



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№11/2014

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



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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

#### Редакционная коллегия:

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

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

**Главный редактор**  
Ю. К. АБАЕВ

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



#### Редакционный совет:

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

ЛЫЗИКОВ А. Н.  
ПИНЕВИЧ Д. Л.  
СИКОРСКИЙ А. В.  
СИРЕНКО В. И.  
СНЕЖИЦКИЙ В. А.  
СТРИЖАК А. А.  
ЧАСНОЙТЬ Р. А.  
ШРУБОВ В. И.

**Дорогие коллеги!**

Ежегодно 14 ноября проходит Всемирный день борьбы с диабетом. Средние века трудно представить без чумного мора, XX век — без пандемии смертоносной инфлюэнцы, XXI столетию присущи другие болезни, менее ужасающие, чем в прошлом, но такие же масштабные (сердечно-сосудистые, злокачественные), среди них и сахарный диабет.

Стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа — это негативное последствие развития нашей цивилизации, которая изменила традиционный образ жизни, распространив индустрию полуфабрикатов и быстрого питания. Ускорение ритма жизни и повышение психологических нагрузок ведут к тому, что люди пребывают в состоянии постоянного стресса, который не только пагубно воздействует на организм, но и требует, чтобы его постоянно «заедали» дополнительными калориями. У современного человека не остается ни сил, ни времени на двигательную активность, так необходимую для профилактики многих заболеваний. Еще 20 лет назад число людей с сахарным диабетом во

всем мире не превышало 30 млн, сегодня оно составляет более 380 млн, а к 2030 г. может увеличиться до 550 млн. В странах СНГ диабетом болеет 7,6% населения, в Западной Европе и США — до 10%. Мировые затраты на лечение пациентов с диабетом составляют более 500 млрд долларов США.

Поскольку диабет в начальных стадиях не имеет ярких клинических проявлений, более половины пациентов не осознают опасность заболевания, не контролируют уровень сахара в крови, а значит не получают адекватного лечения, тогда как гипергликемия разрушает организм и развивающиеся осложнения могут ускорить смерть от инфаркта миокарда, инсульта или почечной недостаточности. По данным Всемирной диабетической федерации (IDF), к 2030 г. это заболевание станет седьмой ведущей причиной смертности. Наиболее действенная стратегия предупреждения тяжелых осложнений — профилактика и раннее выявление диабета 2-го типа. Для этого необходимо вовремя поставить диагноз и дать рекомендации тем, кто принадлежит к группе риска (избыточная масса тела, привычная гиподинамия).

Диагноз «диабет» обычно вызывает страх, растерянность и депрессию. Жизнь заболевшего в значительной степени зависит от его реакции — воспримет ли он болезнь как вызов и, изменив образ жизни, справится с ней или проявит слабость и будет «плыть по течению». Известный кардиохирург Н. М. Амосов говорил: «В большинстве болезней виновата не природа, не общество, а только сам человек. Чаще всего он болеет от лени и жадности, но иногда и от неразумности. Чтобы быть здоровым, нужны собственные усилия, постоянные и значительные. Заменить их нельзя ничем. Человек столь совершенен, что вернуть здоровье можно почти с любой точки его упадка. Только необходимые усилия возрастают по мере старости и углубления болезней». Диабет можно победить, но для этого нужно знать, как с ним бороться. Здесь необходимы специальные знания, ведь 95% лечебных и профилактических мероприятий пациенты должны выполнять самостоятельно.

В республиканском регистре «Сахарный диабет» насчитывается более 220 тыс. больных при ежегодном приросте в 20 тыс. человек. Десятки тысяч из них прошли обучение методам самоконтроля, рациональной инсулинотерапии и адаптации к полноценной жизни в 220 «Школах диабета» и 10 кабинетах «Диабетическая стопа». Продолжительность жизни мужчин с сахарным диабетом в настоящее время составляет 69 лет, женщин — 73 года (в общей популяции — соответственно 64 года и 76,5 лет), что свидетельствует об эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Исцелить от диабета нельзя, но болезнью можно управлять и полноценно жить долгие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие. С этим заболеванием жили и творили Г. Уэллс, Э. Хемингуэй, М. Матрострояни, Ю. Никулин. Каждый медицинский работник должен помнить цель проведения Всемирного дня диабета — повышение информированности населения о диабете и связанных с ним осложнениях.

Надеемся, материалы дискуссии за круглым столом, состоявшейся в редакции журнала «Здоровое охранение», и статьи ведущих специалистов республики, посвященные данной проблеме, будут полезны нашим читателям в повседневной работе.

С уважением

Ю. К. Абеев

## Проблемы эндокринологии

## Problems of Endocrinology

<b>Данилова Л. И., Богдан Е. Л., Романовский А. А.</b> Пути совершенствования республиканского регистра «Сахарный диабет» .....	4
<b>Вайнилович Е. Г., Лущик М. Л., Данилова Л. И.</b> Влияние амбулаторной программы интенсивного обучения пациентов с сахарным диабетом на качество жизни .....	6
<b>Шепелькевич А. П., Корытько С. С., Кравчук В. Г., Лапа В. В., Качеровская Е. Р.</b> Современные подходы к исследованию гликированного гемоглобина в клинической практике .....	11
<b>Карлович Н. В.</b> Комплексная оценка состояния костной ткани у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек .....	15
<b>Василькова О. Н., Мохорт Т. В., Грошева О. П., Филипцова Н. А., Жмайлик М. В.</b> Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек .....	20
<b>Шепелькевич А. П., Холодова Е. А., Билодид И. К., Соседкова А. В.</b> Ранняя диагностика и профилактика дистальной полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом .....	24
<b>Дорошкевич И. П., Мохорт Т. В., Ковшик Л. П., Тишковский С. В., Никонова Л. В., Лыщик В. Т., Богданович В. Ч.</b> Вариабельность сердечного ритма в различные фазы сна при сахарном диабете 1-го типа .....	29
<b>Солнцева А. В., Сукало А. В., Загребаева О. Ю., Крум А. В.</b> Нейроэндокринная регуляция ожирения .....	33
<b>Романов Г. Н., Чернова Н. Ф.</b> Внутривенные бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в терапии остеопороза .....	37

## Лекции и обзоры

## Lectures and Reviews

<b>Улащик В. С.</b> Высокочастотная электротерапия в экспериментальной и клинической онкологии .....	41
<b>Галимова С. Ф.</b> Лекарственные поражения печени (часть 2) .....	50

<b>Danilova L. I., Bogdan E. L., Romanovsky A. A.</b> Ways for improving Republican Records of Diabetes Mellitus	
<b>Vainilovich Ye. G., Lushchik M. L., Danilova L. I.</b> Influence of intensive outpatient education of persons with diabetes on quality of life	
<b>Shepelkevich A. P., Korytko S. S., Kravchuk V. G., Lapa V. V., Kacherovskaya E. R.</b> Up-to-date approaches to studying glycosylated hemoglobin in clinical practice	
<b>Karlovich N. V.</b> Integrated assessment of bone tissue condition in patients with end-stage chronic kidney disease	
<b>Vasilkova O. N., Mokhort T. V., Grosheva O. P., Filipstova N. A., Zhmailik M. V.</b> Level of urine neutrophilous lipocalin in diabetic patients suffering from chronic kidney disease	
<b>Shepelkevich A. P., Kholodova E. A., Bilodid I. K., Sosedkova A. V.</b> Early diagnosis and prevention of distal polyneuropathy in diabetic patients	
<b>Doroshkevich I. P., Mokhort T. V., Kovshik L. P., Tishkovsky S. V., Nikonova L. V., Lyshchik V. T., Bogdanovich V. Ch.</b> Cardiac rhythm variability in different phases of sleep in diabetes type 1	
<b>Solntsava A. V., Sukalo A. V., Zagrebaeva O. Y., Krum A. V.</b> Neuroendocrine regulation of obesity	
<b>Romanov G. N., Tchernova N. F.</b> Intravenous bisphosphonates: ibandronic acid role in osteoporosis management	

<b>Ulashchik V. S.</b> High-frequency electrotherapy in experimental and clinical oncology	
<b>Galimova S. F.</b> Drug-induced liver injuries (Part 2)	

## В помощь практическому врачу

## Help to Practitioner

<b>Куликов А. А., Пересада О. А., Барсуков А. Н., Соловей С. В., Кириленко В. П.</b> Дифференцированный подход к выбору методики хирургического лечения пролапса тазовых органов .....	56
--	----

<b>Kulikou A. A., Peresada O. A., Barsukou A. N., Salavei S. V., Kirilenko V. P.</b> Differentiated approach to choosing methods of surgical treatment for pelvic organ prolapsed	
---	--

## Круглый стол

## Talking at Round Table

Современная диабетология: технологии и тенденции ...	63
--	----

Contemporary diabetology: technologies and trends	
---	--

## История медицины

## History of Medicine

<b>Холодова Е. А., Мохорт Т. В., Бурко И. И., Данилова Л. И., Шепелькевич А. П.</b> Развитие клинической эндокринологии в Республике Беларусь .....	68
--	----

<b>Kholodova E. A., Mokhort T. V., Burko I. I., Danilova L. I., Shepelkevich A. P.</b> Development of clinical endocrinology in the Republic of Belarus	
--	--

## Съезды, конференции, совещания

## Congresses, Conferences, Meetings

Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда» .....	77
--	----

Resolution of research and practice conference with international participation «Health and Environment»	
---	--

## Медицина Беларуси в лицах

## Belarus Medicine in Portraits

<b>Улащик В. С.</b> Андрей Яковлевич Прокопчук (1896—1970) .....	79
---	----

<b>Ulashchik V. S.</b> Andrey Prokopchuk (1896—1970)	
--	--



Л. И. ДАНИЛОВА, Е. Л. БОГДАН, А. А. РОМАНОВСКИЙ

## ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РЕСПУБЛИКАНСКОГО РЕГИСТРА «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования, Министерство  
здравоохранения Республики Беларусь

*Рассмотрены вопросы совершенствования функционирования республиканского регистра «Сахарный диабет». Даны общая информация о регистре, анализ внесенной в него информации. Обсуждаются возможные направления использования регистра в практическом здравоохранении.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, республиканский регистр «Сахарный диабет».

Регистр сахарного диабета в Республике Беларусь начал функционировать с 2006 г. Изначально в него вводилась информация о каждом пациенте с сахарным диабетом, состоящем на учете, и новых, впервые выявленных пациентах. Проводились мероприятия по контролю качества и обучению персонала, заполняющего регистр. Последний создавался как инструмент учета глюкозоснижающих лекарственных средств, включая препараты инсулина, что и в настоящее время позволяет уточнять дозы получаемых пациентом лекарственных средств и даты их назначения.

Основным результатом проведенной работы является наличие в регистре обширной персонифицированной информации практически о всех пациентах с сахарным диабетом Беларуси. Эту информацию легко анализировать по определенным признакам: пол, возраст, место жительства, тип диабета, дата постановки на учет, наличие и время выявления каждого из острых и хронических осложнений сахарного диабета, лабораторные показатели и т. д. Регистр содержит информацию о всех умерших пациентах с диабетом, включая причину смерти. Таким образом, существует реальная возможность многофакторного анализа информации [1, 2].

Регистр позволяет руководителям эндокринологической службы эффективно выявлять определенные недостатки на вверенном участке работы: низкий уровень метаболической компенсации у пациентов, отсутствие необходимой коррекции глюкозоснижающей терапии, большое число или увеличение случаев инвалидирующих осложнений, отсутствие доступности лабораторного обеспечения и его качество и т. д. Подобную информацию можно собрать старым рутинным способом, но это отнимает значительно больше времени и человеческих ресурсов. Различные отчеты и заявки легче составлять, используя информацию, содержащуюся в регистре. Важно, чтобы, начиная с поликлинического уровня, все пациенты были введены в регистр, а врач-эндокринолог имел доступ к информации, ориентировался в возможностях регистра [5].

*Проблемные вопросы использования регистра.* По мере заполнения и анализа введенной информации стали очевидны следующие проблемные моменты республиканского регистра «Сахарный диабет»: наличие неточной или недостоверной информации; отсутствие необходимой информации и ввод «ненужных» данных; необходимость дополнительного программного обеспечения для эффективного функционирования регистра.

Основной недостаток регистра — наличие неточной информации, что обусловлено ошибкой ввода (неправильный тип сахарного диабета, неправильная дата начала инсулинотерапии и т. п.) или ее несвоевременным обновлением («поразительно стабильный» вес у ряда пациентов многие годы, отсутствие коррекции глюкозоснижающей терапии, несмотря на стаж сахарного диабета, возраст пациента и т. п.).

В связи с введением в учреждениях здравоохранения республики единой электронной медицинской карты и необходимостью ее заполнения было бы практично с точки зрения экономии времени и ресурсов в дальнейшем интегрировать эти два продукта, тогда необходимая информация из электронной медицинской карты автоматически будет переноситься в регистр. Это потребует создания дополнительного компьютерного программного обеспечения и финансовой поддержки, а также времени на его разработку, однако значительно облегчит работу врача. Следует отметить, что заполнение регистра — это зачастую дополнительная неоплачиваемая нагрузка врача-эндокринолога, который не видит полезности данного программного продукта. Важно, что сегодня недостатки регистра практически не связаны с имеющимся программным обеспечением, а обусловлены его «эндокринологическим» наполнением и отсутствием четкой стратегии и понимания целесообразности этого наполнения. В мире при разработке баз данных такого рода на одного программиста обычно приходится 10 специалистов в сфере применения конкретного программного пакета [3].

С нашей точки зрения, не вся информация в регистре является необходимой. При ограниченном финансировании можно рассматривать сокращение регистра, но тогда важно определить цели его использования. Например, можно учитывать только инвалидирующие осложнения (ампутации, слепота, почечная недостаточность) и/или причины смерти пациентов с сахарным диабетом. В настоящее время в регистре не предусмотрено внесение лабораторных показателей, необходимых для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф, отсутствует возможность выделения лиц с сахарным диабетом, у которых причиной смерти явился инфаркт миокарда [4, 6, 7]. Не для всех пациентов введены данные по оценке микроальбуминурии, а выявление соотношения альбумин/креатинин в моче как более раннего и точного маркера хронической болезни почек не предусмотрено для внесения в регистр [8].

Таким образом, использовать существующий республиканский регистр для оценки формирования сердечно-сосудистых заболеваний и/или поражения почек у пациентов с сахарным диабетом, разработки корректирующих мероприятий не представляется возможным [9, 10]. В то же время в регистр вносятся такие малоинформативные параметры, как общий холестерин или фруктозамин. Без сомнения, регистр нуждается в усовершенствовании и доработке, требуется внимательное обсуждение экспертами каждого вносимого параметра.

*Пути улучшения качества работы регистра.* Основной вопрос — качество внесенной в регистр информации. Целесообразно сформировать специальную, постоянно действующую систему контроля качества заполнения регистра. Подобного рода системы применяются при проведении многоцентровых контролируемых клинических испытаний. Как правило, один раз в 2—3 мес монитор исследования проверяет первичную документацию, оценивая полноту и достоверность вводимой информации по каждому необходимому показателю. Из общего центра анализа информации (в нашем случае — регистр) регулярно приходят конкретные вопросы по контролю качества: например, почему отсутствует определенный показатель на определенном визите, почему пациент не явился на визит, почему отсутствует коррекция терапии при наличии плохих параметров компенсации? Безусловно, системы контроля качества требуют обученных пользователей и оплаты их труда. В наших условиях даже рутинное ведение регистра финансируется в минимальном объеме, порой основано на энтузиазме эндокринологов. И это важный вопрос, который необходимо обсуждать и решать: кому и насколько необходима достоверная информация, кто возьмет на себя финансовую ответственность за поддержание качественного ресурса и кто его сможет эффективно использовать.

Следующий вопрос — количество и целесообразность вводимой информации. Необходимо определить цели использования регистра и проверить соответствие информационного наполнения поставленным целям. Так, недостаток показателей в регистре может привести к отсутствию контроля за развитием осложнений сахарного диабета, а избыток данных, который до сих пор характерен для нашей науки, приводит к снижению качества информации и/или невозможности определения адекватных, но дорогостоящих показателей в популяции. Присутствие любого клинико-лабораторного показателя в регистре должно быть обосновано его необходимостью для совершенствования управленческих технологий, ранней диагностики или мониторинга осложнений, реальностью его выполнения в клинике. Необходимо учитывать, что в связи с ростом числа пациентов количество вводимой в регистр информации постоянно увеличивается и избыток менее значимых показателей не нужен. В то же время постоянные изменения регистра не позволят специалистам успеть оценить его преимущества и выявить недостатки. Та информация, которая сегодня содержится в ре-

гистре, указывает на возможность и целесообразность ее использования в целях мониторинга качества работы эндокринологической службы, научного анализа (в рамках отдельной финансируемой научной программы), фармако-экономического анализа, решения конкретных задач практического здравоохранения на уровне регионов. Каждая цель требует наличия в регистре определенных параметров и обоснования присутствия любого из них. Необходимо создание совета экспертов для разработки направлений функционирования регистра, формулирования целей его использования и обсуждения каждого показателя, который будет содержаться в регистре.

Таким образом, наличие в Беларуси регистра «Сахарный диабет» соответствует мировым стандартам развития практического здравоохранения и современной диабетологии. В целях дальнейшего совершенствования работы регистра «Сахарный диабет» оправдано: создание совета экспертов в области общественного здоровья и эндокринологии для определения целей использования регистра и показателей, подлежащих мониторингу в течение года использования существующего регистра; создание постоянно действующей системы контроля качества заполнения регистра; разработка программного ресурса для синхронизации электронной медицинской карты и республиканского регистра «Сахарный диабет».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л. И. // *Медицина*.— 2006.— № 3.— С. 12—13.
2. Данилова Л. И. // *ARS Medica*.— 2011.— № 10 (46).— С. 31—43.
3. Романовский А. А., Данилова Л. И., Корытько С. С. и др. // *Лечебное дело*.— 2013.— № 5 (33).— С. 30—33.
4. Данилова Л. И. // *Лечебное дело*.— 2013.— № 5.— С. 6—10.
5. Романовский А. А. // *Лечебное дело*.— 2010.— № 6.— С. 63—64.
6. Ярошевич Н. А., Романовский А. А., Данилова Л. И., Горбачева Г. И. // *Медицинская панорама*.— 2011.— № 3.— С. 38—41.
7. Cederholm J. // *Diabet. Care*.— 2008.— Vol. 32, № 10.— P. 2038—2043.
8. Fingerhut D. // *Am. J. Kidney Dis*.— 2007.— Vol. 49, № 2 (Suppl. 2).— P. S1—S182.
9. Ryden L. // *Eur. Heart J*.— 2013.— Vol. 34.— P. 3035—3087.
10. *Standards of Medical Care in Diabetes-2014* // *Diabet. Care*.— 2014.— Vol. 37 (Suppl. 1).— P. S14—S80.

Поступила 18.08.14.

## WAYS FOR IMPROVING REPUBLICAN RECORDS OF DIABETES MELLITUS

L. I. Danilova, E. L. Bogdan, A. A. Romanovsky

*Some aspects of improving functions of the Republican Records of Diabetes Mellitus are discussed. The general information concerning the Records is presented, the information entered is analyzed. Various possibilities of using the Records in practical public health care are discussed.*

**Key words:** diabetes mellitus, Republican Records of Diabetes Mellitus.

### Адрес для корреспонденции:

Данилова Лариса Ивановна.  
Белорусская медицинская академия последипломного образования.  
220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сл. тел. (8-017) 340-57-22.

Е. Г. ВАЙНИЛОВИЧ, М. Л. ЛУЩИК, Л. И. ДАНИЛОВА

## ВЛИЯНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ПРОГРАММЫ ИНТЕНСИВНОГО ОБУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

**Цель исследования.** Оценка эффективности амбулаторной индивидуализированной программы обучения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) для достижения целевых значений гликемии, артериального давления и липидов в крови, а также ее влияния на качество жизни.

**Материал и методы.** В исследование включены 38 пациентов с СД2 (9 мужчин и 29 женщин) без серьезной сопутствующей патологии. Средний возраст составил 57 [55,8; 60,0] лет (интервал 40,1—68,0), средний стаж диабета — 1,8 [0,9; 3,3] года (интервал 0,3—5,1). Интенсивное обучение проводилось в условиях приема эндокринолога поликлиники и включало в среднем 3 занятия. При оценке эффективности обучения учитывались антропометрические и лабораторные данные, определялось качество жизни (с помощью анкеты SF-36 HS) до начала исследования и через 4 мес.

