaux обнаружили и описали неизвестного возбудителя в крови, печени и селезенке северо-африканского грызуна *Ctenodactylus gondii*. В 1909 г. возбудитель получил название *Toxoplasma* (акроподобный) *gondii* (по названию грызуна). Паразит был выявлен как у диких, так и у домашних животных, но его жизненный цикл включает половую фазу, протекающую у кошек. *Toxoplasma gondii* — широко распространенный возбудитель, вызывающий разнообразные клинические синдромы. Так, в 1923 г. Janku сообщил о паразитарных кистах в сетчатке глаза ребенка, у которого были гидроцефалия, судороги и односторонняя микрофтальмия. Как оказалось позднее, данная симптоматика была связана с тяжелым врожденным заболеванием, вызванным *Toxoplasma gondii*.

Токсоплазмоз — протозойная зоонозная инфекция, характеризующаяся склонностью к хроническому течению с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, поражением ЦНС, миокарда и глаз. Возбудитель токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*) — внутриклеточный паразит, который относится к подцарству *Protozoa*, типу *Apicomplexa*, отряду *Coccidia*, роду *Toxoplasma*, виду *Gondii* [4]. Токсоплазмы существуют в 3 формах: тахизоиты (вегетативная быстро размножающаяся форма), брадизоиты (медленно делящаяся форма, образующая истинные внутриклеточные цисты) и ооцисты (продукты половой стадии развития паразита, реализующейся исключительно в эпителиальных клетках кишечника животных семейства кошачьих) [4, 5].

Основной путь заражения — алиментарный — употребление в пищу недостаточно термически обработанного мяса, молока, сырых овощей, ягод, воды. В организм попадают ооцисты, псевдоооцисты, цисты. Возможен чрескожный путь передачи — при контакте рук с мясом, при обработке животноводческого сырья через поврежденную кожу и открытые околонуговые валики. Наиболее опасен трансплацен-

тарный путь инфицирования, который определяет развитие врожденного токсоплазмоза. Такой механизм передачи инфекции может быть реализован только в случае первичного инфицирования женщины незадолго (за 1—3 мес) до беременности или при первичном заражении во время текущей беременности. Не исключена возможность заражения при пересадке органов и переливании крови [4—6].

Патогенез. Входными воротами является слизистая оболочка тонкой кишки, где возбудитель размножается, образуя множественные мелкие очаги некроза. Это начальная фаза инвазии (первичный аффект), во время которой клинические проявления отсутствуют [4—6]. Токсоплазмоз может протекать в виде острой и хронической стадий. Острая, или ранняя, стадия в основном развивается в результате персистенции пролиферативной формы *Toxoplasma gondii* — тахизоитов, способных внедряться в цитоплазму всех ядродержащих клеток организма. Процесс проникновения тахизоитов в цитоплазму ядродержащих клеток является основополагающим в патогенезе и биологическом цикле развития *Toxoplasma gondii*. Путем пенетрации либо с помощью фагоцитоза тахизоиты попадают в ядродержащую клетку. Апикальная часть тахизоитов содержит секреторные органеллы, способствующие адгезии к клетке-хозяину, пенетрации и в последующем формированию псевдоцисты. Внутриклеточное размножение тахизоитов приводит к гибели клетки. При этом освободившиеся тахизоиты проникают в соседние клетки, увеличивая при этом очаг поражения. С момента активации иммунного ответа популяция тахизоитов преобразуется в брадизоиты — медленно делящуюся форму *Toxoplasma gondii*, образующую истинные цисты с плотной оболочкой. Истинные цисты способны сохраняться в организме хозяина в течение всей жизни [4—6].

Клиническая картина. У большей части инфицированных людей клинические проявления заболевания отсутствуют. В преобладающем большинстве случаев при токсоплазмозе наблюдается здоровое носительство паразита, сопровождающееся стабильно низким уровнем специфических антител в крови. И все же клиническая картина токсоплазмоза полиморфна, поскольку возбудитель обладает свойством пантропизма и может поражать различные орга-

ны и системы организма [2, 4—6]. Инкубационный период при токсоплазмозе длится в среднем до 2 нед, хотя иногда он может затягиваться до нескольких месяцев. Заболевание, как правило, начинается постепенно.

В зависимости от преобладания клинических симптомов условно можно выделить следующие формы острого токсоплазмоза: лимфаденопатическую, глазную, церебральную, висцеральную, комбинированную [5, 6]. Лимфаденопатическая форма встречается наиболее часто. Поражаются все группы лимфатических узлов, чаще — головы и шеи [5, 6]. Глазная форма приобретенного токсоплазмоза, в частности типичный хореоретинит, встречается относительно редко [2, 5, 6]. Поражение глаз как при остром, так и хроническом приобретенном токсоплазмозе протекает по типу заднего увеита (очаговый хориоретинит). Хориоретинит, как правило, центральный, двусторонний, рецидивирующего характера. Поражение ЦНС при токсоплазмозе чаще протекает в виде энцефалита, менингоэнцефалита, энцефаломиелита, реже — в виде церебрального, базального арахноидитов. Развиваются гипертензионный и дизэнцефальный синдромы, выявляются вегетососудистые нарушения. Висцеральная форма проявляется миокардитом, пневмонией, энтероколитом, безжелтушным гепатитом [4—6].

При развитии острого токсоплазмоза, особенно на фоне иммуносупрессии, в результате первичного инфицирования заболевание может протекать в виде острой манифестной и острой септической формы. Клиническими признаками первой являются легкий гриппоподобный синдром, лихорадка, энтерит, лимфаденит, гепатоспленомегалия. Проявлением острой септической формы являются бурно развивающийся менингоэнцефалит, специфический токсоплазменный сепсис. У иммунокомпрометированных пациентов чаще регистрируется реактивация латентной хронической инфекции с наиболее типичным поражением ЦНС по типу менингоэнцефалита, который медленно прогрессирует с постепенным вовлечением в патологический процесс черепных (чаще зрительных) нервов, миокарда. Очень редко определяются положительные менингеальные симптомы, а ликвор вытекает под повышенным давлением и отмечается лимфоцитарный плеоцитоз. Позднее при компьютерной томографии (КТ) могут выявляться кисты в веществе голов-

ного мозга. Одновременно на фоне доминирующей картины нейроинфекции определяются признаки токсоплазмоза, описанные выше [6, 7].

Возможно развитие первично-хронического токсоплазмоза, который характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений при отсутствии патогномичных симптомов. Заболевание начинается постепенно, наиболее часто отмечаются признаки общей интоксикации, поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы, лимфаденопатия, увеличение печени и/или селезенки, нарушение функций вегетативного отдела нервной системы, поражение опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта [4, 7].

Инфекция, вызванная *Toxoplasma gondii*, обычно асимптоматична и у детей, и у взрослых, но серьезное заболевание может развиваться при врожденной ее форме или у иммунодефицитного хозяина [7—9].

Диагностика. Все лабораторные методы диагностики делят на прямые (определение возбудителя и его генетического субстрата в органах и биологических жидкостях) и непрямые (серологические тесты на выявление специфических антител к возбудителю) [10].

К сожалению, прямые методы выявления токсоплазм очень трудоемки и ограничены временным фактором, что вызвано биологическими свойствами возбудителя, обуславливающими кратковременность его присутствия в доступных биологических жидкостях. В последние годы достаточно широкое распространение получил метод полимеразой цепной реакции (ПЦР), суть которого состоит в обнаружении в исследуемом субстрате генетического материала (ДНК, РНК) инфекционных агентов. Его преимуществами являются высокая чувствительность и специфичность. Оказалось, что исследование одиночного образца крови через 2—3 нед после заражения было положительным только у 35% пациентов, а при исследовании в первые 5 нед — в 53% случаев доказанного заражения [9, 10]. Следовательно, отрицательный результат ПЦР не исключает инфекцию. У иммунокомпрометированных лиц, когда наблюдается вторичная генерализация токсоплазмоза, ПЦР оказалась положительной лишь в 70% проб крови. Даже в условиях референсных лабораторий в 26,6% случаев наблюдаются ложноположительные результаты ПЦР [8—10]. Ведущее значение в