**Результаты.** Через 4 мес средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД2 снизился с 8,5 до 7,2% ( $P < 0,0001$ ), целевых значений данного показателя (менее 6,5%) смогли добиться 24% пациентов, менее 7% — 48% и менее 8% — 82%. Через 4 мес ИМТ снизился с 32,09±4,68 до 31,35±4,74 кг/м<sup>2</sup> ( $P < 0,0001$ ), ОТ — с 97,0 [91,8; 104,0] до 93,5 [90,0; 100,0] см ( $P < 0,0001$ ). В конце наблюдения у 68% пациентов артериальное давление было в пределах целевого значения (менее 130/80 мм рт. ст.) по сравнению с 12% в начале, снизился уровень общего холестерина (5,67±0,84 против 5,31±0,76 ммоль/л,  $P = 0,018$ ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (3,67±0,71 против 3,17±0,73 ммоль/л,  $P < 0,0001$ ). Пациенты отметили повышение физической активности ( $P = 0,032$ ), уменьшилось влияние телесной боли ( $P = 0,023$ ), улучшилось здоровье по сравнению с предыдущим периодом ( $P = 0,006$ ).

**Заключение.** Установлено, что интенсивное обучение пациентов с СД2 в условиях поликлиники приводит к значительному улучшению компенсации диабета, контроля артериального давления, липидов в крови и качества жизни.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, обучение, контроль диабета, качество жизни.

Быстрое увеличение числа больных с сахарным диабетом (СД) представляет огромную проблему для здравоохранения в мире. По данным Международной диабетической федерации, в 2013 г. количество пациентов с СД в мире достигло 382 млн человек, составив более 8,3% от взрослой популяции, а к 2035 г. эти цифры могут вырасти до 592 млн человек [1]. Рост заболеваемости происходит главным образом за счет СД 2-го типа (СД2), который составляет 90—95% от всех случаев диабета. СД — серьезное хроническое заболевание, которое в настоящее время является одной из основных причин расходов здравоохранения, смертности, инвалидизации и снижения экономического роста в мире. Согласно

международным оценкам, в мире в 2013 г. затраты систем здравоохранения на лечение диабета составили 548 млрд долларов США, что составляет 11% от всех затрат на здравоохранение [1, 2].

В то же время СД является потенциально контролируемым заболеванием. При поддержании нормального (или близкого к нормальному) содержания глюкозы в крови в течение длительного времени удается задержать или отсрочить развитие поздних осложнений СД [3]. По данным проспективного исследования, проведенного в Великобритании (UKPDS 35), снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных с СД2 только на 1% уменьшает риск развития микрососудистых осложнений на 39%, заболеваний периферических сосудов — на 47%, смертности, связанной с диабетом, — на 21% [4].

Кроме снижения риска осложнений улучшение контроля диабета приводит к значительному снижению расходов здравоохранения. Так, стоимость лечения в стационаре пациентов с диабетом, которые поступали по поводу острой патологии, увеличивалась в 3 раза при исходно повышенном HbA1c более 10% по сравнению с HbA1c менее 8% [5].

Однако результаты последних исследований ACCORD, ADVANCE, VADT показали неоднозначность влияния строгого гликемического контроля у пациентов с СД2 на смертность от сердечно-сосудистых катастроф [6—8]. На основании этих исследований в 2012 г. Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) и Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендовали индивидуально подходить к установлению целевых значений гликемического контроля у пациентов с СД2 [9]. Для большинства пациентов с СД2 рекомендованы следующие целевые значения контроля глюкозы: HbA1c менее 7%, содержание глюкозы в плазме натощак менее 7,2 ммоль/л, глюкозы в плазме после еды — менее 10 ммоль/л. Более строгие целевые значения HbA1c (менее 6—6,5%) показаны для молодых пациентов с длительной прогнозируемой продолжительностью жизни, а также пациентов с недавно диагностированным СД2 без серьезных осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако для некоторых пациентов (пожилые люди, пациенты с частыми гипогликемиями, уже развившимися осложнениями СД, ССЗ) содержание HbA1c допустимо в пределах 7,5—8% и даже выше [9].

Интенсивный контроль гликемии отдельно не приводит к желаемому снижению риска развития коронарного атеросклероза. По данным UKPDS 33, компенсация углеводного обмена вызывает снижение частоты инфарктов миокарда на 16%, не достигая уровня статистической значимости [10]. И только при контроле других факторов можно добиться достоверного снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у людей с СД 2-го типа. К таким общеизвестным факторам относятся артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, гиперкоагуляция. По данным исследования HOT, интенсивный контроль уровня АД (при целевом диастолическом АД 80 мм рт. ст. и менее)

и небольшие дозы аспирина (75 мг) позволяют снизить риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных с СД2 на 51% [11].

В настоящее время, согласно рекомендациям JNC8 (The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure — Объединенный национальный комитет по предупреждению, диагностике и лечению высокого АД) [12] и ADA [13], целевые значения АД у пациентов с СД2 должны составлять менее 140/80 мм рт. ст. Более строгое целевое значение систолического АД менее 130 мм рт. ст. показано пациентам молодого возраста, снижение показателей АД менее 120 мм рт. ст. не оказывает дополнительное позитивное действие на уменьшение риска сердечно-сосудистых катастроф [14]. Ранее данные организации рекомендовали целевые значения АД менее 130 мм рт. ст.

Дислипидемия также ассоциируется со значительным риском ССЗ у пациентов с СД2: увеличение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л повышает риск возникновения ССЗ на 57% [15], такое же увеличение уровня триацилглицеролов (ТГ) увеличивает его на 32% у мужчин и на 76% у женщин [16].

Согласно рекомендациям Европейского сообщества кардиологов, EASD [17] и ADA [13], целевые значения общего холестерина (ОХС) должны составлять менее 4,5 ммоль/л, ХС ЛПВП — более 1,3 ммоль/л для женщин и более 1,0 ммоль/л для мужчин, ТГ — менее 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП — менее 2,6 ммоль/л у пациентов с СД 2-го типа без ССЗ, а при сопутствующих ССЗ уровень ХС ЛПНП должен быть менее 1,8 ммоль/л.

Но, несмотря на четко поставленные цели лечения и критерии компенсации, реальное ведение пациентов с СД свидетельствует, что на современном этапе довольно трудно добиться достижения этих показателей у большей части больных с СД2. Например, в исследовании Steno-2 у 50—80% пациентов с СД2 удалось добиться целевых значений АД и содержания липидов, и только у 20% — целевых значений HbA1c менее 6,5% [3]. По данным S. I. McFarlane, у 26,7% пациентов с СД2 уровень HbA1c снизился до менее 7%, у 27% достигнуты целевые значения АД и у 36% — целевые значения ХС ЛПВП. В целом только у 3,2% пациентов удалось достичь компенсации СД по всем целевым критериям — HbA1c, АД и липидам [18]. Данные других исследований также демонстрируют, что у большинства пациентов с СД2 не достигаются целевые значения гликемии и HbA1c.

Поэтому в последнее время все больше внимания уделяется поиску путей оптимизации ведения СД, особенно на первичном этапе медицинского обслуживания. Интенсивное ведение диабета 2-го типа, учитывающее контроль всех факторов риска, показало большую эффективность в плане уменьшения развития тяжелых ССЗ по сравнению с контролем отдельных факторов риска (гликемия, АД или липиды) [3]. Такое ведение диабета можно осуществить

только при активном участии самих пациентов, осознающих цели лечения. Надо отметить, что лица с СД2, составляя 90% от общего числа заболевших диабетом, менее охвачены процессом обучения по сравнению с пациентами, имеющими СД 1-го типа. Большинство больных с СД2 являются менее информированными и мотивированными на ведение строгого контроля диабета. Структурированное активное ведение пациентов с СД2 на амбулаторном этапе с определением факторов риска и разработкой индивидуальных целей лечения является эффективным методом создания мотивации для поддержания хорошего контроля СД и снижения риска осложнений [19].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности амбулаторной программы интенсивного обучения пациентов с СД2 для достижения целевых значений гликемического контроля, АД и липидов, а также ее влияния на качество жизни.

### Материал и методы

Исследование проводили на базе 27-й городской поликлиники Минска в 2006 г. Все пациенты дали информированное согласие.

Интенсивное обучение включало в среднем 3 занятия (индивидуальные или небольшими группами по 2—3 человека), определение факторов риска и разработку индивидуальной программы достижения целевых значений контроля диабета по всем показателям. Оценку факторов риска проводили в начале исследования и через 4 мес. Обучение осуществляли в условиях обычного приема эндокринолога поликлиники. Самоконтроль содержания глюкозы в крови в амбулаторных условиях проводился с помощью глюкометра «Сателлит» («Элта», Россия).

При оценке эффективности ведения пациентов учитывали антропометрические данные (ИМТ, ОТ), значения АД, метаболические показатели (HbA1c, уровень липидов, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина), частоту микроальбуминурии, а также оценивали качество жизни до начала исследования и через 4 мес.

Критериями включения в исследование были: возраст 40—70 лет, стаж СД2 не более 5 лет, АГ I—II степени (САД 140—179 мм рт. ст. и/или ДАД 90—109 мм рт. ст.), отсутствие регулярной гипотензивной и гиполипидемической терапии, нормальная функция щитовидной железы. Критериями исключения явились тяжелые хронические заболевания (стенокардия напряжения, перенесенные инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушения функции печени и почек, выраженные осложнения СД). В исследовании приняли участие 38 человек: 9 мужчин и 29 женщин. Средний возраст составил 57 [55,8; 60,0] лет (интервал 40,1—68,0), средний стаж диабета — 1,8 [0,9; 3,3] года (интервал 0,3—5,1).

Для контроля гипергликемии 34% пациентов получали только бигуаниды (метформин), 13% — только препараты сульфонилмочевины (глибенкламид) и

53% — комбинированную терапию (метформин и глибепламид). Дозы препаратов корректировали в начале исследования и оставляли неизменными на протяжении всего исследования. Для контроля АГ у пациентов применяли монотерапию ингибитором АПФ — эналаприлом (76%) или его комбинацию с антагонистом кальция — амлодипином (24%). Титрацию дозы гипотензивных препаратов проводили в течение первых 4 нед. При отсутствии целевого эффекта добавляли 12,5—25 мг гидрохлортиазида однократно. Большинство пациентов (85%) получали 75 мг аспирина однократно. На данном этапе исследования медикаментозную коррекцию дислипидемии не проводили.

Уровень HbA1c определяли методом ионообменной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе «Bio-Rad» (США). Содержание липидов в крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП) измеряли с помощью экзиматического, колориметрического метода, содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Микроальбуминурию (30—300 мг/сут) определяли в суточной моче с использованием тест-полосок «Микраль-тест» («Roche»). У всех пациентов выявляли тиреотропный гормон (ТТГ). Лиц, у которых содержание ТТГ было выше или ниже нормы, исключали из исследования.

Качество жизни у пациентов с СД2 определяли с помощью анкеты SF-36 HS (Short Form-36 Health Survey — Короткая форма опроса состояния здоровья). Анкета SF-36 разработана для определения физической активности (ФА), ограничений физической активности (ОФА), телесной боли (ТБ), социальной активности (СА), общего психологического здоровья (ОПЗ), ограничения деятельности из-за эмоций (ОДЭ), жизненной энергии (ЖЭ), восприятия здоровья в целом (ВЗЦ), здоровья по сравнению с предыдущим периодом (ЗПП) по шкале от 0 до 100 баллов, где большее количество баллов отражает лучшее качество жизни.

Нормальность распределения изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Сравнение показателей в 2 зависимых группах в динамике проводили с использованием парного *t*-теста (*pt*) при нормальном распределении и знакового рангового теста Вилкоксона (*W*) — при распределении, отличном от нормального. Различия считали значимыми при  $P < 0,05$ . Значения приведены в виде среднего ± стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении и медианы (Me) и межквартильного размаха [P25; P75] — при распределении, отличном от нормального. Для статистического анализа использовали программу SPSS 16.0 (США).

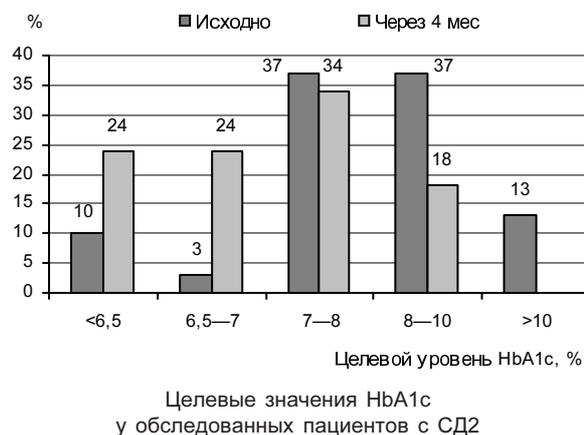
### Результаты и обсуждение

Через 4 мес средний уровень HbA1c у пациентов с СД2 значительно снизился — с 8,5 до 7,2% ( $P < 0,0001$ ). Уменьшение содержания HbA1c на 1,3% потенциально может приводить к снижению риска осложнений и сокращению не прямых расходов здравоохранения на ведение пациентов с СД. Исходно

у 50% пациентов отмечалась неудовлетворительная компенсация диабета (HbA1c более 8%), только у 13% больных HbA1c был 7%. Через 4 мес целевых значений HbA1c (менее 6,5%) смогли добиться 24% пациентов, а HbA1c менее 7% — 48% обследованных. «Условно хорошая компенсация» диабета (HbA1c менее 8%) в конце исследования выявлена у 82% пациентов с СД2, кроме того, ни у кого не было отмечено содержание HbA1c более 10% (рисунок). У пациентов с HbA1c более 8% в конце исследования отмечались плохая приверженность лечению, нерегулярный прием и самостоятельное снижение дозы сахароснижающих препаратов. Полученные результаты были сопоставимы с показателями HbA1c, полученными в других диабетических центрах и исследованиях [3, 18].

Надо отметить, что улучшение компенсации СД сопровождалось снижением массы тела. Через 4 мес ИМТ достоверно снизился с  $32,09 \pm 4,68$  до  $31,35 \pm 4,74$  кг/м<sup>2</sup> ( $P < 0,0001$ ), также уменьшилась ОТ с  $97,0$  [91,8; 104,0] до  $93,5$  [90,0; 100,0] см ( $P < 0,0001$ ).

Контроль АД является неотъемлемым компонентом ведения пациентов с СД2. В результате титрации дозы у всех пациентов было достигнуто целевое значение АД менее 130/80 мм рт. ст., поскольку в период проведения исследования рекомендуемый уровень АД был в таких пределах [28]. Средний показатель систолического АД снизился со 152 мм рт. ст. в начале исследования до 133 мм рт. ст. через 4 мес ( $P < 0,0001$ ), диастолического — с 90,4 до 80,6 мм рт. ст. ( $P < 0,0001$ ). Анализ уровня АД через 4 мес показал, что у 68% пациентов сохранялось значение АД в пределах целевого значения (менее 130/80 мм рт. ст.) по сравнению с 12% в начале исследования. Отсутствие достижения целевого уровня АД у 32% пациентов в конце исследования также объясняется плохой приверженностью лечению, нерегулярным приемом гипотензивных препаратов. Другие исследования подтверждают трудности длительного поддержания целевого значения АД у пациентов с СД2. Так, по данным исследования РОСА, у 32,2% пациентов с СД уровень АД оставался в пределах целевого значения через 52 нед наблюде-



ния [20]. Исследование NHANES показало, что 40% людей с СД2, которые получают лечение антигипертензивными препаратами, добились целевых значений АД (130/80 мм рт. ст.) [21].

В ходе исследования отмечалась положительная динамика липидов в крови. Достоверно снизился уровень ОХС ( $5,67 \pm 0,84$  против  $5,31 \pm 0,76$  ммоль/л,  $P=0,018$ ) и ХС ЛПНП ( $3,67 \pm 0,71$  против  $3,17 \pm 0,73$  ммоль/л,  $P < 0,0001$ ), выявилась тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП, значения ТГ не изменились. Количество пациентов, добившихся целевых значений ОХС и ХС ЛПНП за период наблюдения, увеличилось с 13 до 21% и с 5 до 24% соответственно. Эти результаты соответствуют данным других исследований, которые показали, что диета и изменение образа жизни приводят к улучшению липидного спектра, но не могут полностью контролировать повышенный риск ССЗ у пациентов с СД [22]. В дальнейшем пациентам, которые не достигли целевых значений липидов в крови, по показаниям назначена медикаментозная терапия (статины). За период наблюдения у пациентов с СД2 не было выявлено достоверных изменений уровня АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина.

Известно, что микроальбуминурия (МАУ) не только отражает степень развития диабетической нефропатии, но и является общепризнанным фактором риска ИБС, особенно у пациентов с СД [23]. Крупное исследование WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetes Retinopathy), включавшее пациентов с СД2, показало, что риск смерти от ССЗ в 2,2 раза выше у лиц с МАУ и в 3,7 раза выше у пациентов с протеинурией [24]. Исследование HOPE также продемонстрировало, что частота смертности от сердечно-сосудистой патологии в 2 раза выше у лиц с МАУ как у пациентов с СД2, так и без диабета [25]. В нашем исследовании отмечалась положительная динамика показателей МАУ у пациентов с СД2. Если исходно МАУ определялась у 53% пациентов, то через 4 мес — только у 23%.

Оценка качества жизни является важным компонентом ведения пациентов с хроническими заболеваниями. Анкета SF-36 была разработана в 1993 г. Она является общепризнанным и широко апробированным методом оценки влияния состояния здоровья и хронических заболеваний на качество жизни и позволяет сравнивать качество жизни у пациентов с различными хроническими заболеваниями [26]. Исследования показывают, что диабет оказывает негативное влияние на качество жизни, а наличие сопутствующей хронической патологии еще более ухудшает качество жизни пациентов с диабетом [27]. Наше исследование продемонстрировало достоверное улучшение показателей качества жизни, связанных с физическим здоровьем и общим восприятием здоровья, на фоне улучшения компенсации СД и контроля АД. Пациенты отметили повышение ФА ( $P=0,032$ ), снизилось влияние ТБ ( $P=0,023$ ), улучшилось ЗПП ( $P=0,006$ ) и ВЗЦ (пограничное значение  $P=0,059$ ) (таблица).

#### Показатели качества жизни обследованных пациентов с СД2

Показатель	Исходно	Через 4 мес	P
ФА	72,2 [50; 88,8]	83 [59,7; 94,4]	0,032 (W)
Ограничение ФА	100 [75; 100]	100 [75; 100]	0,796 (W)
ТБ	70 [45; 80]	77,5 [57,5; 90]	0,023 (W)
СА	75 [50; 90,6]	75 [50; 90,6]	0,737 (W)
ОГЗ	64 [56; 77]	66,53±15,52	0,774 (W)
ОДЭ	100 [66; 100]	100 [50; 100]	0,862 (W)
ЖЭ	58,29±14,53	60,26±12,78	0,441 (tp)
ВЗЦ	51,32±12,23	50 [48,8; 65]	0,059 (W)
ЗПП	50 [25; 56,3]	50 [50; 75]	0,006 (W)

#### Выводы

1. Отмечена эффективность программы интенсивного обучения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях поликлинического приема врача-эндокринолога.

2. Активное обучение и мотивация пациентов с определением факторов риска приводит к значительному снижению уровня гликированного гемоглобина, что потенциально уменьшает риск развития осложнений и может сократить непрямые расходы здравоохранения на ведение пациентов с сахарным диабетом.

3. Во время исследования достоверно снизился средний уровень систолического и диастолического артериального давления. Большинство пациентов в конце исследования имели целевые значения артериального давления менее 130/80 мм рт. ст., что свидетельствует об удовлетворительной приверженности гипотензивной терапии.

4. Улучшение контроля гликемии сопровождалось снижением ИМТ и ОТ, улучшением липидного спектра (снизилось содержание общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности).

5. В ходе исследования значительно сократилось количество пациентов с микроальбуминурией.

6. Улучшение показателей гликемического контроля и контроля артериального давления сопровождалось повышением показателей качества жизни (увеличение физической активности, снижение ощущения телесной боли, улучшение восприятия здоровья в целом).