клинической диагностике токсоплазмоза имеют иммунологические методы исследования: реакция непрямой иммунофлюоресценции, реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, реакция связывания компонента [10]. Специфические антитела — иммуноглобулины класса М (IgM) — начинают выявляться доступными методами со 2-й недели после заражения, достигают максимума в среднем к концу 1-го месяца, затем снижаются и в 70% случаев исчезают в течение 3 мес. Иммуноглобулины класса G (IgG) начинают определяться с 1—2-й недели и достигают пика через 1—2 мес. Позже их содержание уменьшается и в дальнейшем носит волнообразный характер, не имеющий самостоятельного значения [10]. Положительный результат однократного исследования любым из иммунологических методов свидетельствует лишь о том, что обследуемый пациент был инвазирован токсоплазмами. Для суждения о давности заражения и активности процесса необходимо проводить исследования парных сывороток, полученных через 2—3 нед одновременно с помощью нескольких серологических реакций. Четырехкратное и более нарастание титров специфических антител, выявляемое несколькими серологическими реакциями, указывает на активность инфекционного процесса, а присутствие специфических антител IgM — на недавнее первичное заражение.

Критериями постановки диагноза острого токсоплазмоза у взрослых являются: клиническая картина нейроинфекции, сопровождающейся полилимфаденитом (особенно мезаденит), гепатолиенальным синдромом, артралгиями, миалгиями, поражением зрительных нервов, развитием миокардита; сероконверсия в период заболевания или обнаружение антител класса IgM в биологических жидкостях (особенно в ликворе), обнаружение в ликворе (сыворотке крови) трофозоитов токсоплазм либо выявление в биологических жидкостях или биопсийном материале антигенов токсоплазм методом ПЦР при наличии клинической картины болезни [5, 7, 10].

Острый токсоплазмозный энцефалит у больного следует подозревать при обнаружении абсцессов головного мозга (КТ или ЯМР), трофозоитов токсоплазм или антигенов в ликворе или биоптате, при неэффективности стандартной терапии в течение 2 нед. При диагно-

стике хронических форм токсоплазмоза следует основываться в первую очередь на клинической картине болезни, поскольку динамика титров антител отражает только степень проницаемости цист для продуктов метаболизма токсоплазм в конкретный момент времени, а не активность инфекционного процесса. Диагноз обострения хронического токсоплазмоза может быть установлен только после исключения всех других возможных причин ухудшения состояния пациента [7, 10].

Диагноз латентного токсоплазмоза устанавливается при отсутствии клинических проявлений заболевания и наличии инфицированности токсоплазмами, что выявляется после обнаружения IgG в серологических реакциях либо при постановке внутрикожной пробы с токсоплазмином.

Лечение. Вопросы терапии токсоплазмоза остаются во многом дискуссионными, что определяется сложными взаимоотношениями в системе «паразит—хозяин», которые обусловлены возможностью как длительной персистенции возбудителя, так и особенностями формирования иммунного ответа макроорганизма. Известно, что все токсоплазмцидные препараты оказывают действие на внеклеточно расположенные возбудители, в меньшей степени — на «свежие» цисты. При отсутствии клинико-лабораторных признаков продолжающегося инфекционного процесса токсоплазмцидные препараты не показаны, поскольку возбудитель уже сформировал цисты и практически не доступен для лекарств. В качестве этиотропной терапии длительным курсом (до 1 года) применяется пириметамин в комбинации с препаратами группы сульфаниламидов короткого действия и фолиевой кислотой. В последнее время с этиотропной целью используют антибиотик группы макролидов — спирамицин (ровамицин), длительность курса — от 3 до 6 мес [1, 5, 7, 10].

Приведем пример лечения ребенка с врожденной апластической парциальной красноклеточной анемией (анемия Даймонда—Блекфена), у которого развился токсоплазмоз в посттрансплантационный период.

П а ц и е н т к а Н. Т., 1997 г. р., жительница Украины, находилась под наблюдением в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГиИ) с 08.03.2011.

Из анамнеза известно, что в возрасте 4 мес девочке был выставлен диагноз врожденной апластической парциальной красноклеточной анемии (анемия Даймонда—Блекфена). После проведенного обследования в РНПЦДОГиИ данный диагноз был подтвержден. В апреле 2012 г. девочке выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от неродственного HLA-совместимого донора. После ТГСК назначена иммуносупрессивная терапия прографом и селлсептом. Деконтаминация проводилась в полном объеме согласно протоколу ТГСК. Антипаразитарная профилактика осуществлялась бисептолом.