7. Внедрение определения уровня гликированного гемоглобина в рутинную практику врача-эндокринолога может привести к значительному улучшению контроля сахарного диабета у пациентов, поскольку данный показатель является эффективным методом выявления пациентов с неудовлетворительным контролем сахарного диабета и играет важную роль в обучении и мотивации пациентов для поддержания контроля диабета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*.— Brussels, 2013.
2. Международная федерация диабета. *Глобальный план борьбы с диабетом 2011—2021 гг.*

3. Gaede P., Vedel P., Larsen N., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 348.— P. 383—393.
4. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A., et al. // *BMJ.*— 2000.— Vol. 321.— P. 405—412.
5. Menzin J., Langley-Hawthorne C., Friedman M., et al. // *Diabet. Care.*— 2001.— Vol. 24.— P. 51—55.
6. Gerstein H. C., Miller M. E. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 2545—2559.
7. Patel A., MacMahon S. // *Ibid.*— 2008.— Vol. 358.— P. 2560—2572.
8. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 129—139.
9. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B., et al. // *Diabet. Care.*— 2012.— Vol. 35.— P. 1364—1379.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // *Lancet.*— 1998.— Vol. 352.— P. 837—853.
11. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G., et al. // *Lancet.*— 1998.— Vol. 351.— P. 1755—1762.
12. James P. A., Oparil S., Carter B. L., et al. // *JAMA.*— 2014.— Vol. 311.— P. 507—520.
13. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2014* // *Diabet. Care.*— 2014.— Vol. 37 (Suppl. 1).— P. S14—S80.
14. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew E. Y., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363.— P. 233—244.
15. Turner R. C., Millins H., Neil H. A., et al. // *BMJ.*— 1998.— Vol. 316.— P. 823—828.
16. Hokanson J. E., Austin M. A. // *J. Cardiovasc. Risk.*— 1996.— Vol. 3.— P. 213—219.
17. Ryden L., Standl E., Bartnik M., et al. // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 88—136.
18. McFarlane S. I., Jacober S. J., Winer N., et al. // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 25.— P. 718—723.
19. Olivarius N. F., Beck-Nielsen H., Andreasen A. H., et al. // *BMJ.*— 2001.— Vol. 323.— P. 970—975.
20. Чазова И. Е., Беленков Ю. Н. // *Мед. новости.*— 2005.— № 8.— С. 43—50.
21. Resnick H. E., Foster G. L., Bardsley J., et al. // *Diabet. Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 531—537.
22. Manley S. E., Stratton I. M., Cull C. A., et al. // *Diabet. Med.*— 2000.— Vol. 17.— P. 518—523.
23. Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Иванишина Н. С. и др. // *Проблемы эндокринологии.*— 2005.— № 51.— С. 11—17.
24. Valmadrid C. T., Klein R., Moss S. E., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160.— P. 1093—1100.
25. Gerstein H. C., Mann J. F., Yi Q., et al. // *JAMA.*— 2001.— Vol. 286.— P. 421—426.
26. McHorney C. A., Ware J. E., Jr, Raczek A. E. // *Med. Care.*— 1993.— Vol. 31.— P. 247—263.
27. Wee H. L., Cheung Y. B., Li S. C., et al. // *Health Qual. Life Outcomes.*— 2005.— Vol. 3.— P. 2—6.

28. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., et al. // *JAMA.*— 2003.— Vol. 289.— P. 2560—2572.

Послупила 17.07.14.

### INFLUENCE OF INTENSIVE OUTPATIENT EDUCATION OF PERSONS WITH DIABETES ON QUALITY OF LIFE

Ye. G. Vainilovich, M. L. Lushchik, L. I. Danilova

**Objective.** To evaluate the effectiveness of an intensive individually tailored educational program for achieving target levels of diabetes control, blood pressure, blood lipids, and the quality of life in patients with diabetes mellitus 2 (DM 2) at polyclinic settings was the objective of the study.

**Materials and methods.** The study involved 38 patients with DM 2 (9 males and 29 females) lacking severe co-morbidity. The mean age was 57 [55.8; 60] yrs (range 40.1—68), mean diabetes duration 1.8 [0.9; 3.3] yrs (range 0.3—5.1). All patients were trained intensively during routine polyclinic visits to an endocrinologist (about 3 visits). The education effectiveness was estimated by the anthropometric, laboratory data and quality of life score (using the SF-36 HS questionnaire) before the study and in 4 months after the education had been completed.

**Results.** In 4 months the mean HbA1c level decreased from 8.5% to 7.2% ( $P < 0.0001$ ), 24% of patients achieved the target level of the variable (HbA1c  $< 6.5\%$ ), in 48% of patients the HbA1c level was  $< 7\%$  and in 82% of patients it was  $< 8\%$ . The BMI values reduced from  $32.09 \pm 4.68 \text{ kg/m}^2$  to  $31.35 \pm 4.74 \text{ kg/m}^2$  ( $P < 0.0001$ ) and the waist circumference reduced from  $97[91.8; 104]$  to  $93.5[90; 100]$  cm ( $P < 0.0001$ ) in 4 months after the education had been completed. By the end of monitoring 68% of participants achieved the target blood pressure levels  $< 130/80$  mm Hg whereas only 12% of participants demonstrated that level initially, the total cholesterol decreased significantly ( $5.67 \pm 0.84$  vs  $5.31 \pm 0.76$  mmol/l,  $P = 0.018$ ) and the cholesterol of low density lipoproteins reduced ( $3.67 \pm 0.71$  vs  $3.17 \pm 0.73$  mmol/l,  $P < 0.0001$ ). The patients demonstrated improvement in physical functioning ( $P = 0.032$ ), decrease in bodily pain ( $P = 0.023$ ), and better health than in the previous period ( $P = 0.006$ ).

**Conclusion.** The study demonstrated that the intensive individually tailored education of DM 2 patients at routine polyclinic visits allows improve glycemia and blood pressure control, the lipids profile, and the quality of life.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, education, diabetes control, quality of life.

#### Адрес для корреспонденции:

Вайнилович Елена Геннадьевна.

Белорусская медицинская академия

последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 1; сп. тел. (8-017) 292-78-99.

А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, С. С. КОРЫТЬКО,  
В. Г. КРАВЧУК, В. В. ЛАПА, Е. Р. КАЧЕРОВСКАЯ

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, 3-я ГKB, Минск

*Представлены современные аспекты диагностики сахарного диабета, клиническое значение и роль гликированного гемоглобина в оценке эффективности его лечения и диагностики. Описана эволюция подходов к методам определения гликированного гемоглобина, современные требования к методам его определения и аспекты использования этого показателя в клинической практике.*

**Ключевые слова:** гликированный гемоглобин, сахарный диабет, гликемия, диагностика, мониторингирование.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных социально значимых заболеваний в мире. Распространенность СД в различных странах составляет от 5 до 7% от общей популяции. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), 20 лет назад количество людей с диагнозом сахарного диабета в мире не превышало 30 млн. В настоящее время число пациентов с СД составляет 370 млн, и к 2025 г. прогнозируется увеличение данного показателя до 550 млн человек. Высокая медико-социальная значимость СД обусловлена, в первую очередь, его высокой распространенностью, ранней инвалидизацией и смертностью, связанной с развитием сосудистых осложнений. Одна из важнейших проблем современной медицины — поздняя диагностика СД 2-го типа (СД2), связанная с его длительным бессимптомным течением. Длительный период с момента манифестации до диагностики заболевания существенно повышает риск ранней инвалидизации и преждевременной смертности пациентов в связи с поздним началом лечения.

Согласно рекомендациям международных экспертов в области диабетологии, принятым в Республике Беларусь (Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013 «Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях»), в диагностике СД2 используется три равнозначных подхода (табл. 1):

- определение уровня гемоглобина A1c (HbA1c);
- определение гликемии натощак;
- определение случайной гликемии (или после еды).

В сомнительных случаях может проводиться пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Для диагностики СД и контроля эффективности его лечения рекомендовано определение уровня глюкозы в капиллярной крови. Современные возможности позволяют проводить измерение содержания глюкозы не только в клинической лаборатории учреждения здравоохранения, но и в домашних условиях с целью самоконтроля гликемии при помощи глюкометра. К сожалению, определение уровня глюкозы, даже при частом самоконтроле, показывает ее концентрацию в настоящий момент и не позволяет сделать выводы о состоянии углеводного обмена в промежутки времени между измерениями. Понимание этого факта уже в 70-х годах XX века привело к использованию в клинической практике определения гликированного гемоглобина для оценки компенсации углеводного обмена [3, 4].

В настоящее время HbA1c используется как общепринятый показатель оценки состояния и степени компенсации углеводного обмена, поскольку позволяет мониторировать уровень гликемии в широком временном диапазоне, а также оценить риск развития поздних осложнений СД. Срок жизни эритроцита составляет 2—3 мес, в течение этого периода происходит неферментативная реакция, в результате которой образуется прочное соединение молекулы глюкозы с глобином. Именно поэтому определение HbA1c позволяет оценить компенсацию СД за последние 2—3 мес. Реакция гликирования продолжается в течение всей жизни эритроцита и особенно интенсивно происходит в последние 30 сут его жизни. Вклад данного периода в итоговый показатель составляет до 50%, а предыдущих 30—60 сут — до 10%, что объясняет, почему уровень HbA1c может относительно быстро уменьшаться или увеличиваться при значительных изменениях показателей глюкозы в крови [5, 6]. Эту особенность необходимо учитывать в кли-

Таблица 1

### Критерии диагностики сахарного диабета [1, 2]

Критерий	Диагностический уровень для постановки диагноза СД	Комментарий
HbA1c	≥6,5%	Должен использоваться сертифицированный и стандартизированный метод с коэффициентом вариации менее 4%
Гликемия натощак	≥6,1 ммоль/л ≥7 ммоль/л	Капиллярная кровь. Плазма крови
Случайная гликемия	≥11,1 ммоль/л	Капиллярная кровь или плазма крови
ПТТГ: — гликемия натощак; — через 2 ч после нагрузки	≥6,1 ммоль/л ≥7 ммоль/л ≥11,1 ммоль/л	Тест проводится с 75,0 г глюкозы

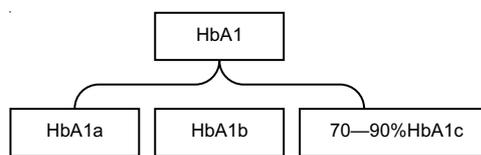
нической практике при оценке эффективности лечения СД.

Как говорилось ранее, впервые внедрение определения гликированного гемоглобина в клиническую практику и значимость его определения как маркера метаболического контроля СД была озвучена в 1970-х годах. Последующие годы характеризовались внедрением множества методов измерения уровня HbA1c, а также отсутствием калибровки, стандартизации и четкого понимания определяемого показателя [7]. Одновременно с осознанием клинической значимости впервые потребность в стандартизации гликированного гемоглобина была серьезно озвучена в 1993 г. в одной из первых публикаций результатов (ставшей уже классической в диабетологии) исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), что было обусловлено выявленными различиями в использованных лабораторных технологиях [8]. С 1993 г. по 2001 г. происходило развитие национальных программ по стандартизации HbA1c: национальная программа по стандартизации гликированного гемоглобина США (National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP)), основанная на методе определения, использованном в DCCT [9—11], национальная программа Японии [12] и Швеции [13, 14]. Основными недостатками национальных программ являлись отсутствие четкого понятия определяемого параметра, а также недостаточная точность используемых методов и разнородность единиц измерения. В качестве «референтных» для стандартизации использовались разные методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которые в рутинной практике обеспечивали высокую точность, но в большинстве случаев они были неспецифичны. Другими причинами недостатков национальных программ по стандартизации гликированного гемоглобина являлись особенности используемых хроматографических систем: размер хроматографической колонки, состав буфера и время вымывания. Так, например, разница между методом ВЭЖХ с использованием анализатора Bio-Rex 70, применявшимся в исследовании DCCT, на котором основана программа стандартизации NGSP, и методом ВЭЖХ, принятым для стандартизации в Швеции, составляла до 20%, однако, несмотря на это, оба метода измеряли уровень HbA1c [14].

Понимая научную и клиническую значимость HbA1c, в 2001 г. рабочая группа Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) дала четкое определение понятия гликированного гемоглобина, выделив чистые калибраторы и разработав 2 равнозначных референтных метода — ВЭЖХ-масс-спектрометрию с ионизацией электропылением и ВЭЖХ-капиллярный электрофорез [15].

Согласно современным представлениям, гликированный гемоглобин (HbA1) — это гемоглобин, в котором углеводный остаток конденсируется с N-концевым валином в бета-цепи молекулы HbA0. Установлено, что гликирование осуществляется через стадию образования альдимины (так называемые шиффовы основания между альдегидом углеводов и амино-

группой) — сравнительно нестойкого, «обратимого» соединения. Далее альдимин посредством химического преобразования (преобразование Амадори) превращается в относительно стойкое, «необратимое» соединение кетоамин. Образовавшийся кетоамин остается присоединенным к белку на весь период его жизни. Гликогемоглобин HbA1 разделяется на подгруппы в зависимости от присоединенного углевода (HbA1a, HbA1b, HbA1c). При этом клиническую значимость представляет только фракция HbA1c, которая содержит одну молекулу глюкозы, она составляет 70—90% от HbA1, остальное количество приходится на HbA1a (имеет форму 1 — с фруктозо-1,6-бисфосфатом и форму 2 — с глюкозо-6-фосфатом) и HbA1b (углеводный остаток, точно не идентифицирован) (рисунок) [16].



Состав фракции гемоглобина A1

Гемоглобин A1c принято представлять в виде соотношения фракции гемоглобина A1c и общего гемоглобина (Hb), выраженного в процентах:

$$\text{HbA1c, \%} = \frac{\text{HbA1c}}{\text{Общий Hb}}$$

Следующим шагом в решении вопроса по стандартизации и сертификации HbA1c стал саммит Американской диабетической ассоциации (ADA), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Международной федерации диабета (IDF) и IFCC, который состоялся в 2007 г. в Милане. В ходе дискуссии участники саммита ратифицировали следующие положения:

1. Результаты оценки HbA1c должны быть повсеместно стандартизированы, включая референтную систему и форму отчета по результатам исследования.
2. Референтная HbA1c система IFCC является единственной основой для реализации стандартизации измерений.
3. Результаты оценки HbA1c должны повсеместно приводиться в единицах IFCC (ммоль/моль) и также выражаться в единицах NGSP (%) с использованием уравнения перерасчета IFCC-NGSP.
4. Если продолжающееся в настоящее время «исследование среднего уровня глюкозы в плазме» будет соответствовать предшествующим критериям, значение HbA1c будет также истолковываться как средний уровень глюкозы [17].

Встречи рабочих групп ADA, EASD, IDF, IFCC в дальнейшем происходили ежегодно. Возникавшие в результате рекомендации касались вопросов, связанных с видом представления результатов определения уровня HbA1c в клинических лабораториях, доступности программ для перевода значений NGSP в IFCC и особенностей представления HbA1c в профес-

сиональных медицинских изданиях [18, 19]. Однако методы, стандартизированные NGSP, также могут использоваться в клинической практике. Это связано с тем, что метод определения уровня HbA1c, который применялся в наиболее известных и значимых исследованиях (DCCT и другом крупном британском исследовании СД — UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)), был стандартизирован в соответствии с требованиями NGSP [20]. Значения NGSP/IFCC имеют линейную зависимость и могут быть вычислены друг относительно друга с помощью формул:

$$IFCC = \frac{HbA1c(NGSP) - 2,15}{0,0915};$$

$$NGSP = 0,0915 \cdot HbA1c(IFCC) + 2,15.$$

В Республике Беларусь традиционно принято измерять уровень HbA1c в процентах в соответствии с NGSP.

Исследование «среднего уровня глюкозы» (ADAG-study) подтвердило предположение о том, что уровень HbA1c находится в прямой зависимости от «среднего уровня» глюкозы как при СД 1-го типа, так и СД 2-го типа [21]. Это подтвердили и другие исследования, проведенные позднее, что позволило интерпретировать HbA1c как индикатор «среднего» уровня глюкозы за последние 2—3 мес [22, 23].

В настоящее время клиническая значимость HbA1c оценивается не только как показатель, характеризующий качество компенсации и эффективность

лечения, но и маркер возможных осложнений СД. Длительное наблюдение за участниками исследований DCCT и UKPDS показало зависимость риска развития осложнений СД от величины HbA1c. Доказано, что снижение уровня HbA1c всего на 1% снижает риск развития всех осложнений СД в среднем на 21%, в том числе инфаркта миокарда — на 14%, инсультов — на 14%, микрососудистых осложнений — на 37%, смертность от СД — на 21% [20, 24].

Широкое повсеместное внедрение сертификации и стандартизации методов измерения содержания HbA1c позволило международному экспертному комитету, включающему представителей ADA, IDF и EASD, с 2009 г. рекомендовать определение уровня HbA1c в качестве теста для диагностики СД2. Диагноз СД 2-го типа подтверждается при 2-кратном превышении уровня HbA1c более 6,5% при использовании стандартизированного и сертифицированного метода исследования, согласно утвержденным ADA в 2010 г. стандартам [2].

В Республике Беларусь в 2013 г. [25] данный подход к диагностике СД2 был закреплен в клинических протоколах диагностики и лечения пациентов с эндокринной патологией, определение концентрации HbA1c необходимо проводить начиная с районного и до республиканского уровня оказания медицинской помощи (табл. 2).

Таким образом, целесообразность широкого внедрения в клиническую практику современных стандартизированных методов определения гемоглобина

Таблица 2

## Критерии диагностики СД 2-го типа, утвержденные в Республике Беларусь

Уровень оказания медицинской помощи	Объем оказания медицинской помощи					Исход заболевания
	диагностика			лечение		
	обязательная	кратность	дополнительная (по показаниям)	необходимое	средняя длительность	
ОУ	Самоконтроль уровня гликемии. Определение содержания гликированного гемоглобина с использованием методов с коэффициентом вариации менее 4%. Общий анализ крови. Общий анализ мочи. Определение содержания альбумина в суточной моче (микроальбуминурия)	Не менее 1 раза в сутки. 1 раз в 6 мес.   1 раз в год. 1 раз в год. 1 раз в год. Через 3 года после манифестации СД при отсутствии воспалительных изменений в общем анализе мочи	Определение содержания глюкозы, кетоновых тел, фруктозамина в крови. Биохимическое исследование крови: α-амилаза. Гормональное исследование крови: С-пептид. Суточное мониторирование уровня глюкозы системой CGMS. Электронейромиография. УЗИ органов брюшной полости. УЗИ сосудов нижних конечностей. Консультация врачей: психотерапевта, невролога, врача кабинета «Диабетическая стопа»	Обучение в «Школе диабета». Рациональное питание с подсчетом хлебных единиц для коррекции дозы инсулина перед едой. Адекватная физическая нагрузка. Отказ от курения. Базис-болюсный режим инсулинотерапии (0,7—1,6 МЕ/кг/сут п/к). Консультация на республиканском уровне. Госпитализация в специализированное эндокринологическое отделение стационара: — при выявлении заболевания для назначения инсулинотерапии; — для обучения в школе диабета; — по медицинским показаниям	Постоянно	Улучшение состояния. Компенсация (целевой уровень HbA1c менее 6,5—7,5% в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни при отсутствии тяжелых гипогликемий)

A1c обусловлена результатами клинических исследований, подтвердивших высокую информативность данного показателя в качестве интегрального критерия компенсации диабета, позволяющего своевременно оптимизировать сахароснижающую терапию. Кроме того, убедительно доказана возможность применения этого показателя в качестве точного и удобного для применения в клинической практике критерия диагностики СД 2-го типа.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика сахарного диабета 1-го типа // Всемирная Организация Здравоохранения [Электронный ресурс].— 2014.— Режим доступа: [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/ru/index1.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/ru/index1.html).— Дата доступа: 05.06.2014.
2. American Diabetes Association // *Diabet. Care.*— 2014.— Vol. 37 (Suppl. 1).— P. 14—80.
3. Koenig R. J., Peterson C. M., Kilo C., et al. // *Diabetes.*— 1976.— Vol. 25, № 3.— P. 230—232.
4. Gonen B. A., Rubinstein A. H., Rochman H., et al. // *Lancet.*— 1977.— Vol. 2, № 804.— P. 734—737.
5. Curt L., Jack D., Wiedmeyer H., et al. // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 27.— P. 275—278.
6. Calisti L., Tognetti S. // *Acta Biomed.*— 2005.— Vol. 76 (Suppl. 3).— P. 59—62.
7. Weykamp C. W., Penders T. J., Muskiet F. A., Slik W. // *Ann. Clin. Biochem.*— 1993.— Vol. 30.— P. 169—174.
8. DCCT // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
9. Goldstein D. E., Little R. R., England J. D., Wiedmeyer H. M. // *Methods in Diabetic Research* / Ed. W. L. Vlarke, S. I. Lamer.— NY, 1986.— Vol. 2.— P. 475—504.
10. Little R. R., Goldstein D. E. // *Anal. Chem.*— 1995.— Vol. 67.— P. 393R—397R.
11. Little R. R. // *Diabet. Care.*— 2000.— Vol. 23.— P. 265—266.
12. Hoshino T., Okahashi M., Arai H. // *J. Pharm. Biomed. Anal.*— 1997.— Vol. 15.— P. 1551—1562.
13. Jepperson J. O., Jerntop P., Sundkvist G., et al. // *Clin. Chem.*— 1986.— Vol. 32.— P. 1867—1872.
14. Hoelzel W., Weykamp C., Jeppsson J., et al. // *Clin. Chem.*— 2004.— Vol. 50.— P. 166—174.
15. Jeppsson J., Kobold U., Barr J., et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2002.— Vol. 40, № 1.— P. 78—89.
16. Бескровная Е. В., Мосур Е. Ю., Ямкова В. И. *Медицинская биохимия: Лабораторный практикум* // Под ред. Н. А. Семиколоновой.— Омск, 2005.
17. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation // *Diabetologia.*— 2007.— Vol. 50.— P. 2042—2043.
18. Hanas R., John G. // *Diabet. Med.*— 2010.— Vol. 27.— P. 737—738.
19. Hanas R., John G. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2013.— Vol. 51.— P. 1041—1042.
20. UK prospective diabetes study (UKPDS) group // *Lancet.*— 1998.— Vol. 352.— P. 837—853.
21. Leters-Westra E., Slingerland R. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2008.— Vol. 46, № 11.— P. 1617—1623.
22. Curt L., Jack D., Wiedmeyer H., et al. // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 27.— P. 275—278.
23. Nathan D., Schoenfeld D., Kuenen J., et al. // *Diabet. Care.*— 2008.— Vol. 31.— P. 1473—1478.
24. Association of glycaemia with macro vascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.*— 2000.— Vol. 321.— P. 405—412.
25. Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013.

Поступила 07.07.14.

### UP-TO-DATE APPROACHES TO STUDYING GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN IN CLINICAL PRACTICE

A. P. Shepelkevich, S. S. Korytko, V. G. Kravchuk, V. V. Lapa, E. R. Kacherovskaya

The current aspects of diabetes mellitus diagnosis, the clinical significance and the glycosylated hemoglobin role in assessing of the diabetes mellitus diagnosis and management efficiency are presented. The evolution of approaches to the glycosylated hemoglobin identification, the current requirements to the techniques of its determination, and the aspects of its use in clinical practice are described.

**Key words:** glycosylated hemoglobin, diabetes mellitus, glycemia, diagnosis, monitoring.

#### Адрес для корреспонденции:

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

### СОВРЕМЕННАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ: ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ

**Алимова И. Л.** Достижения и проблемы клинической практики детской диабетологии / И. Л. Алимова // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.*— 2013.— № 2.— С. 4—10.— Библиогр.: 9 назв.

**Аметов А. С.** Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения / А. С. Аметов.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.— 1031 с. (Шифр 593138).

**Аметов А. С.** Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения / А. С. Аметов // *Терапевт. архив.*— 2014.— Т. 86, № 1.— С. 4—9.

**Аметов А. С.** Возможности применения глимепирида для инициации сахароснижающей терапии. Результаты обсервационного исследования Амарил-МОНО / А. С. Аметов, Ф. Т. Абаева // *Сахарный диабет.*— 2013.— № 4.— С. 95—100.— Библиогр.: 12 назв.

**Барсуков И. А.** Самоконтроль при сахарном диабете — основа успешного управления заболеванием / И. А. Барсуков // *Мед. совет.*— 2014.— № 2.— С. 62—66.— Библиогр.: 17 назв.

**Бирюкова Е. В.** Центральный несахарный диабет: в чем секрет эффективного лечения? / Е. В. Бирюкова // *Фарматека.*— 2014.— № 5.— С. 40—46.— Библиогр.: 29 назв.

Н. В. КАРЛОВИЧ

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Белорусский государственный медицинский университет, Минский городской эндокринологический диспансер

С целью комплексной оценки состояния костной ткани обследованы 156 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих постоянную заместительную почечную терапию. Установлено, что уровни остеокальцина и  $\beta$ -Кросс-Лапс у пациентов, находящихся на диализе, в 7—10 раз превышают показатели в здоровой популяции вследствие как повышения метаболизма кости, так и замедления процесса дегградации и элиминации данных маркеров. При этом определение содержания остеокальцина не позволяет получить значимую дополнительную информацию о характере костных нарушений у данных пациентов, а выявление уровня  $\beta$ -Кросс-Лапс может быть использовано для оценки степени резорбции кости. У обследованных пациентов взаимосвязь широко распространенных нарушений фосфорно-кальциевого обмена с данными костной денситометрии не установлена, что не уменьшает значимость определения уровней кальция и фосфора при выявлении остеопении. Для адекватной оценки состояния кости у диализных пациентов необходимо комплексное обследование, включая остеоденситометрию, определение содержания паратгормона, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и в ряде случаев  $\beta$ -Кросс-Лапс.

**Ключевые слова:** вторичный гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, хроническая почечная недостаточность, диализ, остеопороз, биохимические маркеры костного метаболизма, остеоденситометрия.

Нарушения обмена кости широко распространены у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), ключевую роль в их формировании играет изменение функции паращитовидных желез. Спектр развивающейся костной патологии достаточно широк: фиброзный остеит и смешанная остеодистрофия, которые относятся к почечной остеодистрофии (ПОД) с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) и высоким метаболизмом кости; умеренный ВГПТ, относящийся к ПОД с нормальным обменом кости; адинамическая костная болезнь и остеопороз, при которых регистрируется низкий метаболизм кости [1—6]. В последнее время широко изучается минеральная плотность кости (МПК) у данной категории пациентов. Наибольшую сложность в понимании проблемы остеопороза у пациентов с тХБП представляет то, что любая из вышеперечис-

ленных форм ПОД может сопровождаться снижением МПК [7—10]. Золотым стандартом диагностики костных нарушений у пациентов, находящихся на диализе, является гистоморфометрия биоптата гребня подвздошной кости [1—7]. Инвазивность и относительная сложность выполнения данного исследования обуславливают необходимость определения других информативных критериев диагностики вариантов ПОД. Центральное место в диагностике костной патологии у пациентов, находящихся на диализе, на сегодня занимает определение уровней паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция (Ca), фосфора (P) и щелочной фосфатазы (ЩФ). В настоящее время не определена диагностическая значимость определения других биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с тХБП, в частности при уточнении формы ПОД при выявлении остеопенического синдрома.

Цель исследования — оценить значимость определения уровней биохимических маркеров костного метаболизма в диагностике остеопенического синдрома у пациентов с тХБП, получающих постоянную заместительную почечную терапию.

### Материал и методы

В исследование включили 156 пациентов (84 женщины, 72 мужчины) в возрасте 20—70 лет с тХБП, получающих различные виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ — 137 человек, перитонеальный диализ — 19). Сеансы гемодиализа проводили на аппаратах «искусственная почка» по стандартной методике не менее 12 ч в неделю. Перитонеальный диализ выполняли с использованием растворов CAPD-2, CAPD-4 или CAPD-3 объемом 2,0 л 4 раза в сутки. Продолжительность ЗПТ составляла от 2 мес до 13,8 года; признаки неадекватной диализотерапии отсутствовали.

Уровни ПТГ, остеокальцина (ОК),  $\beta$ -Кросс-Лапс ( $\beta$ -КЛ) определяли электрохемилюминесцентным методом с использованием коммерческих наборов фирмы «Roche Diagnostics GmbH» на автоматическом анализаторе «Modular», референсный интервал ПТГ 15—65 пг/мл. Референсные значения ОК и  $\beta$ -КЛ представлены в табл. 1. Содержание общего Ca, P, ЩФ определяли с использованием коммерческих наборов фирмы «Roche Diagnostics GmbH» на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi 911». Референсные интервалы нормы: Ca общий 2,15—2,55 ммоль/л; P 0,9—1,5 ммоль/л; ЩФ 40—120 ЕД/л.

Остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника (LS), проксимальных отделов бедренных костей (Ftot, Fn), дистальной части лучевой кости (R) выполняли на аппарате «LUNAR PRODIGY» методом

Таблица 1

### Границы нормы оцениваемых биохимических показателей

Показатель	Женщины		Мужчины		
	пременопауза	постменопауза	18—30 лет	30—50 лет	50—70 лет
ОК, пг/мл	11—43	15—46	24—70	14—42	14—46
$\beta$ -КЛ, пг/мл	0,162—0,436	0,330—0,782	0,158—0,442	0,104—0,504	0,164—0,264

двойной рентгеновской абсорбциометрии с оценкой абсолютного значения МПК (в г/см<sup>2</sup>) и расчетом Z- и T-критериев.

При статистической обработке данных использовали описательную статистику с изучением статистических параметров распределения признаков, методы сравнения средних величин, долей признаков, корреляционный анализ, множественную линейную регрессию. Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Средние уровни, стандартные отклонения и доверительные интервалы всех показателей у обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена широко распространены у пациентов, находящихся на диализе. Целевой уровень Са определен у 45 (28,9%) пациентов, гипокальциемия — у 8 (5,1%), гиперкальциемия — у 103 (66,0%). Содержание Р в сыворотке крови находилось в пределах целевых значений у 27 (17,3%) человек, гипофосфатемия отмечалась у 5 (3,2%), гиперфосфатемия — у 124 (79,5%) пациентов.

Считается, что для поддержания необходимого уровня обмена кости содержание паратгормона у пациентов, находящихся на диализе, должно составлять 150—300 пг/мл (нормальный уремический уровень ПТГ) [3, 4, 11]. У 16,0% обследованных уровень ПТГ находился в данных пределах, у 50,0% регистрировался ВГПТ и у 34,0% — относительный гипопаратиреоз.

Анализ результатов костной денситометрии показал, что распространенность сниженной МПК составила 49,4% в поясничном отделе позвоночника (17,3% — остеопороз, 32,1% — остеопения), 51,9% — в шейке бедра (12,8% — остеопороз, 39,1% — остеопения), 60,6% — в дистальной части лучевой кости (29,8% — остеопороз, 30,9% — остеопения).

Медиана уровня ЩФ у обследованных пациентов находилась в интервале референсных значений. ЩФ была в пределах нормы у 105 (67,3%) человек, более 120 ЕД/л — у 41 (26,3%) человека, менее 40 ЕД/л — у 10 (6,4%) пациентов.

Средние уровни ОК и β-КЛ у пациентов с диализом в 7—10 раз превышают референсные значения. Частота встречаемости различных уровней ОК и β-КЛ представлена на рис. 1, 2.

По нашим данным, только у 1,1% пациентов, находящихся на диализе, уровень ОК находился в границах нормы для здоровой популяции (11—46 пг/мл). У большинства пациентов уровень ОК был в пределах 100—400 пг/мл, при этом приблизительно с одинаковой частотой встречались уровни ОК 100—200,

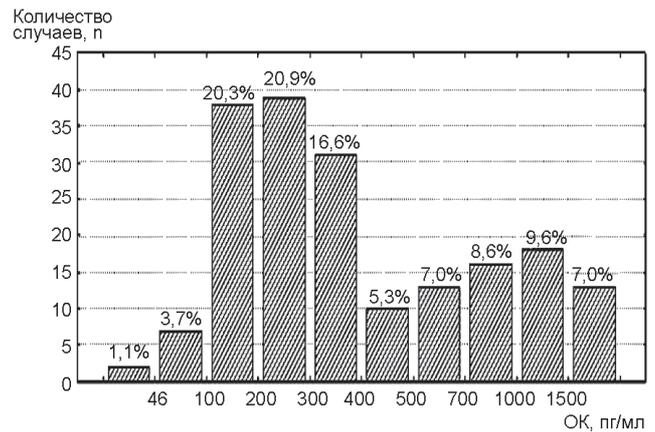


Рис. 1. Различные уровни ОК у пациентов, находящихся на диализе

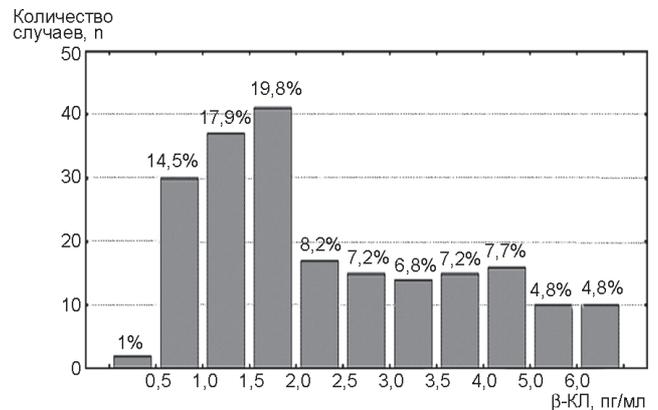


Рис. 2. Различные уровни β-КЛ у пациентов, находящихся на диализе

Таблица 2

### Клиническая характеристика обследованной группы пациентов

Показатель	M±SD	95% ДИ	Min—Max
Возраст, лет	47,2±11,3	45,5—49,1	22,9—70,8
Возраст начала ЗПТ, лет	43,1±11,9	41,2—45,0	17,7—70,0
Стаж диализа, лет	4,2±3,6	3,6—4,7	0,1—13,8
ПТГ, пг/мл	519,6±600,1	424,7—614,5	8,3—3016,0
ОК, пг/мл	668,5±736,6	572,0—805,0	39,5—4568,0
β-КЛ, пг/мл	3,8±7,2	2,64—4,90	0,39—70,1
ЩФ, ЕД/л	129,9±159,0	104,7—155,0	32,4—1060,7
Са, ммоль/л	2,52±0,29	2,47—2,57	1,87—3,56
Са <sup>++</sup> , ммоль/л	1,06±0,16	1,03—1,09	0,71—1,73
Р, ммоль/л	2,33±0,69	2,22—2,44	0,70—4,60
LS-МПК	1,09±0,21	1,06—1,12	0,55—1,56
F <sub>n</sub> -МПК	0,91±0,15	0,88—0,93	0,57—1,33
R-МПК	0,62±0,13	0,60—0,65	0,27—0,88

200—300 и 300—400 пг/мл. Аналогичная картина выявлена и при анализе частоты встречаемости различных уровней  $\beta$ -КЛ: нормальное его содержание отмечено в 1% случаев, у более чем 50% пациентов уровень  $\beta$ -КЛ составил 0,5—2,0 пг/мл.

Эти данные свидетельствуют как о повышенном метаболизме кости, имеющем место при тХБП, так и о замедлении процессов деградаци и элиминации ОК и  $\beta$ -КЛ в связи с нарушением функции почек. Известно, что уровень ОК в сыворотке крови обладает низкой стабильностью и сам ОК выделяется из организма через почки [1]. Уровень  $\beta$ -КЛ также зависит от гломерулярной фильтрации, хотя и в меньшей степени, чем уровень ОК.

Взаимосвязь МПК, Т- и Z-критериев и уровней ПТГ, определяемых биохимических маркеров и других показателей оценивали в ходе корреляционного анализа. Значимая взаимосвязь уровней Са, Р и показателей остеоденситометрии, а также биохимических маркеров костного метаболизма не выявлена. Это не уменьшает значимость определения уровней Са и Р при выявлении остеопении, поскольку при хронически высоких их уровнях можно заподозрить метастатическую кальцификацию, а значит, неадекватно завышенные показатели остеоденситометрии. Например, при интерпретации результатов костной денситометрии поясничного отдела позвоночника мы не можем исключить интерференцию эктопической кальцификации и склеротических изменений межпозвоночных дисков, что является причиной ложного увеличения МПК поясничного отдела позвоночника [12]. Оценка и мониторинг показателей фосфорно-кальциевого обмена имеют важное значение в процессе ле-

чения и при проведении профилактики ПОД, поскольку способствуют выбору и лимитируют использование ряда терапевтических методов, а также паратиреоидэктомии.

При корреляционном анализе зарегистрирована статистически значимая обратная зависимость уровней ПТГ, ЩФ и  $\beta$ -КЛ и денситометрических показателей во всех исследованных зонах с максимальными коэффициентами корреляции в дистальной части лучевой кости (табл. 3).

Результаты корреляционного анализа выявили статистически значимые прямые взаимосвязи всех маркеров костного метаболизма с уровнем ПТГ: для ЩФ  $r=0,60$ ,  $\beta$ -КЛ  $r=0,66$ , для ОК  $r=0,66$ . Также отмечена прямая корреляция данных маркеров между собой: с коэффициентом корреляции 0,48 между ЩФ и ОК;  $r=0,68$  между  $\beta$ -КЛ и ОК;  $r=0,64$  между ЩФ и  $\beta$ -КЛ.

Выполнили сравнительный анализ в подгруппах с нормальной и сниженной МПК в каждой из 3 исследованных зон, в ходе которого не выявлены статистически значимые различия в подгруппах по возрасту на момент обследования, возрасту начала ЗПТ, стажу диализа, а также показателям фосфорно-кальциевого обмена. Установлено, что пациенты со сниженной МПК вне зависимости от тестируемой области скелета имели достоверно более высокое содержание ПТГ и  $\beta$ -КЛ (табл. 4).

Выявленные статистически значимые взаимосвязи уровня  $\beta$ -КЛ и показателей остеоденситометрии свидетельствуют, что данный маркер может быть использован для определения степени резорбции кости.

В литературе имеются немногочисленные данные о результатах оценки данного маркера костного ме-

Таблица 3

## Результаты анализа корреляции МПК, Т- и Z-критериев и биохимических показателей

Показатель	Поясничный отдел позвоночника			Шейка бедра			Дистальная часть лучевой кости		
	МПК	T-критерий	Z-критерий	МПК	T-критерий	Z-критерий	МПК	T-критерий	Z-критерий
ПТГ, пг/мл	-0,25	-0,24	-0,31	-0,26	-0,24	-0,35	-0,32	-0,31	-0,33
ЩФ, ЕД/мл	-0,22	-0,22	-0,23	-0,35	-0,35	-0,39	-0,45	-0,47	-0,47
ОК, пг/мл	-0,16	ns	-0,20	ns	ns	-0,21	-0,35	-0,37	-0,42
$\beta$ -КЛ, пг/мл	-0,35	-0,35	-0,40	-0,26	-0,23	-0,30	-0,43	-0,45	-0,49

Таблица 4

## Сравнительный анализ подгрупп с нормальным и сниженным уровнями МПК

Показатель	Нормальный уровень МПК	Сниженный уровень МПК	P
Поясничный отдел позвоночника			
ПТГ, пг/мл	245,6 [92,6; 668,3]	329,1 [139,8; 929,4]	0,058
ОК, пг/мл	330,9 [218,2; 744,2]	355,0 [276,5; 976,7]	0,327
$\beta$ -КЛ, пг/мл	1,72 [1,15; 3,44]	2,91 [1,82; 4,49]	0,0009
ЩФ, ЕД/л	75,7 [58,1; 105,6]	91,5 [63,4; 152,0]	0,066
Шейка бедра			
ПТГ, пг/мл	240,2 [96,7; 520,2]	329,1 [125,8; 1008,0]	0,020
ОК, пг/мл	339,8 [219,8; 770,5]	341,0 [258,6; 1021,0]	0,489
$\beta$ -КЛ, пг/мл	1,95 [1,17; 3,39]	2,56 [1,54; 4,49]	0,023
ЩФ, ЕД/л	70,6 [54,6; 92,1]	98,0 [71,1; 160,2]	0,00007
Дистальная часть лучевой кости			
ПТГ, пг/мл	235,7 [103,2; 358,4]	453,9 [147,9; 938,1]	0,002
ОК, пг/мл	310,0 [199,0; 421,0]	564,8 [297,9; 1166,0]	0,0004
$\beta$ -КЛ, пг/мл	1,84 [1,13; 2,81]	3,77 [1,95; 4,65]	0,00001
ЩФ, ЕД/л	65,8 [52,5; 91,2]	95,5 [75,4; 159,9]	0,00009

таболизма у пациентов с терминальной стадией ХБП. Так, не установлена значимая корреляция уровня  $\beta$ -КЛ в сыворотке крови и различных параметров гистоморфометрии кости, сделан вывод, что  $\beta$ -КЛ не является чувствительным маркером метаболизма кости у пациентов с уреимией [1]. В то же время S. Mazzaferro и соавт. выявили, что содержание  $\beta$ -КЛ коррелирует с уровнями ЩФ, костной ЩФ, ПТГ и некоторыми гистоморфометрическими показателями метаболизма кости, что позволило рекомендовать данный маркер для оценки метаболизма кости при ПОД [13]. Поскольку уровни данных показателей значительно превышают референсные значения в общей популяции, необходимо уточнить референсный интервал для пациентов, получающих постоянную ЗПТ. В проведенном исследовании у 25 пациентов отмечался нормальный уреимический уровень ПТГ (150—300 пг/мл). В данной подгруппе содержание  $\beta$ -КЛ регистрировалось в пределах от 0,61 до 4,36 пг/мл, средний уровень составил  $1,96 \pm 0,97$  пг/мл, медиана — 1,82 [1,19; 2,15]. При этом 80% значений (10—90 перцентили) находилось в пределах 1,0—3,85 пг/мл. Таким образом, при выявлении содержания  $\beta$ -КЛ в диапазоне 1,0—3,85 пг/мл с высокой долей вероятности можно предполагать умеренное увеличение костного метаболизма в пределах целевых уровней для пациентов, находящихся на диализе. При содержании  $\beta$ -КЛ менее 1,0 пг/мл обмен кости можно считать относительно сниженным, более 3,85 пг/мл — следует думать о чрезмерном повышении обмена кости, в частности ее резорбции. Трактовку данного показателя, несомненно, необходимо осуществлять в контексте с другими данными, характеризующими костную ткань: показателями остеоденситометрии, фосфорно-кальциевого обмена, ЩФ. При безусловных данных, свидетельствующих о ВГПТ и фиброзном остеоите, оценка  $\beta$ -КЛ нецелесообразна, поскольку не даст новой информации. Вместе с тем при умеренном ВГПТ и остеопеническом синдроме определение  $\beta$ -КЛ позволит заподозрить ПОД с низким метаболизмом кости.