У пациентки отмечался цитопенический синдром длительностью 26 сут. Приживление костного мозга произошло на 27-е сутки. В ранний посттрансплантационный период девочка перенесла фебрильную нейтропению, токсический дерматит, токсический гепатит, панкреатит, ятрогенную гипергликемию на фоне приема больших доз глюкокортикостероидов, желудочно-кишечное кровотечение. На 26-е сутки у пациентки диагностирована острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), кишечная форма IV степени. Учитывая стероидорезистентный характер РТПХ, дважды проводилась инфузия мезенхимальных стволовых клеток.

Также у пациентки отмечалась реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). После выявления методом ПЦР антигена ЦМВИ (pp65) пациентке был назначен ганцикловир, антицитомегаловирусный иммуноглобулин внутримышечно, внутривенно иммуноглобулин. При плановом обследовании перед ТГСК проводилось серологическое исследование крови на токсоплазмоз. Реакция на антитела к *Toxoplasma gondii* класса IgM, выявляемые методом иммуноферментного анализа (ИФА), от 16.03.2012 — отрицательная, класса IgG — положительная в титре 224,6 МЕ/мл. При КТ органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга от 04.05.2012 патологические изменения не обнаружены.

Повторное серологическое исследование крови на антитела к *Toxoplasma gondii* проведено 22.06.2012: антитела класса IgM отсутствуют, класса IgG — реакция положительная (3,6 мкмоль/л). Во время нахождения в отделении трансплантации костного мозга у девочки отмечалась эмоциональная лабильность, по-

давленное настроение, периодически — агрессивность. В относительно компенсированном состоянии по настоятельному требованию (угроза суицида) 25.06.2012 пациентка переведена на дневной стационар. 29.06.12 девочка поступила в отделение стационара по поводу двусторонней интерстициальной пневмонии. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, судорожным синдромом она была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. С 05.07.2012 по 13.07.2012 она находилась на ИВЛ.

По данным вирусологического исследования крови, выявлена активная ЦМВИ. Учитывая резистентность ЦМВИ к ганцикловиру, пациентка получала противовирусное лечение цидофовиром. Отмечалась положительная динамика по состоянию, осуществлен перевод на самостоятельное дыхание. После экстубации у девочки сохранялись координаторные, когнитивные нарушения, зрительные галлюцинации. Пациентку неоднократно осматривал невролог: энцефалополлинейропатия смешанного генеза. При КТ головного мозга от 18.07.2012 выявлена гематома в правой височной области. Серологическое исследование крови на токсоплазмоз от 19.07.2012: реакция на антитела к *Toxoplasma gondii* класса IgM — отрицательная, класса — IgG сомнительная. Учитывая изменения в психическом состоянии (неконтролируемость поведения), пациентку неоднократно консультировал психиатр. При осмотре глазного дна выявлен застой зрительных нервов обоих глаз I степени. В связи с повторением судорог 20.08.2012 была выполнена МРТ головного мозга: обнаружены дополнительные объемные образования, скопления крови интракраниально не визуализировались. На месте ранее выявленного внутримозгового скопления крови в задневисочной области правого полушария головного мозга сохраняется зона минимальной неоднородности сигнальных характеристик. Желудочковая система не расширена. Перетяжка в области заднего рога правого бокового желудочка. Срединные структуры не смещены. Определяется неомогенность в виде гиперинтенсивных очагов и линейных структур 2—3 мм в режиме T2 в зоне базальных ядер с обеих сторон и левого таламуса. Заключение: очаговые изменения в базальных ядрах и левом таламусе головного мозга могут быть связаны с местным гемоси-

дерозом в результате диапедезных кровоизлияний или проявлением демиелинизирующих процессов (рассеянный склероз?).

Несмотря на проводимую антибактериальную, противогрибковую и противовирусную терапию, у пациентки продолжалась фебрильная лихорадка.