Определение ЩФ имеет принципиальное значение, поскольку при содержании менее 40—50 Ед/л высока вероятность остеомаляции, а уровень более 120 Ед/л, как показали D. L. Regidor и соавт. [14], ассоциируется со значимым увеличением смертности пациентов, находящихся на диализе. При оценке состояния кости определение уровня ЩФ особенно важное значение имеет при уровне ПТГ 100—500 пг/мл, поскольку в этом диапазоне сложно определить неинвазивными методиками форму ПОД, а уровень ЩФ, также как и уровень  $\beta$ -КЛ, может указать на форму ПОД. При оценке содержания общей ЩФ необходимо учитывать патологию других органов (печень, кишечник), которые также являются местом ее образования. Значительно более специфичным маркером костеобразования является костный изоэнзим ЩФ, вырабатываемый только в костной ткани.

Таким образом, трактовка результатов остеоденситометрии у пациентов, получающих постоянную

ЗПТ, неоднозначна, поскольку все формы ПОД могут сопровождаться снижением МПК [15].

Выявление остеопенического синдрома, который, несомненно, свидетельствует о патологии костной ткани, требует уточнения в первую очередь скорости метаболизма костной ткани. С этой целью необходимо оценить уровень ПТГ и ЩФ, в ряде случаев —  $\beta$ -КЛ. При интерпретации результатов определения  $\beta$ -КЛ следует учитывать, что его уровень при тХБП в среднем в 7—10 раз превышает границы нормы, что диктует применение специфического для данной категории пациентов относительного референсного диапазона. Данный диапазон составляет 1,0—3,85 пг/мл.

Согласно нашим данным, определение уровня ОК не позволяет получить значимую дополнительную информацию о характере костных нарушений у пациентов, находящихся на диализе, поскольку содержание в крови этого маркера в большей степени отражает его деградацию и элиминацию в ходе ЗПТ, чем процессы обмена кости.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена широко распространены у пациентов с тХБП, наиболее частым является гиперфосфатемия. Это свидетельствует о неадекватной коррекции нарушений минерального обмена, что является нерешенной проблемой нефрологии не только в нашей стране, но практически во всем мире. Несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи уровней Са и Р в крови с показателями костной денситометрии, поддержание уровня фосфорно-кальциевого обмена в пределах целевых значений очень важно, поскольку это влияет на уровень метаболизма кости.

Таким образом, только комплексная оценка состояния кости позволит объективно оценить ее состояние и выбрать эффективный и безопасный способ коррекции выявленных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferreira M. A. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2000.— Vol. 15 (Suppl. 5).— P. 8—14.
2. Cannata-Andia J. B. // *Ibid.*— P. 511—516.
3. Moe S. M., Drueke T., Cunningham J., et al. // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 69.— P. 1945—1953.
4. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines // [Электронный ресурс].— [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm).
5. Spasovski G. B. // *Int. J. Artif. Organs.*— 2004.— Vol. 27, № 11.— P. 918—923.
6. Trueba D., Sawaya B. P., Mawad H., Malluche H. H. // *Semin. Dial.*— 2003.— Vol. 16, № 4.— P. 341—345.
7. Barreto F. C., Barreto D. V., Moyses R. M., et al. // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 69, № 10.— P. 1852—1857.
8. Hodsmann A. B. // *Perit. Dial. Int.*— 2001.— Vol. 21 (Suppl. 3).— P. 247—255.
9. Stehman-Breen C. // *Semin. Nephrol.*— 2004.— Vol. 24, № 1.— P. 78—81.
10. Weisinger J. R., Bellorin-Font E. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2003.— Vol. 12, № 4.— P. 381—386.
11. Horl W. H. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2004.— Vol. 19 (Suppl. 5).— P. 2—8.
12. Lacativa P. G., de Mendonca L. M., de Mattos Patricio Filho P. J., et al. // *J. Clin. Densitom.*— 2005.— Vol. 8, № 3.— P. 352—361.

13. Mazzaferro S., Pasquali M., Ballanti P., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1994.— Vol. 9.— P. 511—516.

14. Regidor D. L., Kovesdy C. P., Mehrotra R., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— Vol. 19, № 11.— P. 2193—2203.

15. Zayour D., Daouk M., Medawar W., et al. // *Transplant. Proc.*— 2004.— Vol. 36, № 5.— P. 1297—1301.

Поступила 24.06.14.

#### **INTEGRATED ASSESSMENT OF BONE TISSUE CONDITION IN PATIENT WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**N. V. Karlovich**

*For an integrated assessment of the bone tissue condition in patient with end-stage chronic kidney disease 156 patients on continuous dialysis were examined. The osteocalcin and  $\beta$ -Cross-Laps levels were determined to be 7—10 times higher in the dialysis patients than in the healthy population due to an accelerated bone turnover and a decreased degradation and elimination of those markers. At the same time the osteocalcin level determination did not allow obtain valuable additional*

*information about the bone disorders pattern in dialysis patients and the  $\beta$ -Cross-Laps level measurement could be used for assessing the bone resorption degree. No relation was found between highly prevalent disturbances of the calcium and phosphorus metabolism in such patients and the bone densitometry data. Nevertheless, this finding does not depreciate the importance of the calcium and phosphorus levels measurement for osteopenia diagnosis. To assess the bone tissue condition in dialysis patients adequately a complex investigation, including bone densitometry, measurement of the PTH, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and in some cases,  $\beta$ -Cross-Laps levels is required.*

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, chronic kidney disease, dialysis, osteoporosis, biochemical markers of bone metabolism, bone densitometry.

#### **Адрес для корреспонденции:**

Карлович Наталья Викторовна.

Минский городской эндокринологический диспансер.

220029, г. Минск, ул. Киселева, 7; сл. тел. (8-017) 284-74-15.

### **СОВРЕМЕННАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ: ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ**

**Бондарь И. А.** Генетические основы сахарного диабета 2-го типа / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Сахарный диабет.— 2013.— № 4.— С. 11—16.— Библиогр.: 27 назв.

**Виллхауэр Э.** Лекарственный препарат для лечения сахарного диабета: из науки в реальную клиническую практику / Э. Виллхауэр // Справочник врача общей практики.— 2013.— № 8.— С. 41—44.— Библиогр.: 10 назв.

**Виллхауэр Э.** Создать эффективный и безопасный препарат для терапии сахарного диабета — это тот вызов, который меня интригует / Э. Виллхауэр // Справочник врача общей практики.— 2013.— № 8.— С. 36—40.

**Галстян Г. Р.** Современные возможности управления СД типа 2 / Г. Р. Галстян, М. В. Шестакова // *Consilium medicum.*— 2012.— № 12.— С. 15—21.

**Глинкина И. В.** Своевременное начало инсулинотерапии при СД типа 2: патогенетическое и клиническое обоснование / И. В. Глинкина // *Consilium medicum.*— 2012.— № 12.— С. 10—15.

**Гиляревский С. Р.** Статины и сахарный диабет: проблема, миф или реальность? / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмидт // *Consilium medicum.*— 2013.— № 10.— С. 80—85.— Библиогр.: 39 назв.

**Демидова Т. Ю.** Выбор пероральных сахароснижающих средств: современный взгляд на проблему / Т. Ю. Демидова // Пробл. эндокринологии.— 2012.— Т. 58, № 6.— С. 53—59.— Библиогр.: 32 назв.

**Калн Р. Й.** Стволовые клетки и генная терапия для лечения сахарного диабета / Р. Й. Калн // Клинич. и эксперим. терапия.— 2013.— № 1.— С. 97—99.— Библиогр.: 5 назв.

**Кононенко И. В.** Сахарный диабет: от понимания этиологии к выбору лечения / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова // Фарматека.— 2014.— № 5.— С. 86—93.— Библиогр.: 28 назв.

**Кудинов В. И.** Преимущества перевода больных сахарным диабетом 2-го типа с человеческих инсулинов на инсулиновые аналоги / В. И. Кудинов // Пробл. эндокринологии.— 2013.— Т. 59, № 6.— С. 77—79.— Библиогр.: 4 назв.

**Кураева Т. Л.** Современная инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков аналогами инсулина детемир и аспарт. Проблемы и пути их решения / Т. Л. Кураева // Пробл. эндокринологии.— 2013.— Т. 59, № 6.— С. 80—86.— Библиогр.: 23 назв.

**Латышев О. Ю.** Современный взгляд на проблему самоконтроля при сахарном диабете / О. Ю. Латышев // *РЕМЕДУУМ.*— 2013.— № 10.— С. 34—35.

**Левит Ш.** Алгоритм лечения сахарного диабета 2-го типа в свете «гравитационной концепции» / Ш. Левит, Л. К. Дзеранова, Ю. И. Филиппов // Ожирение и метаболизм.— 2013.— № 3.— С. 50—57.— Библиогр.: 12 назв.

**Левит Ш.** Сахарный диабет 2-го типа: время изменить концепцию / Ш. Левит, Ю. И. Филиппов, А. С. Горелышев // Сахарный диабет.— 2013.— № 1.— С. 91—102.— Библиогр.: 39 назв.

О. Н. ВАСИЛЬКОВА, Т. В. МОХОРТ, О. П. ГРОШЕВА,  
Н. А. ФИЛИПЦОВА, М. В. ЖМАЙЛИК

## УРОВЕНЬ НЕЙТРОФИЛЬНОГО ЛИПОКАЛИНА В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Оценить, действительно ли нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) в моче является маркером снижения функции почек у лиц с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

**Материал и методы.** Обследованы 156 пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Контрольную группу составили 48 практически здоровых человек. Для расчета скорости клубочковой фильтрации использована формула СКД-EPI. Уровень NGAL в моче определяли на иммуноанализаторе «Abbott Architect i1000».

**Результаты.** Содержание NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек достоверно выше, чем у обследованных из группы контроля. Достоверно низкая скорость клубочковой фильтрации отмечалась у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

**Заключение.** Определение содержания NGAL можно рассматривать в качестве полезного и неинвазивного метода для диагностики диабетической нефропатии и оценки степени повреждения ренальных функций.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая болезнь почек, NGAL.

Сахарный диабет (СД) является главной причиной развития хронической болезни почек (ХБП) [1]. Повреждение почек часто необратимо на стадии макроальбуминурии [2], тем не менее патологические нарушения отмечаются у пациентов еще до начала микроальбуминурии [3]. Прогрессирование ренальных нарушений можно остановить при условии своевременной диагностики, что имеет решающее значение для лечения диабетической нефропатии (ДН) [4, 5].

Доказано, что микроальбуминурия является ранним клиническим маркером ДН и ассоциируется с его прогрессированием в терминальную стадию ХБП и риском развития сердечно-сосудистых катастроф [6, 7]. Несмотря на широкое использование альбуминурии как лучшего клинического маркера поражения почек у больных СД, ряд исследований показали, что значительное повреждение почек может появиться еще до стадии микроальбуминурии [8, 9]. Кроме того, исследование и оценка микроальбуминурии сопряжены с рядом сложностей, поскольку на экскрецию альбумина оказывают влияние различные факторы (пи-

тание, физическая активность, прием лекарственных препаратов и др.).

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL) — белок из суперсемейства липокалинов, небольшая белковая молекула массой 25 kD, синтезируемая в разных органах и клетках, в том числе в проксимальных канальцах почек — очень чувствительный и ранний маркер почечного повреждения. Концентрация NGAL в моче у пациентов с СД 1-го и 2-го типов более чем в 1,5 раза выше, чем у здоровых людей [10, 11]. Установлено, что экскреция NGAL возрастает параллельно с увеличением уровня альбуминурии от нормоальбуминурии до микроальбуминурии и далее от стадии микроальбуминурии к макроальбуминурии [12]. NGAL также достоверно коррелирует с такими важными показателями функционального состояния почек, как содержание креатинина и альбумина в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [13]. Все эти факторы позволяют предположить, что NGAL может иметь уникальную прогностическую ценность в диагностике ДН.

Цель исследования — оценить, действительно ли выявление NGAL в моче является маркером снижения функции почек у лиц с СД и ХБП.

### Материал и методы

Исследование проводили на базе эндокринологического отделения РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (Гомель), в котором приняли участие 156 пациентов с СД 1-го и 2-го типов. Критериями включения было наличие ХБП 3—5 стадии по классификации K/DOQI [14]. Стаж диабета у обследованных пациентов составил  $12,82 \pm 9,15$  года. Контрольную группу составили 48 практически здоровых человек.

Степень выраженности поражения почек оценивали по данным анамнеза, показателям АД, липидограммы (холестерин, триглицериды), мочевины (ммоль/л), креатинина в крови (мкмоль/л), СКФ, наличию протеинурии (г/сут). Забор крови проводили из вены, исследовали первую утреннюю порцию мочи. Применяли биохимический анализатор «Architect c8000» («Abbott», США).

Для расчета СКФ использовали формулу СКД-EPI, поскольку она по сравнению с другими формулами (Кокрофта—Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, в том числе и при сохранной функции почек [15].

Уровень NGAL в моче определяли на иммуноанализаторе «Abbott Architect i1000» с помощью реагентов «Architect NGAL» («Abbott Laboratories», США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерного статистического пакета программ SPSS STATISTICA 17.0. Данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения. При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также для

оценки переменных в случае малых выборок использовали непараметрический критерий U-теста Манна—Уитни. За уровень статистической значимости принимали  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице.

Корреляционный анализ между СКФ и уровнем NGAL в моче у пациентов с СД и ХБП представлен на рис. 1. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и СКФ ( $r = -0,305$ ,  $P < 0,05$ ).

Корреляционный анализ между протеинурией, уровнем NGAL в моче и СКФ представлен на рис. 2. Связь между данными показателями была следующей: суточная протеинурия и уровень NGAL —  $r = 0,398$ ,  $P = 0,013$ , суточная протеинурия и СКФ —  $r = -0,211$ ,  $P = 0,011$ .

При анализе содержания NGAL в моче у лиц без СД достоверные связи с возрастом не выявлены ( $r = -0,281$ ,  $P = 0,291$ ) и СКФ ( $r = 0,307$ ,  $P = 0,265$ ).

Результаты многих клинических исследований позволяют рассматривать NGAL в качестве раннего, специфического и чувствительного маркера острой

почечной недостаточности [16, 17]. Для ХБП данный липокалин также может служить независимым предиктором прогрессирования заболевания, хорошо отражающим степень тяжести почечной патологии [18, 19]. Так, в одном исследовании определяли уровень NGAL у 56 пациентов с СД 2-го типа, разделенных на 3 группы (нормоальбуминурия, микроальбуминурия и макроальбуминурия). У всех пациентов содержание NGAL в моче и сыворотке было увеличено и положительно связано с тяжестью ренальной патологии. Интересно, что повышенные (по сравнению с контролем) уровни NGAL отмечались и у пациентов с СД, не имевших ранние признаки нарушения функции клубочков (нормоальбуминурия). Концентрация NGAL в моче и сыворотке крови увеличивалась параллельно с тяжестью патологии и достигала максимального значения у больных с манифестируемой диабетической нефропатией.

D. Volignano и соавт. выявили у пациентов с ХБП достоверную отрицательную связь с СКФ содержания NGAL как в сыворотке крови, так и в моче,

### Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Пол, жен./муж.	74/82	28/20
Возраст, лет	53,62±15,44	49,21±9,31
Суточная протеинурия, г/сут	0,15±0,43	—
NGAL в моче, мг/дл	69,82±63,20*	2,69±1,74
Креатинин в крови, мкмоль/л	77,35±31,65*	59,33±4,89
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,31±22,71*	100,43±17,09

\*Достоверность показателей по сравнению с таковыми в группе контроля ( $P < 0,05$ ).

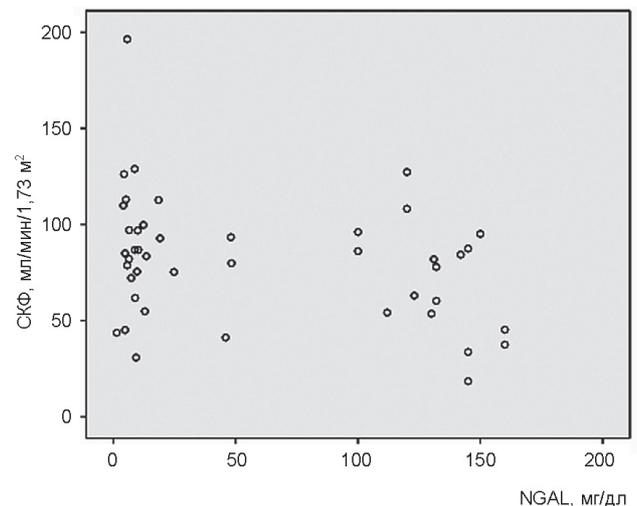
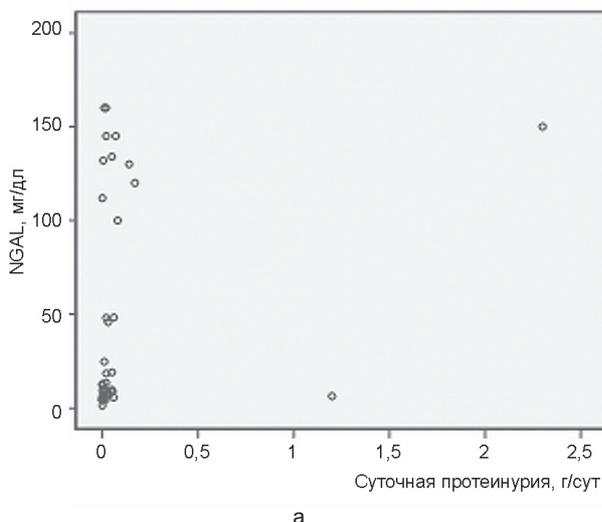
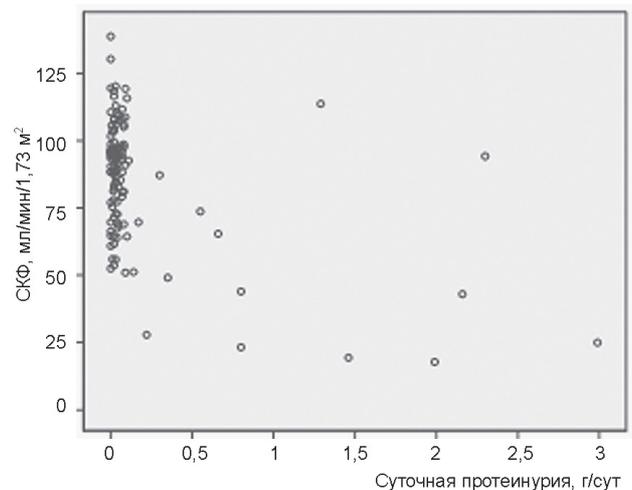


Рис. 1. Корреляционный анализ между СКФ и уровнем NGAL в моче у пациентов с СД и ХБП



а



б

Рис. 2. Корреляционный анализ между протеинурией, уровнем NGAL (а) в моче и СКФ (б) у пациентов с СД и ХБП

и предположили, что NGAL в моче и сыворотке является предиктором прогрессирования ХБП независимо от возраста и СКФ [20]. В последнее время многие работы показали противоречивые результаты, касающиеся корреляции между повышенным содержанием маркеров тубулярного повреждения, в том числе и NGAL, и прогрессированием заболевания у пациентов с СД. В исследовании W. J. Fu и соавт., включавшем 101 пациента с СД 2-го типа, проводилось сравнение маркеров тубулярного повреждения с СКФ и отношением альбумин/креатинин [21]. Была выявлена положительная корреляция уровня NGAL в моче с отношением альбумин/креатинин и отрицательная связь с СКФ [22]. В других исследованиях сообщалось, что маркеры тубулярного повреждения не являются прогностическими по отношению к снижению СКФ у пациентов с СД. Так, S. E. Nielsen и соавт. сообщили об отсутствии достоверной корреляционной связи между этими биомаркерами и СКФ у больных СД [23].

Результаты проведенного исследования показали, что уровень NGAL в моче достоверно выше у пациентов с СД и ХБП по сравнению с лицами из группы контроля. Полученные данные согласуются с предыдущими сообщениями о том, что у пациентов с ХБП отмечаются повышенные уровни NGAL как в моче, так и в сыворотке крови [20, 24]. Наблюдаемая нами отрицательная корреляция между уровнем NGAL в моче и СКФ у пациентов с СД и ХБП была также ранее описана [25].

При анализе ассоциации уровня NGAL и суточной протеинурии выявлена достоверная положительная корреляция между этими показателями у лиц с СД и ХБП, что согласуется с имеющимися данными [26].

Проанализирована связь между СКФ и суточной протеинурией и установлена достоверная корреляция с количеством экскреции белка с мочой. На рис. 1 показано, что СКФ у пациентов с СД и ХБП значительно ниже, чем у здоровых людей, и эта разница выше, чем в случае с NGAL. Таким образом, проведенное исследование не показало, что скорость снижения функции почек у больных СД и ХБП более тесно связана со степенью тубулоинтерстициального поражения, чем с тяжестью клубочкового повреждения. Хотя в ряде исследований и предполагают, что креатинин и СКФ, основанная на креатинине, показывают низкую точность для оценки функции почек, СКФ по-прежнему считается надежным маркером для оценки фильтрационной способности почек [27, 28].