03.09.2012 девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии в сопорозном состоянии. Проведена КТ головного мозга: в коре и белом веществе определяются множественные очаги, выражено накаливающее контрастное вещество размером от 2 до 8 мм с нерезко выраженным перифокальным отеком; желудочковая система без деформаций. В ликворограмме от 04.09.2012 определялся белок 0,066 г/л, цитоз 3/3, лимфоциты $75 \cdot 10^9/\text{л}$, моноциты $3 \cdot 10^9/\text{л}$. Слабо положительная ДНК ЦМВ в ликворе. Отмечалось ухудшение в неврологическом статусе пациентки, нарастание электролитных нарушений. На КТ головного мозга от 11.09.12 выявлена отрицательная динамика за счет увеличения размеров и количества множественных очагов в коре и белом веществе головного мозга размером от 6 до 20 мм; в некоторых очагах — появление участков деструкции, значительное нарастание перифокального отека. При выполнении серологического исследования крови обнаружены антитела к *Toxoplasma gondii* класса IgM, класса IgG — 7,7 мкмоль/л. Добавлен пириметамин, увеличена доза внутривенного бисептола. У пациентки диагностирован тромбоз внутренней яремной вены слева, верхней полой вены, подтвержденный ультразвуковым исследованием. В связи с нарастанием дыхательных нарушений пациентка переведена на ИВЛ. 24.09.2012 на фоне дальнейшего ухудшения состояния развилась остановка кровообращения. Проведенные реанимационные мероприятия успеха не имели, констатирована биологическая смерть. На аутопсии выявлена атрофия тимуса, опустошение лимфоидной ткани селезенки и лимфатических узлов, системный гемосидероз; альтеративно-продуктивный менингоэнцефалит токсоплазменной этиологии; субтотальный некроз и аутолиз головного мозга. Смерть пациентки наступила от мозговой комы, развившейся вследствие прогрессирующего тромбоза церебральных сосудов и токсоплазменного поражения головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимченко В. Н., Чернова Т. М., Каплина Т. А. // Инфекционные болезни у детей.— СПб., 2008.
2. Siriwardana P., Teare L., Kamel D., Inwang E. R. // *J. Med. Case Rep.*— 2011.— № 5.— P. 348.
3. Дзуцева Ф. К. // *Мед. газета.*— 2004.— № 82.— С. 8—9.
4. Боброва О. В. // *Международ. мед. журн.*— 2009.— № 3.— С. 129—134.
5. Германенко И. Г., Ткаченко А. К. *Токсоплазмоз у детей: Учебно-методич. пособие.*— Минск, 2005.
6. Никитина Г. Ю., Дзуцева Ф. К., Борисенко Ю. В., Иванова Л. П. // *Лечащий врач.*— 2008.— № 10.— С. 51—55.
7. Васильев В. В. *Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы* // [Электронный ресурс].— 2004.— Режим доступа: <http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp>.
8. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В. *Руководство по клинической вакцинологии.*— М., 2006.
9. Phuangphet Waree // *Thammasat Med. J.*— 2008.— Vol. 8, № 4.— P. 487.
10. Ушакова Г. М. *Клинико-лабораторная характеристика токсоплазменной инфекции у детей и терапевтическая тактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— СПб., 2006.

Поступила 08.04.13.

TOXOPLASMOSIS AS CAUSE OF DEATH OF PATIENT DIAGNOSED DIAMOND—BLACKFAN SYNDROME AFTER BONE MARROW ALLOGENIC TRANSPLANTATION

O. N. Romanova, N. V. Migal, L. V. Artyushkevich, Yu. A. Barovskaya, E. A. Stolyarova, N. V. Minakovskaya, Yu. E. Mareiko, L. M. Gushchina, A. V. Alekseichik, I. V. Proleskovskaya, N. D. Kolomiets

A literature review is presented and the rare clinical case of death of a patient diagnosed Blackfan—Diamond syndrome after the bone marrow allogenic transplantation caused by the brain toxoplasmic impairment is described. The results of the patient laboratory analysis, instrumental examinations, data of the follow-up during the treatment are presented.

Key words: toxoplasmosis, Blackfan—Diamond syndrome, bone marrow transplantation.

Адрес для корреспонденции:

Романова Оксана Николаевна.
Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии.
223040, Минский р-н, п. Лесной-2;
сп. тел. (8-017) 265-42-22.

©“Здравоохранение”, 2013

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Подписано в печать 25.09.2013.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,6

Тираж 1914 экз. Зак. 3071

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

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

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.