Следует отметить ряд ограничений в нашем исследовании. Во-первых, это малое число выборки. Кроме того, патогенез ДН является сложным и многофакторным, стаж диабета у пациентов разнообразен, гемодинамические изменения, происходящие в клубочках, приводят к клубочковой гиперфильтрации и повреждению эндотелия сосудов, с которыми связаны как СКФ, так и NGAL [29]. Мы не учитывали прием лекарственных препаратов. В исследование были

включены только лица с СД и ХБП. Содержание NGAL в моче и креатинина в сыворотке крови измеряли только 1 раз, и нельзя исключить изменчивость данных показателей у каждого пациента. Тем не менее полученные данные были аналогичны результатам предыдущих исследований, которые продемонстрировали сильную корреляцию между СКФ и уровнем NGAL в моче, а также отсутствие зависимости содержания липокалина в моче от возраста и пола.

Таким образом, концентрация NGAL в моче является достоверным маркером почечной функции у больных СД и ХБП. Однако, несмотря на хорошую корреляционную связь с СКФ, суточной протеинурией, СКФ по-прежнему остается рутинным лабораторным тестом для пациентов с СД. Будущие исследования с включением большего количества пациентов необходимы для того, чтобы уточнить эффективность определения уровня NGAL в моче для диагностики ренальных нарушений у пациентов с СД и ранней диагностики начинающейся нефропатии.

## Выводы

1. Уровень NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек достоверно выше, чем у лиц из контрольной группы.
2. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и скоростью клубочковой фильтрации и положительная — с суточной протеинурией у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.
3. Определение содержания NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rossing P. // *Curr. Diab. Rep.*— 2006.— Vol. 6.— P. 479—483.
2. Neilsen S. E., Schjoedt K. J., Rossing P. // *Diabet. Med.*— 2010.— Vol. 27.— P. 1144—1150.
3. Fioretto P., Steffes M. W., Brown D. M., Mauer S. M. // *Am. J. Kidney Dis.*— 1992.— Vol. 20.— P. 549—558.
4. Nickolas T. L., Barasch J., Devarajan P. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2008.— Vol. 17.— P. 127—132.
5. Dronavalli S., Duka I., Bakris G. L. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 4.— P. 444—452.
6. De Zeeuw D., Ramjit D., Zhang Z., Ribeiro A. B., et al. // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 69.— P. 1675—1682.
7. Ruggenenti P., Remuzzi G. // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 70.— P. 1214—1222.
8. Klausen K., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., et al. // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. 32—35.
9. Adler A. I., Stevens R. J., Manley S. E., et al. // *Kidney Int.*— 2003.— Vol. 63.— P. 225—232.
10. Bataille A., Abbas S., Semoun O., et al. // *Transplantation.*— 2011.— Vol. 92.— P. 1024—1030.
11. Adler S. // *Kidney Int.*— 2004.— Vol. 66.— P. 2095—2106.
12. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., et al. // *Kidney Blood Press. Res.*— 2009.— Vol. 32.— P. 91—98.
13. Kamijo A., Kimura K., Sugaya T., et al. // *J. Lab. Clin. Med.*— 2004.— Vol. 143.— P. 23—30.
14. Menon V., Wang X., Green T., et al. // *Am. J. Kidney Dis.*— 2003.— Vol. 42.— P. 44—52.

15. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150.— P. 604—612.
16. Mishra J., Ma Q., Prada A., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2003.— Vol. 14.— P. 2534—2543.
17. Mishra J., Mori K., Ma Q., et al. // *Am. J. Nephrol.*— 2004.— Vol. 24.— P. 307—315.
18. Wagener G., Jan M., Kim M., et al. // *Anesthesiology.*— 2006.— Vol. 105.— P. 485—491.
19. Dent C. L., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., et al. // *Crit. Care.*— 2007.— Vol. 11.— P. 127.
20. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2009.— Vol. 4.— P. 337—344.
21. Fu W. J., Xiong S. L., Fang Y. G., et al. // *Endocrine.*— 2012.— Vol. 41.— P. 82—88.
22. Fu W. J., Li B. L., Wang S. B., et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.*— 2012.— Vol. 95.— P. 105—109.
23. Nielsen S. E., Andersen S., Zdunek D., et al. // *Kidney Int.*— 2011.— Vol. 79.— P. 1113—1118.
24. Bolognani D., Coppolino G., Campo S., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2008.— Vol. 23.— P. 414—416.
25. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., et al. // *Kidney Blood Press. Res.*— 2008.— Vol. 31.— P. 255—258.
26. Bolognani D., Coppolino G., Lacquaniti A., et al. // *Kidney Blood Press. Res.*— 2008.— Vol. 31.— P. 274—279.
27. Lawson N., Lang T., Broughton A., et al. // *Ann. Clin. Biochem.*— 2002.— Vol. 39.— P. 599—602.
28. Perrone R. D., Madias N. E., Levey A. S. // *Clin. Chem.*— 1992.— Vol. 38.— P. 1933—1953.
29. Bank N. // *Kidney Int.*— 1991.— Vol. 40.— P. 792—807.

Поступила 24.06.14.

#### LEVEL OF URINE NEUTROPHILOUS LIPOCALIN IN DIABETIC PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC KIDNEY DISEASE

O. N. Vasilkova, T. V. Mokhort, O. P. Grosheva,  
N. A. Filiptsova, M. V. Zhmailik

**Objective.** The objective of the study was to determine whether the urine neutrophilous gelatinase associated lipocalin (NGAL) was a marker of the renal function reduction in diabetic patients suffering from chronic kidney disease.

**Materials and methods.** One hundred and fifty six patients with diabetes mellitus 1 and 2 were examined. The control group was formed of 48 practically healthy persons. The CKD-EPI formula was used for the glomerular filtration rate calculation. The urine NGAL level was determined using an Abbott Architect i1000 immunoanalyzer.

**Results.** The urine NGAL levels in diabetic patients suffering from chronic kidney disease were reliably higher than in the control group. The glomerular filtration rates were reliably lower in diabetic patients suffering from chronic kidney disease.

**Conclusion.** The NGAL values determination can become a useful non-invasive method for the diabetic nephropathy diagnosis and the renal function impairment severity evaluation.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, NGAL.

#### Адрес для корреспонденции:

Василькова Ольга Николаевна.  
Гомельский государственный медицинский университет.  
246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сп. тел. (8-0232) 74-41-21.

### СОВРЕМЕННАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ: ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ

**Мисникова И.** Актуальные вопросы профилактики сахарного диабета 2-го типа / И. Мисникова, А. Дремель // *Врач.*— 2014.— № 3.— С. 83—84.— Библиогр.: 4 назв.

**Молигвослова Н. А.** Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему / Н. А. Молигвослова, Г. Р. Галстян // *Сахарный диабет.*— 2013.— № 1.— С. 57—62.— Библиогр.: 58 назв.

**Мохорт Т. В.** Профилактика микроангиопатий при сахарном диабете: чем дополнить интенсивный контроль гликемии? / Т. В. Мохорт // *Лечеб. дело.*— 2013.— № 5.— С. 69—75.— Библиогр.: 36 назв.

**Мохорт Т. В.** Сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия: возможности комбинированной терапии с позиций ангиопротекции / Т. В. Мохорт // *Лечеб. дело.*— 2013.— № 6.— С. 9—14.— Библиогр.: 32 назв.

**Мухамеджанов Э. К.** Сахарный диабет 2-го типа: новые стороны патогенеза заболевания / Э. К. Мухамеджанов, О. В. Есырев // *Сахарный диабет.*— 2013.— № 4.— С. 49—51.— Библиогр.: 19 назв.

**Навменова Я. Л.** Взаимосвязь депрессии и сахарного диабета / Я. Л. Навменова, Т. В. Мохорт // *Лечеб. дело.*— 2014.— № 1.— С. 50—53.

Особенности оказания диабетологической помощи в Республике Беларусь на современном этапе / А. П. Шепелькевич [и др.] // *ARS MEDICA.*— 2013.— № 9.— С. 7—11.— Библиогр.: 11 назв.

**Павлова М. Г.** Эффективность и безопасность добавления базального инсулина к таблетированным сахароснижающим препаратам у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Результаты наблюдательной программы SOLOS / М. Г. Павлова, И. В. Глинкина // *Пробл. эндокринологии.*— 2013.— Т. 59, № 4.— С. 65—68.— Библиогр.: 15 назв.

**Пашкова Е. Ю.** Новые терапевтические возможности в лечении сахарного диабета 2-го типа: добавление к лираглутиду инсулина детемир / Е. Ю. Пашкова // *Пробл. эндокринологии.*— 2013.— Т. 59, № 4.— С. 50—55.— Библиогр.: 25 назв.

**Петрик Г. Г.** Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз / Г. Г. Петрик, С. А. Павлицук, Е. Д. Космачев // *Рос. кардиол. журн.*— 2014.— № 3.— С. 114—118.— Библиогр.: 34 назв.

А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ, Е. А. ХОЛОВОДА,  
И. К. БИЛОДИД, А. В. СОСЕДКОВА

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Белорусский государственный  
медицинский университет

*Представлен обзор методов неврологического обследования пациентов с сахарным диабетом. Освещены данные о разработке и методике применения в клинической практике прибора «Vibratip» для оценки порога вибрационной чувствительности у пациентов с сахарным диабетом. Приведен сравнительный анализ данных применения в клинической практике камертона, монофиламента 10,0 и «Вибратипа» с целью ранней диагностики и профилактики дистальной полиневропатии. Проанализированы результаты клинических исследований, подтверждающих преимущества «Вибратипа» в оценке порога вибрационной чувствительности для ранней диагностики дистальной полиневропатии.*

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, вибрационная чувствительность, градуированный камертон, монофиламент 10,0, «Вибратип».

Диабетическая полиневропатия (ДП), или дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия (ДСПН), — одно из наиболее тяжелых и распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД). Полиневропатия — клиническое состояние, обусловленное дистрофически-дегенеративными изменениями строения и соответствующими нарушениями функции периферических соматических (чувствительных и двигательных) и вегетативных нейронов, возникающими на фоне различных соматических заболеваний, чаще при СД. Согласно Международному руководству по амбулаторному ведению диабетической периферической невропатии, диабетическая периферическая невропатия (ДПН) — это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферического нерва у пациентов с СД после исключения других причин. Распространенность ДПН составляет от 200 до 371 случая на 100 000 населения. В большом популяционном исследовании, проведенном в Италии, полиневропатия была выявлена у 77% пациентов с диабетом [1]; в клинике Мэйо (США) получены аналогичные результаты — 78% [2]. Интерес к ДП в последнее время значительно вырос в связи с ростом распространенности этого осложнения, а также с тяжестью и выраженностью его клинических проявлений.

По мнению Р. J. Oates, основными факторами риска развития невропатии у пациентов с СД 1-го типа являются уровень гипергликемии, длительность заболевания, возраст пациента. При СД 2-го типа важное значение имеют такие факторы, как артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела или ожирение и курение. По данным многоцентровых кон-

ролируемых исследований DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), частота выявления ДПН составляет 1—2% при впервые выявленном СД 1-го типа и 14—20% — при впервые выявленном СД 2-го типа. Учитывая широкий спектр изменений в нервных волокнах, происходящих при СД, предложен ряд классификаций синдромов поражения периферической нервной системы.

Одной из наиболее часто используемых в клинической практике является классификация, предложенная Р. К. Thomas и модифицированная А. J. M. Boulton и R. S. Beaser:

Генерализованные симметричные полиневропатии: острая сенсомоторная; хроническая сенсорная, сенсомоторная: мелких волокон, крупных волокон; автономная; медикаментозно-обусловленная.

Фокальные и мультифокальные невропатии: кра-ниальная; туловищная мононевропатия; фокальные тоннельные невропатии конечностей; проксимальная моторная невропатия (амиотрофия); сочетающаяся с хронической воспалительной демиелинизирующей невропатией (ХВДП).

По итогам 19-й ежегодной конференции Группы по изучению диабетической невропатии Европейской Ассоциации по изучению диабета (NEURODIAB) и VIII Международного симпозиума по диабетической невропатии (Торонто, октябрь 2009), группа экспертов с S. Tesfaye и соавт. разработали классификацию ДП [13].

**Типичная ДПН** — это хроническая симметричная сенсомоторная полиневропатия (length-dependent polyneuropathy). Она развивается на фоне хронической гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска. Изменения микроциркуляторного русла типичны и универсальны как для развития диабетической ретинопатии и нефропатии, так и для диабетической полиневропатии. При этом прослеживается четкая связь в течении и совместном развитии этих микрососудистых осложнений. Основным фактором риска следует считать длительность хронической гипергликемии. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения типичной ДСПН или даже к ее улучшению. Автономная дисфункция и невропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания.

Критерии диагностики типичной дистальной полиневропатии:

1) возможная ДСПН. Наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы (онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голенях) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов);

2) вероятная ДСПН. Наличие симптомов и признаков невропатии — 2 признака и более: симптомы невропатии, снижение дистальной чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов;

3) подтвержденная ДСПН. Наличие нарушений проводимости и симптомов и/или признаков невропатии (как описано выше). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления атипичной ДПН;

4) субклиническая ДСПН. Симптомы и признаков невропатии нет, но имеются отклонения при электромиографии (ЭМГ).

Критерии 1, 2 и 3 рекомендовано использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а критерии 3 и 4 — для клинических исследований.

**Атипичная ДПН.** Для данного варианта характерно так называемое интеркуррентное течение, развитие и манифестация возможны в любой момент СД. Симптоматика может возникнуть остро, подостро или носить хронический характер как с монофазным вариантом течения, так и с волнообразным. Также характерно наличие болевой симптоматики и автономной дисфункции. В основе атипичной картины ДПН лежит невропатия тонких сенсорных волокон.

Диагноз атипичной ДПН с поражением тонких сенсорных волокон может быть установлен на основании нижеперечисленных критериев:

— диагноз возможен: присутствие типичной дистальной невропатической симптоматики и/или клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон;

— диагноз вероятен: присутствие типичной дистальной невропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон и нормальная проводимость по *n. suralis*;

— диагноз подтвержден: присутствие типичной дистальной невропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон, нормальная проводимость по *n. suralis* и положительные результаты биопсии кожи голени (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах.

Согласно рекомендациям экспертов АДА (2009), проведение скрининга ДН желательно у всех пациентов с СД 1-го типа через 5 лет после выявления заболевания и с СД 2-го типа при постановке диагноза, затем — ежегодно.

На конгрессе, прошедшем в Сан-Антонио в 1992 г., Американской академией неврологии рекомендовано 5 этапов диагностики ДН:

— оценка жалоб, анамнестических данных, клинических проявлений;

— неврологический осмотр;

— проведение и оценка тестов для определения чувствительности нижних конечностей (QST);

— оценка скорости проведения нервного импульса по данным электромиографии;

— проведение и оценка функциональных тестов для диагностики автономной невропатии (QAFT).

Уровни доказательности оценки диабетической ДН согласно рекомендациям AANEM (American association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine):

— комбинация множественных симптомов и признаков невропатии с электродиагностическими данными дает максимально вероятный диагноз (используется в клинических испытаниях);

— средний уровень доказательности имеет место при сочетании множества признаков и симптомов, в случае когда электродиагностические методы диагностики недоступны;

— наименьшая степень доказательности невропатии имеет место, когда признаки и симптомы невропатии расходятся с данными электромиографии. Научные клинические исследования в области ДН в обязательном порядке включают все перечисленные этапы диагностики ДН [3].

**Количественная оценка** имеющихся расстройств проводится на основании неврологического обследования пациента и включает определение различных видов чувствительности (болевой, тактильной, вибрационной, температурной, проприоцептивной) и сухожильных рефлексов с целью ранней и своевременной диагностики ДПН.

1. Оценка температурной чувствительности проводится с помощью специального прибора — термического наконечника (Tip-Therm), разность между теплым и холодными концами прибора равна 10°. Прибор прикладывается поочередно теплым и холодным концами к различным участкам кожи стоп и голени, начиная с дистальных отделов, отмечается характер (чувствует или не чувствует температурную разницу) и уровень поражения (тыльные поверхности большого пальца и стопы, внутренняя лодыжка, внутренняя поверхность голени, колена).

2. Оценка порога болевой чувствительности проводится с помощью тупой иглы, которой прикасаются ко внутренней поверхности ноги от кончика большого пальца до колена, уточняют уровень, с которого пациент начинает ощущать боль.

3. Оценка тактильной чувствительности осуществляется при помощи:

— волокон хлопковой ваты (легкое касание) — ими проводят по внутренней поверхности ноги от кончика большого пальца до колена, отмечают, с какого уровня пациент начинает ощущать прикосновения;

— 10-граммового монофиламента, обладающего особыми упруго-эластическими свойствами, позволяющими ему осуществить давление на 1 см<sup>2</sup> поверхности кожи с силой в 10 г — прикасаются монофиламентом к тыльным поверхностям пальцев нижних конечностей и стоп, области внутренних лодыжек и голени, коленям, определяют уровень, на котором нарушена тактильная чувствительность.

4. Оценка порога вибрационной чувствительности проводится при помощи градуированного неврологического камертона с частотой колебаний 128 Гц. Камертон градуирован в баллах от 8 до 2, что соответствует снижению частоты колебаний от 128 до 64 Гц. Исследование проводится в 2 точках: на костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги большого пальца и внутренней лодыжке. Вибрационная чувствительность считается не нарушен-

ной, если значение шкалы камертона, при котором пациент перестает ощущать вибрацию, соответствует 7 УЕ и более; сниженной умеренно — при значениях от 5 до 6 УЕ; сниженной значительно — менее 4 УЕ. Уменьшение порога вибрационной чувствительности многие исследователи оценивают как наиболее неблагоприятный прогностический признак.

Для анализа состояния **моторного отдела нервной системы** определяют ахилловы и коленные рефлексы с помощью неврологического молоточка. Сравнение полученных значений с нормативными показателями позволяет качественно оценить состояние различных видов чувствительности на субклинических стадиях ДН [4].

В настоящее время предложено несколько шкал объективной оценки нарушений периферической иннервации: NIS (Neuropathy Impairment Score), NISLL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs — шкала невропатических нарушений нижних конечностей) и НДС. В Европе и США наиболее распространенной является шкала NIS (шкала невропатических нарушений), которая позволяет оценить состояние краниальных нервов, мышц лица и шеи, дыхательной мускулатуры, моторной и чувствительной сфер верхних и нижних конечностей. Модификацией шкалы для оценки функции только нижних конечностей является NISLL.

**Расчет шкалы NISLL.** Шкала включает оценку мышечной силы (сгибание и разгибание бедра, коленного сустава, голеностопного сустава, пальцев стопы справа и слева), рефлексов (ахиллов, коленный), тактильной, болевой, вибрационной чувствительности и мышечно-суставного чувства. Мышечная сила оценивается следующим образом: 0 — норма, 1 — снижение на 25%, 2 — снижение на 50%, 3 — снижение на 75% (3,25 — движение с развитием уси-

лия, 3,5 — движение без развития усилия, 3,75 — сокращения мышц без движения), 4 — паралич.

Оценка рефлексов: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие. Для пациентов 50 лет и старше снижение ахиллова рефлекса оценивается как 0, отсутствие ахиллова рефлекса — 1 балл.

Градация чувствительности: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.

Далее высчитывается общая сумма. Значение по шкале NISLL более 2 означает возможность клинико-инструментального подтверждения диагноза сенсомоторной нейропатии.

**Расчет НДС.** В Республике Беларусь наиболее актуален счет НДС (нейропатический дисфункциональный счет), разработанный М. J. Young в 1986 г. и рекомендованный исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета. Суммарный балл состоит из средних значений каждого вида чувствительности и суммы значений каждого из 4 рефлексов (табл. 1).

НДС от 0 до 4 баллов свидетельствует об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков периферической сенсомоторной невропатии; от 5 до 13 баллов — умеренно выраженной невропатии, 14 баллов или более — о периферической полиневропатии, позволяющей отнести пациента к группе риска развития синдрома диабетической стопы.

Применение указанных методов является технически простым, потому данная методика широко применяется в исследовательских целях для ранней диагностики ДН.

В конце 2000-х годов для оценки порога вибрационной чувствительности с целью ранней диагностики периферической невропатии профессор нейроэндокринологии А. Levy в Университете Бристоля (Великобритания) и консультант в университетских клиниках

Таблица 1

## Оценка сенсорно-моторной чувствительности

Исследование рефлексов						
Рефлекс	Правая конечность, балл		Левая конечность, балл		Сумма баллов по 4 рефлексам	
Коленный					☑	
Ахиллов						
Критерии оценки рефлексов: Норма — 0 баллов, снижены — 1 балл, отсутствуют — 2 балла						
Исследование чувствительности					Среднее число баллов по обеим конечностям	
Тактильная					☑	
Болевая					☑	
Температурная					☑	
Критерии оценки — уровень распространения поражения: норма — 0 баллов, нарушена до основания пальцев стопы — 1 балл, до середины стопы — 2 балла, до лодыжек — 3 балла, до середины голени — 4 балла, до колена — 5 баллов						
Вибрационная ПВЧ на I пальце, УЕ					Среднее число баллов по обеим конечностям ☑	
Алгоритм оценки вибрационной чувствительности, исследованной с помощью камертона, балл НДС						
ПВЧ на I пальце, УЕ	более 7		6—5		0—4	
Балл НДС	0		1		2 3 4 5	
Заключение: значение НДС (сумма результатов в рамках) ☑						
0—4 балла	Норма					
5—13 баллов	Умеренная невропатия					
14—25 баллов	Выраженная невропатия: группа риска язвенно-некротического поражения и остеоартропатии					

Бристоль NHS Trust Foundation разработал «Vibratip» («Вибратип») — устройство, представляющее собой постоянный источник мягкой вибрации для проведения оценки вибрационной чувствительности нижних конечностей у пациентов с СД.

Вибратип разрабатывался с целью преодоления сложностей, возникающих при использовании камертона, при прикладывании которого к коже пациент ощущает холод, и для создания определенной частоты вибрации исследователю необходимо прилагать определенные усилия (вследствие их размера). Все это ухудшает специфичность теста оценки вибрационной чувствительности. Кроме того, в настоящее время не разработаны принципы стерилизации и дезинфекции камертонов, что увеличивает риск инфицирования кожи пациента с СД. К основным преимуществам использования «Вибратипа» относятся: простота использования для диагностики ДПН; снижение частоты язвенных поражений стоп у пациентов с СД, а соответственно и снижение стоимости лечения язвенных поражений стоп за счет раннего выявления ДН; сокращение числа пациентов с терминальными стадиями синдрома диабетической стопы.

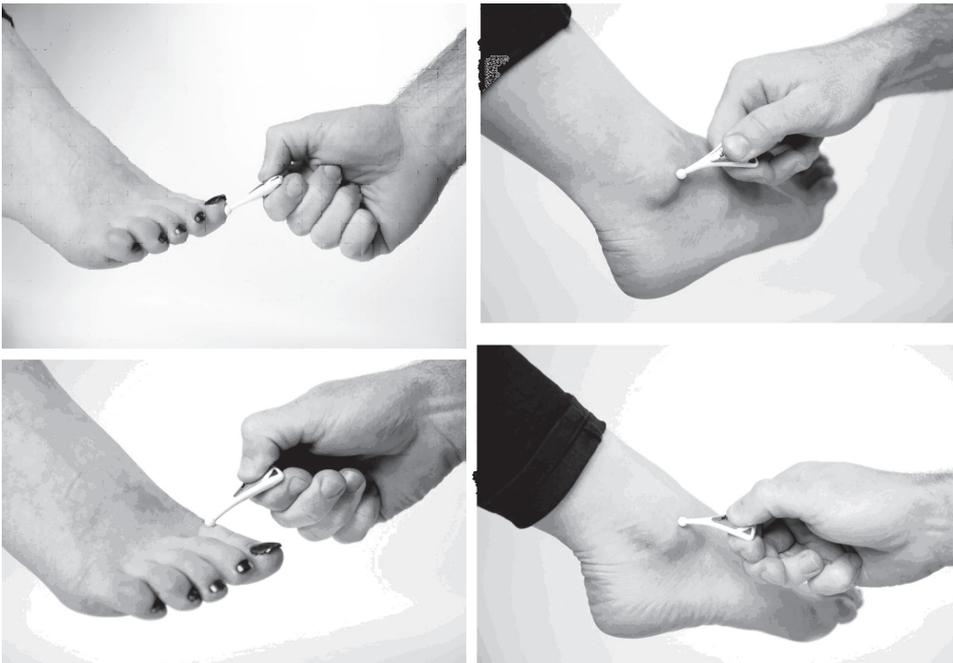
Методика применения «Вибратипа» отличается простотой и экономией времени в ходе осмотра пациента. С целью оценки вибрационной чувствительности устройство берут большим и указательным пальцами правой руки с фиксацией большого пальца на металлической поверхности серебристого цвета. Затем прибор закругленным концом (шаровая головка) прикладывается к неповрежденной коже стопы под любым углом на тех участках, где необходимо исследовать чувствительность. Слегка касаясь кожи пациента закругленным концом дважды в течение примерно 1 с, необходимо произнести вслух: «штрих

один» и «штрих два», одновременно активируя устройство при первом или повторном прикосновении плотным сжатием между большим и указательным пальцами. Затем пациента просят указать, в каком случае он чувствовал вибрацию. Особенностью применения «Вибратипа» является высокая специфичность в случае активации устройства и одновременном произношении слов «штрих один» и «штрих два», поскольку минимальный шум, создаваемый от вибрации устройства, «маскируется», что исключает вероятность ложноположительных результатов теста (рисунок).

Небольшой размер устройства позволяет всегда носить его с собой. Срок службы «Вибратипа» составляет 35 мин непрерывной вибрации при нажатой кнопке. С точки зрения клинического применения, если оценка вибрационной чувствительности занимает от 10 до 20 с, то срок службы устройства составит несколько месяцев. Каждый раз перед использованием закругленный конец устройства необходимо протирать тампоном, смоченным спиртовым раствором. Нельзя допускать контакт устройства с поврежденной кожей, с поверхностью слизистых оболочек и глаз.

На базе Бристольского университета проведена клиническая оценка медицинского устройства «Вибратип». Обследовано 100 пациентов с СД 1-го и 2-го типа с использованием 3 медицинских устройств: «Вибратипа», монофиламента 10,0 и градуированного камертона для ранней диагностики ДПН. Обследование проводилось в течение 5 нед. Каждому пациенту осуществляли последовательную диагностику ДПН с использованием 3 указанных устройств. В каждом случае тестировали 5 разных участков правой и левой стопы. На одном участке каждый из выше-

названных приборов применялся дважды. В одном из двух случаев устройства применялись без вибрации («затухающий» камертон, «Вибратип» без активации и монофиламент 10,0). На каждого пациента заполнялась анкета с подробным изложением результатов каждого из проведенных тестов по каждому из 3 приборов (положительный или отрицательный результат). Совпадение между параметрами оценки 3 приборами (критерий достоверности) высчитывали с помощью статистики Каппа и теста Me Neumar. Диагноз ДПН выставлялся пациентам на основании метода диагностики, показавшего наиболее значимые результаты по шкале оценки вибрационной чувствительности. Сравнение «Вибратипа» и моно-



Методика применения «Вибратипа»

## Сравнительная характеристика «Вибратипа» и градуированного камертона

Показатель	«Вибратип»	Градуированный камертон
Чувствительность, %	92 (80,8—97,8)	40 (26,4—54,8)
Специфичность, %	94 (83,4—98,7)	100 (92,9—100)
ППЗ, %	94	100
ОПЗ, %	92	63
ДК	15,3	∞

филамента 10,0 показало, что значение коэффициента Каппа составило 0,879.

По результатам проведенного исследования, среди 100 пациентов ДПН выявлена у 51 всеми 3 приборами, у 43 — ДПН не выявлена, 4 пациента указали на наличие ощущения вибрации (при этом монофиламент не использовался), у 2 пациентов использовался монофиламент 10,0, но они не указали на наличие каких-либо ощущений. В случае применения не вибрирующего камертона также были пациенты, которые указали на субъективное ощущение вибрации. При использовании «Вибратипа» таких пациентов не было. При сравнении данного устройства и камертона коэффициент Каппа составил 1, что отражает полное совпадение параметров оценки вибрационной чувствительности двумя приборами [5].

В другом исследовании, включавшем 100 пациентов с СД (у 50 подтвержден диагноз ДПН), использовали нейротензиометр для оценки диагностической точности «Вибратипа». Нейротензиометр является золотым стандартом для определения вибрационной чувствительности в диагностике ДПН. Он представляет собой стационарное устройство, обеспечивающее постоянный источник вибрации, однако для его использования необходимо наличие электросети. Все пациенты были разделены на 2 группы: с подтвержденным диагнозом ДПН(+) и неподтвержденным диагнозом ДПН(-), исходя из результатов исследования нейротензиометром (группа контроля). Затем пациентов обследовали с использованием камертона и «Вибратипа». Рассчитывали следующие показатели: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность и доверительный коэффициент (ДК). Результаты использования «Вибратипа» и градуированного камертона у пациентов с периферической невропатией представлены в табл. 2.

У пациентов с ДПН(+) выявлена значительная разница в чувствительности при применении «Вибратипа» и градуированного камертона. В то же время не выявлены значительные различия в специфичности (-) ( $P < 0,25$ ) у пациентов с ДПН. Это исследование подтверждает диагностическую точность «Вибратипа» по сравнению с градуированным камертоном в диагностике ДПН [6].

Таким образом, комплексный подход к ранней диагностике ДПН позволяет своевременно выявить наличие данного осложнения СД и предупредить развитие терминальных стадий синдрома диабетической стопы, ассоциированных с высоким риском ампутаций. Внедрение «Вибратипа» в клиническую практику позволит существенно упростить методику раннего

выявления ДПН. Использование указанного устройства целесообразно в качестве одного из этапов скрининга ДПН или в дополнение к методам неврологического обследования пациента на этапе ранней диагностики ДПН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Savettier G. // *Neurology*.— 1993.— Vol. 43.— P. 1115—1120.
2. Dyck P. // *Neurology*.— 1993.— Vol. 43.— P. 817—824.
3. Dyck P. J. // *Textbook of Diabetic Neuropathy* / Ed. F. A. Gries, N. E. Cameron, P. A. Low, D. Ziegler.— Stuttgart, 2003.— P. 170—175.
4. Шепелькевич А. П., Холодова Е. А., Билодид И. К. *Ранняя диагностика синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом*.— Минск, 2010.
5. Levy A. *Evaluation of Vibratip: a Simple and Safe Alternative to the Tuning Fork*.— Bristol, 2009.
6. Nizar H., Munro N., Nightingale P., Feher M. D. // *Br. J. Diabet. Vascular Dis.*— 2014.— Vol. 14.— P. 26—29.
7. Levy A. // *Br. J. Diabet. Vascular Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 284—286.
8. Bracwell N., Game F., Jeffcoate W., Scammel B. E. // *Diabet. Med.*— 2012.— Vol. 29.— P. 1553—1555.
9. Bowling F. L., Abbott C. A., Harris W. E., et al. // *Ibid.*— P. 1550—1552.
10. Boulton A. J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. // *Lancet*.— 2005.— Vol. 12.— P. 1719—1724.
11. Bansal V., Kalita V., Misra U. K. // *Postgrad. Med. J.*— 2008.— Vol. 82.— P. 95—100.
12. Данилова Л. И., Ярошевич Н. Я. *Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии*.— Минск, 2009.
13. Tesfaye S. // *Diabet. Care*.— 2010.— Vol. 33.— P. 2285—2293.

Поступила 07.07.14.

## EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF DISTAL POLYNEUROPATHY IN DIABETIC PATIENTS

A. P. Shepelkevich, E. A. Kholodova, I. K. Bilodid, A. V. Sosedkova

An overview of methods for neurological examination of diabetic patients is presented. The data on development and application of the Vibratip device in clinical practice for assessing the vibration sensitivity threshold in diabetic patients is covered. The data of the tuning fork, monofilament 10.0 and Vibratip clinical use for an early diagnosis and prevention of distal polyneuropathy is analyzed comparatively. The clinical studies results confirming the Vibratip benefits in assessing the vibration sensitivity threshold for the purpose of the distal polyneuropathy earlier diagnosis have been analyzed.

**Key words:** diabetic polyneuropathy, vibration sensitivity, tuning fork, monofilament 10.0, Vibratip.

## Адрес для корреспонденции:

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

И. П. ДОРОШКЕВИЧ, Т. В. МОХОРТ, Л. П. КОВШИК,  
С. В. ТИШКОВСКИЙ, Л. В. НИКОНОВА, В. Т. ЛЫЩИК,  
В. Ч. БОГДАНОВИЧ

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ СНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Гродненский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет, Гродненская областная клиническая больница, Гродненский областной эндокринологический диспансер

**Цель исследования.** Оценка вариабельности сердечного ритма (BCP) во время фаз ночного сна у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

**Материал и методы.** Обследован 41 пациент с СД1 (подгруппу 1а составили 14 человек с уровнем HbA1c 7% и менее; 1б — 27 человек с HbA1c более 7%) и 14 практически здоровых лиц (контрольная группа). Исследование включало анкетирование, оценку HbA1c, полисомно-графический мониторинг с подсчетом вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС).

**Результаты.** У пациентов основной группы зафиксировано уменьшение продолжительности REM-фазы сна на 12,22%, увеличение ЧСС в стадиях сна S3/S4 на 10,30 по сравнению с лицами из контрольной группы, а также уменьшение BCP в структуре общего времени сна и BCP в REM-фазу сна, что достоверно ниже, чем в контроле. В подгруппе 1б отмечена связь между BCP в REM-фазу и BCP в фазы сна S1/S2, числом BCP в общем времени сна; в подгруппе 1а выявлена зависимость HbA1c и BCP в фазы сна S1/S2 и числом BCP в общем времени сна.

**Заключение.** СД1 характеризуется увеличением средней ЧСС во время ночного сна и уменьшением числа BCP в течение общего времени сна, BCP в REM-фазу сна. Компенсация СД 1-го типа характеризуется уменьшением числа BCP в общем времени сна и уменьшением ЧСС в REM-фазу, S1/S2, S3/S4; декомпенсация СД1 — уменьшением продолжительности фаз сна S2, S3, S4, а также взаимным увеличением BCP в различные фазы сна. Увеличение длительности СД1 сопровождается уменьшением частоты BCP в общей продолжительности сна.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, вариабельность сердечного ритма, фазы сна.

В современном научном мире все больше внимания уделяется изучению сна — особого генетически детерминированного состояния, характеризующегося закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий. Доказано влияние качества, структуры и продолжительности сна, роли цикла «бодрствование — сон» на качество жизни, настроение, метаболические процессы организма, механизмы терморегуляции, секрецию гормонов, регуляцию гомеостаза глюкозы [1].

Огромное количество исследований последних лет направлены на оценку взаимосвязи нарушений сна и риска развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа. Доказано негативное влияние нарушений сна на течение сахарного диабета. Депривация сна (менее 6 ч в сутки) либо увеличение (более 9 ч в сутки) про-

должительности сна приводят к снижению скорости утилизации глюкозы, развитию резистентности к инсулину [2, 4—6].

Сахарный диабет 1-го типа (СД1), характеризующийся хронической гипергликемией, представляет интерес с позиций потенциальной оценки связи с нарушениями сна, однако количество исследований, посвященных этой проблеме, незначительно. Нами определено влияние компенсации СД1 на показатели предстоящего ночного сна у пациентов в стадии декомпенсации. Доказано, что среднесуточное значение гликемии более 8,3 ммоль/л увеличивает общее время сна (ОВС), эффективность 1-й и 2-й фаз сна, увеличение среднего значения гликемии удлиняет латентность засыпания, латентность фазы быстрого сна (Rapid eye movement — REM-фаза) [3]. В то же время известно, что нарушения сна могут сопровождаться вегетативной симптоматикой (нарушения частоты сердечных сокращений, частоты дыхания в различные фазы сна).

Целью данного исследования явилась оценка вариабельности сердечного ритма во время фаз ночного сна у пациентов с СД1.

### Материал и методы

Обследовали 55 пациентов, среди которых 41 пациент с СД1 (основная группа) и 14 практически здоровых лиц (контрольная группа). Исследование включало анкетирование, оценку HbA1c (забор венозной крови из локтевой вены натощак с использованием методики «ингибирование латексной агглютинации» на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect C8000» («Abbott», США), реагенты фирмы «Cormay»), полисомно-графический мониторинг с подсчетом вариабельности частоты сердечных сокращений.

Общая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Пациентов основной группы разделили на 2 подгруппы в зависимости от компенсации углеводного обмена. Подгруппу 1а составили 14 пациентов (5 женщин и 9 мужчин) в стадии компенсации углеводного обмена (HbA1c 7% и менее). Оставшиеся пациенты вошли в подгруппу 1б (13 женщин и 14 мужчин) с уровнем HbA1c более 7%.

Всем пациентам в сомнологической лаборатории Гродненской областной клинической больницы впервые был выполнен полисомно-графический мониторинг в течение одной диагностической ночи с помощью комплекса «SOMNOlab 2 (PSG) Polysomnography (R&K)». Полисомно-графическое исследование проводили с учетом цикла «сон — бодрствование» и индивидуальных особенностей пациентов, а также с соблюдением правил гигиены сна.

Проводили анализ показателей: ОВС, REM-фазы сна, NREM (Non rapid eye movement)-фазы (стадии сна S1, S2, S3, S4); средней ЧСС в течение ночного сна, ЧСС в REM-фазу сна, ЧСС в стадии S1/S2, S3/S4; вариабельности сердечного ритма (BCP) за время ночного сна, BCP в REM-фазу сна и в стадии S1/S2, S3/S4.

Таблица 1

## Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Количество, n	14	41
Возраст, лет	31,20 [22,0—57,0]	34,80 [21,0—65,0]
Пол, муж./жен.	4/10	18/23
НbA1c, %	7,99 [5,6—13,8]*	5,03 [4,0—5,7]
ИМТ, кг/см <sup>2</sup>	23,90 [18,3—29,1]	24,20 [18,0—31,6]
САД мм рт. ст	122,2 [100,0—140,0]	130,59 [110,0—160,0]
ДАД мм рт. ст	80,10 [70,0—95,0]	81,40 [70,0—110,0]
Длительность СД, лет	11,70 [3,0—34,0]*	0

\*P&lt;0,05.

Статистический анализ выполняли при помощи пакета STATISTICA 6.0, который включал использование методов описательной статистики и проведение рангового корреляционного анализа Спирмена. Для определения межгрупповых различий применяли тест Манна—Уитни, t-тест независимых выборок.

## Результаты и обсуждение

Основные полисомно-графические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Продолжительность REM-фазы сна у пациентов с СД составила 29,31 [7,2—99,1]%, что на 12,2% меньше по сравнению с лицами из контрольной группы. ЧСС в стадиях сна S3/S4 на 10,3 уд./мин больше у пациентов с СД1 — 62,0 [46,1—84,1] уд./мин, у пациентов контрольной группы этот показатель составил 51,7 [50,5—71,0] уд./мин. ВСП во время ОВС и ВСП в REM-фазу сна составила 19,09 [0—41,0] и 32,0 [4,0—88,0] и 8,04 [0—29,0] и 17,2 [2,0—43,0] в основной и контрольной группах соответственно.

Продолжительность ночного сна, стадий медленного сна S1, S2, S3, S4 не отличалась у пациентов обеих групп. Средняя ЧСС, ЧСС в REM-фазу сна и стадиях S1/S2, ВСП в стадиях сна S1/S2, S3/S4 в контрольной и основной группах имели близкие значения и существенно не различались.

Приведенные результаты показывают отрицательное влияние СД1 на показатели сна и ВСП, что может

быть обусловлено метаболическими нарушениями (декомпенсация) или развитием хронических осложнений, например, вегетативной невропатии. Нами было высказано предположение о негативном влиянии на качество сна и ВСП компенсации СД1.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика изучаемых показателей у пациентов с СД1.

При корреляционном анализе показателей у пациентов с СД1 в стадии компенсации и декомпенсации установлены следующие взаимосвязи, для которых различия считались статистически достоверными (P<0,05). Изучаемые показатели у пациентов с СД1 в стадии компенсации и декомпенсации имеют положительную корреляцию между средней ЧСС в течение ОВС и ЧСС в фазу быстрого (r=0,95; r=0,92 соответственно) и медленного (r=0,99; r=0,96 соответственно) сна; а также зависимость ЧСС в REM-фазу сна и ЧСС в стадии сна S1/S2 (r=0,95; r=0,87 соответственно), S3/S4 (r=0,89; r=0,71 соответственно). Следовательно, с увеличением ЧСС в течение ОВС увеличивается ЧСС в REM- и NREM-фазы сна.

При анализе показателей ВСП у пациентов с СД1 выявлены однотипные изменения следующих показателей: ВСП в REM-фазу сна, ВСП в стадиях S1/S2, ВСП в стадиях S3/S4, число ВСП (ОВС) (см. табл. 3). Положительная корреляция определялась между ВСП в стадиях S1/S2 и ВСП в стадиях S3/S4 (r=0,55, r=0,45 соответственно), а также между ВСП в течение ОВС (r=0,90, r=0,89 соответственно).

Таблица 2

## Основные полисомно-графические характеристики обследованных пациентов

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
ОВС, ч	5,44 [3,0—8,0]	5,3 [3,0—7,1]
REM-фаза сна, %	29,31 [7,2—99,1]*	41,5 [7,7—97,6]
S1-стадия сна, %	9,21 [0,9—28,3]	6,6 [0,7—15,8]
S2-стадия сна, %	47,53 [0—67,1]	40,2 [1,7—69,0]
S3-стадия сна, %	7,66 [0—17,2]	5,6 [0—14,6]
S4-стадия сна, %	6,35 [0—29,7]	5,7 [0—25,0]
Средняя ЧСС в ОВС, уд./мин	65,18 [44—90,0]	61,5 [49,1—70,5]
ЧСС в REM-фазу сна, уд./мин	66,04 [46,0—88,1]	62,9 [48,2—71,9]
ЧСС в стадиях сна S1/S2, уд./мин	64,00 [43,1—81,4]	60,0 [49,0—70,4]
ЧСС в стадиях сна S3/S4, уд./мин	62,0 [46,1—84,1]*	51,7 [50,5—71,0]
Число ВСП в ОВС	19,09 [0—41,0]*	32,0 [4,0—88,0]
ВСП в REM-фазу сна, n	8,04 [0—29,0]*	17,2 [2,0—43,0]
ВСП в стадию сна S1/S2, n	10,88 [0—42,0]	13,3 [1,0—46,0]
ВСП в стадию S3/S4, n	0,83 [0—7,0]	1,03 [0—13,0]
НbA1c, %	7,99 [5,6—13,8]*	5,03 [4,0—5,7]
Стаж СД, лет	11,70 [3,0—34,0]	—

\*P&lt;0,05.

Таблица 3

## Сравнительная характеристика показателей у пациентов подгрупп 1а, 1б и контрольной группы

Показатель	Подгруппа 1а	Подгруппа 1б	Контрольная группа
ОБС, ч	5,94 [2,5—8,0]	5,14 [3,0—7,1]	5,3 [3,0—7,1]
REM-фаза сна, %	28,7 [7,2—74,4]*	29,6 [7,2—99,1]*	41,5 [7,7—97,6]
S1-стадия сна, %	6,9 [1,2—15,4]	10,2 [0,9—28,3]	6,6 [0,7—15,8]
S2-стадия сна, %	49,0 [19,2—65,6]	46,7 [0—67,1]	40,2 [1,7—69,0]
S3-стадия сна, %	8,8 [3,2—17,2]	7,1 [0—14,8]	5,6 [0—14,6]
S4-стадия сна, %	6,4 [0—20,3]	6,3 [0—29,7]	5,7 [0—25,0]
Средняя ЧСС в ОБС, уд./мин	61,36 [44,0—82,2]	67,0 [48,3—90,0]	61,5 [49,1—70,5]
ВСП в фазу сна REM, п	8,07 [0—23,0]*	8,03 [0—29,0]*	62,9 [48,2—71,9]
ВСП в стадию сна S1/S2, п	11,4 [0—28,0]	10,6 [0—42,0]	60,0 [49,0—70,4]
ВСП в стадию S3/S4, п	0,85 [0—6,0]	0,8 [0—7,0]	51,7 [50,5—71,0]
Число ВСП в ОБС	18,2 [0—42,0]*	17,85 [0—41,0]*	32,0 [4,0—88,0]
ЧСС в REM-фазу сна, уд./мин	62,8 [46,0—86,0]	67,6 [50,2—88,1]	17,2 [2,0—43,0]
ЧСС в стадию сна S1/S2, уд./мин	61,0 [43,1—81,4]	66,56 [47,6—94,3]	13,3 [1,0—46,0]
ЧСС в стадию сна S3/S4, уд./мин	62,0 [46,1—84,1]*	63,8 [40,0—94,3]*	1,03 [0—13,0]
Стаж СД, лет	11,7 [3,0—34,0]	13,6 [3,0—37,0]	—
HbA1c, %	6,12 [5,6—6,8]**	8,9 [7,2—13,8]*	5,03 [4,0—5,7]

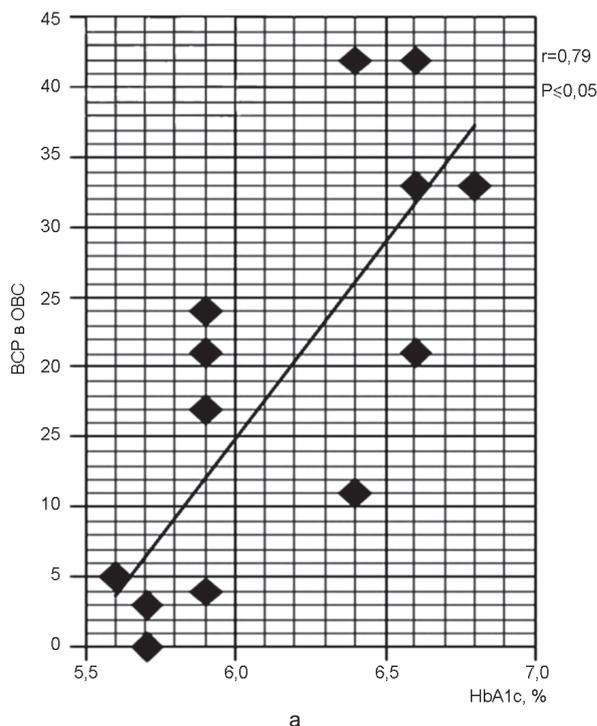
\*Достоверность различий показателей между контрольной группой и подгруппами 1а и 1б ( $P < 0,05$ ).

\*\*Достоверность различий показателей между подгруппами 1а и 1б ( $P < 0,05$ ).

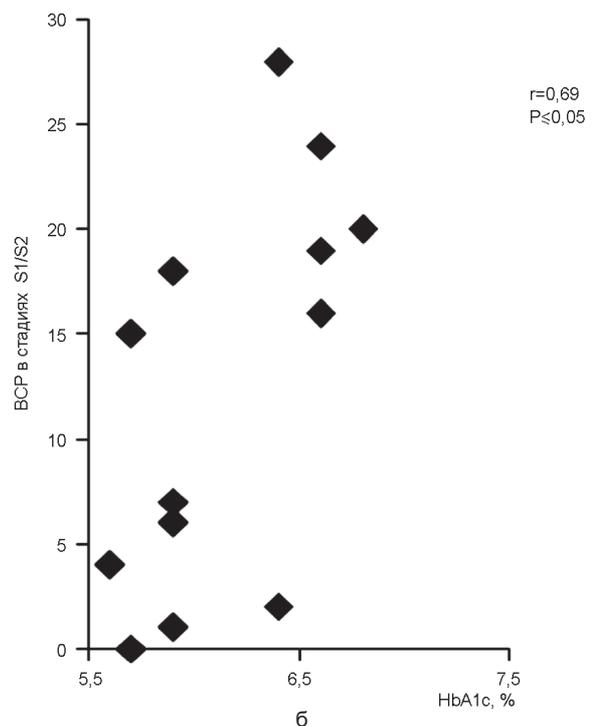
В подгруппе 1б также отмечена положительная корреляционная связь между ВСП в REM-фазу сна и ВСП в стадиях сна S1/S2 ( $r=0,52$ ), числом ВСП в ОБС ( $r=0,76$ ).

В то же время в подгруппе 1а ЧСС и ВСП имели обратную корреляционную зависимость — ЧСС в REM-фазу и ЧСС в стадиях S1/S2 ( $r=-0,58$ ), числом ВСП (ОБС) ( $r=-0,69$ ); ЧСС в стадиях S1/S2 и количеством ВСП в S1/S2 ( $r=-0,61$ ), числом ВСП в ОБС ( $r=-0,74$ ); ЧСС в стадиях S3/S4 и количеством ВСП в стадиях S1/S2 ( $r=-0,62$ ), общей ВСП ( $r=-0,77$ ). Учащение ЧСС в ОБС приводит к снижению ВСП в течение ОБС ( $r=-0,75$ ) и S1/S2 ( $r=-0,59$ ). С увеличением продолжительности REM-фазы сна происходило уменьшение ВСП в стадиях S3/S4 ( $r=-0,54$ ).

С позиций клинической диабетологии представляет интерес факт выявления в подгруппе 1а прямой пропорциональной зависимости между уровнем HbA1c и числом ВСП в ОБС ( $r=0,79$ ) (рисунок), ВСП в стадиях S1/S2 ( $r=0,69$ ). Второй важный аспект — это наличие связи между увеличением длительности течения СД и уменьшением частоты ВСП в ОБС ( $r=-0,64$ ). Данное нарушение является косвенным признаком, свидетельствующим о потенциальном развитии кардиальной автономной невропатии. Очевидно, в подтверждение высказанного предположения, декомпенсация СД1 должна сопровождаться уменьшением числа ВСП. Полученные результаты свидетельствовали о наличии обратной корреляционной



Изменение показателей HbA1c и ВСП у пациентов с СД1: а — ОБС; б — стадии сна S1/S2



зависимости у этой категории пациентов между средней ЧСС в ОВС и ВСР в REM-фазу сна ( $r=-0,51$ ,  $P<0,05$ ), ЧСС в REM-фазу сна и ВСР в REM-фазу ( $r=-0,56$ ,  $P<0,05$ ); ЧСС в стадиях сна S1/S2 и ВСР в REM-стадии сна ( $r=-0,45$ ,  $P<0,05$ ).

Нарушения сна при СД связывают с изменениями продукции гипоталамических нейропептидов, лептина, грелина, кортизола, адренкортикотропного гормона, глюкагона, адреналина, пролактина, мелатонина, соматотропного гормона, нуклеиновых кислот, активности интерлейкина-1 и 2 [1, 7, 8]. В течение медленного сна в стадиях S1, S2, S3, S4 происходит восстановление физической активности организма, снижается АД, ЧСС, частота дыханий. Результаты проведенного исследования указывают на уменьшение продолжительности данных стадий сна у пациентов с декомпенсированным СД1. Уменьшение продолжительности медленного сна в структуре ОВС рассматривается как признак физиологического старения.

Возможно, активация симпатoadреналовой системы может явиться причиной нарушений ВСР при СД. При проведении сомнологических исследований показано, что в 1-й половине ночи метаболизм глюкозы происходит медленнее, что объясняется снижением церебрального и периферического поглощения глюкозы [1, 7]. У пациентов с СД состояние гипергликемии характеризуется частыми пробуждениями, однако состояние гипогликемии у пациентов с длительным стажем СД не вызывает спонтанных пробуждений во время ночного сна [8]. Очевидно, выявленные нарушения ВСР могут свидетельствовать о прямом влиянии компенсации СД1 и вариабельности гликемии в течение ночи. В то же время снижение ВСР при СД1, особенно с длительным течением заболевания, может являться клиническим проявлением вегетативной невропатии, в частности ее кардиальной формы.

### Выводы

1. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа отмечено увеличение средней частоты сердечных сокращений во время ночного сна и уменьшение числа вариабельности сердечного ритма (ВСР) в течение общего времени сна, ВСР в REM-фазу сна. Увеличение ЧСС в течение общего времени сна сопровождается увеличением ЧСС в REM- и NREM-фазы сна. С увеличением частоты ВСР на протяжении ночного сна возрастает ВСР в стадиях сна S1/S2, S3/S4 (медленный сон).

2. При компенсации сахарного диабета 1-го типа выявлено уменьшение числа ВСР в течение общего времени сна и уменьшение ЧСС в REM-фазу сна, стадиях S1/S2, S3/S4. С увеличением продолжительности сна в REM-фазу у пациентов уменьшается ВСР в стадиях S3/S4.

3. Декомпенсация сахарного диабета 1-го типа характеризуется уменьшением продолжительности стадий медленного сна (S2, S3, S4) и установлением прямой зависимости между ВСР в REM-фазу сна и ВСР в стадиях S1/S2, числом ВСР в течение ночного сна.

4. Увеличение длительности сахарного диабета 1-го типа сопровождается уменьшением частоты ВСР в общей продолжительности сна.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование — сон». — М., 2014. — С. 5—9.
2. Donga E., van Dijk M., van Dijk J. G., et al. // *Diabet. Care.*— 2010.— Vol. 33, № 7.— P. 1573—1577.
3. Doroshkevich I., Mokhort T., Tishkovsky S., et al. // *Endocrine Abstracts ECE, Wroclaw.*— 2014.— Vol. 35.— P. 333.
4. Hense S., Hillebrand K., Horn J., et al. // *Sleep.*— 2011.— Vol. 34, № 7.— P. 885—890.
5. Nedeltcheva A. V., Kessler L., Imperial J., Penev P. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94, № 9.— P. 3242—3250.
6. Pallayova M., Donic V., Gresova S., et al. // *Diabet. Sci. Technol.*— 2010.— № 4.— P. 344—352.
7. Spiegel K. // *Appl. Physiol.*— 2005.— Vol. 99.— P. 2008—2019.
8. Michelle M., Priti G. // *Sleep.*— 2012.— Vol. 35, № 1.— P. 81—88.
9. Pillar G., Shehadeh N. // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 142, № 2.— P. 163—168.

Поступила 24.06.14.

### CARDIAC RHYTHM VARIABILITY IN DIFFERENT PHASES OF SLEEP IN DIABETES TYPE 1

I. P. Doroshkevich, T. V. Mokhort, L. P. Kovshik, S. V. Tishkovsky, L. V. Nikonova, V. T. Lyshchik, V. Ch. Bogdanovich

**Objective.** Evaluation of heart rhythm variability (HRV) during various phases of nocturnal sleep in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 was the objective of the study.

**Materials and methods.** Forty one patients with DM type 1 (group 1a included patients with HbA1c levels  $\leq 7\%$  — 14; group 1b included patients with HbA1c levels  $> 7\%$  — 27 persons) and 14 healthy individuals (group 2) were examined. The study included a questionnaire survey, HbA1c values assessment, polysomnographic monitoring accompanied by the cardiac rhythm variability (heart rate) determination.

**Results.** The patients in group 1 demonstrated shortening of the REM sleep phase by 12.22%, increasing of the heart rate in the S3/S4 sleep phases by 10.30 when compared with group 2, as well as decreasing of the HRV in the structure of the CSD and of the HRV in the REM-sleep phase which was significantly lower than in the control group by 12.1 and 9.2. A marked relationship between the HRV in the REM-phase and the HRV in the S1/S2 phases ( $r=0.52$ ) and the total number of HRV (ATS) ( $r=0.76$ ) was found in group 1b; a relationship between the HbA1c levels and the HRV in the S1/S2 phases ( $r=0.69$ ) and the total number of the HRV ( $r=0.79$ ) was determined in group 1a.

**Conclusion.** DM type 1 is characterized by an increase of the average heart rate during the night and a decrease of the number of HRV during ATS and the REM-sleep phase. Compensated DM type 1 is characterized by a decrease of the number of HRV (ATS) and a decrease of the heart rate in the REM-, S1/S2, S3/S4 phases; decompensated DM type 1 — by shorter S2, S3, S4 phases and increased mutual HRVs in different phases of sleep. As the type 1 DM duration increases the frequency of HRV during total sleep time reduces.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, heart rate variability, sleep phase.

### Адрес для корреспонденции:

Дорошкевич Инна Петровна.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-152) 43-26-61.

А. В. СОЛНЦЕВА, А. В. СУКАЛО, О. Ю. ЗАГРЕБАЕВА,  
А. В. КРУМ

## НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Белорусский государственный  
медицинский университет

*Ожирение является одной из наиболее серьезных социальных и медицинских проблем. Широко изучена связь ожирения с эмоциональными расстройствами, однако работ, описывающих патофизиологические механизмы данной связи, не много. Представлены данные исследований зарубежных авторов, касающиеся нейроэндокринных механизмов развития ожирения, которые включают центральные (допамин, серотонин, нейропептид Y) и периферические (лептин, инсулин, грелин) регуляторы.*

**Ключевые слова:** ожирение, нейроэндокринный контроль, допамин, серотонин, лептин, инсулин, грелин, нейропептид Y.

В настоящее время ожирение является одной из наиболее серьезных социальных и медицинских проблем. В 2010 г. его распространенность в детской популяции разных стран составила 6,1—11,7% [1, 2]. Ожирение сопровождается развитием серьезных осложнений, включая инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, эмоциональные и поведенческие расстройства, депрессию. Связь ожирения с психоэмоциональными расстройствами изучена во многих эпидемиологических исследованиях [3, 4]. Однако работ, описывающих комплексные патофизиологические изменения при ожирении и эмоциональных нарушениях, не много вследствие сложностей технического характера и количественной оценки поведенческих изменений на животных моделях [3].

Ответственным за регуляцию потребления пищи является гипоталамус, который получает сенсорные сигналы из внешней среды о потребности в энергии через периферических посредников: инсулина, лептина, грелина. Гипоталамус объединяет эту информацию, координирует эндокринные, поведенческие и автономные ответы, которые поддерживают гомеостаз в нескольких физиологических системах, включая энергетический баланс [4, 5].

Нейрогормональный медиатор лептин действует на уровне гипоталамуса, подавляя аппетит и снижая потребление пищи. В периферических тканях он повышает чувствительность к инсулину. Интраперитонеальное введение лептина крысам в эксперименте вызывало снижение массы тела, уменьшение объема принимаемой пищи, падение уровня инсулина в крови, усиливало основной обмен и повышало температуру тела. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с массой жировой ткани. Содержание лептина существенно увеличено при ожирении, при этом формируется феномен лептинорезистентности [6—8]. В исследованиях на животных показана роль лепти-

на в изменении центральной допаминергической функции [9]. Известно, что лептин влияет на стресс-индуцированное потребление пищи, действуя на прилежащие ядра гипоталамуса, что усиливает мотивацию поиска пищи во время голода [9].

Одними из гормонов желудочно-кишечного тракта, непосредственно действующими на центры контроля голода и насыщения гипоталамуса, являются грелин и нейропептид Y. Грелин — пептидный гормон, который продуцируется в желудке и связывается с рецептором гормона роста (growth hormone secretagogue receptor — GHS-R). Пиковая концентрация грелина определяется в плазме непосредственно перед едой и быстро падает после приема пищи. Грелин действует на уровне гипоталамуса, способствуя экспрессии нейропептида Y и орексигенных пептидов, препятствует продукции проопиомеланокортина/меланоцитостимулирующего гормона (МСГ) путем активации GHS-R [10]. В исследовании M. Tschop показано снижение уровня грелина натощак у детей с ожирением по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела. После нагрузки глюкозой у пациентов с ожирением отмечена супрессия концентрации грелина [11]. Сходные данные были опубликованы в работе С. С. Zou [12].

Нейропептид Y был выделен в 1982 г. как представитель семейства панкреатических полипептидов. Позже он был обнаружен в головном мозге и автономной нервной системе. Биологический смысл гормона заключается в воздействии на обучение, память, сон, циркадный ритм, потребление пищи. На модели животных было продемонстрировано, что у мышей с нормальной массой тела экспрессия нейронов нейропептида Y наблюдалась в аркуатном ядре, с избыточной — в дорсомедиальном гипоталамусе. S. J. Lee показал, что лептин напрямую деполаризует и увеличивает скорость передачи в нейронах нейропептида Y дорсомедиального гипоталамуса. Таким образом, хроническая гиперлептинемия вызывает гиперстимуляцию нейронов нейропептида Y дорсомедиального гипоталамуса [13]. D. Mого и соавт. не выявили корреляции между уровнями нейропептида Y и процентным содержанием жировой массы, ИМТ у детей с ожирением в пубертатном возрасте. Достоверных изменений его концентрации при снижении массы тела не обнаружено ( $P > 0,05$ ) [14]. X. M. Lou и соавт. установили отрицательную связь уровней лептина и нейропептида Y ( $r = -0,310$ ,  $P < 0,01$ ) у детей с ожирением. Отмечена корреляция нейропептида Y и орексина A ( $r = 0,207$ ,  $P < 0,05$ ) [15]. По мнению R. Pandit и соавт. нейропептид Y влияет на мотивацию и потребление вкусной пищи посредством его действия в вентральной покрышечной области и совокупного эффекта на латеральный гипоталамус и прилежащее ядро [16].

Катехоламины (допамин, норэпинефрин, серотонин) являются ответственными за нарушение поведения в контексте неврологических и психических расстройств (болезнь Паркинсона, хорея Гантингтона, наркотическая зависимость, депрессия, шизофрения). D. E. Kimbrough в 1984 г. впервые опреде-

лил уровни нейротрансмиттеров в ткани головного мозга для изучения изменений поведения при ожирении. В настоящее время исследования уровней нейротрансмиттеров в крови при ожирении получили дальнейшее развитие [3].

Дофамин был открыт А. Carlsson в 1959 г. как основной нейротрансмиттер ЦНС [17]. Он образуется в мезоцефалических нейронах черной субстанции гипоталамуса и вентральной покрышечной области. Далее нейроны поступают в полосатое тело, где обнаруживаются в его вентральном и прилежащем ядрах (рисунок) [5, 17]. Дофамин занимает центральное место в процессах мотивации и вознаграждения. Предполагается, что уменьшение при ожирении дофаминергической нейрональной передачи компенсаторно способствует чрезмерному потреблению пищи [4]. Установлено участие дофаминергической системы в регуляции пищевого поведения. С помощью магнитно-резонансной томографии P. W. K. Rothmund выявил увеличенные в размере вентральные и прилежащие ядра полосатого тела у пациентов с ожирением.

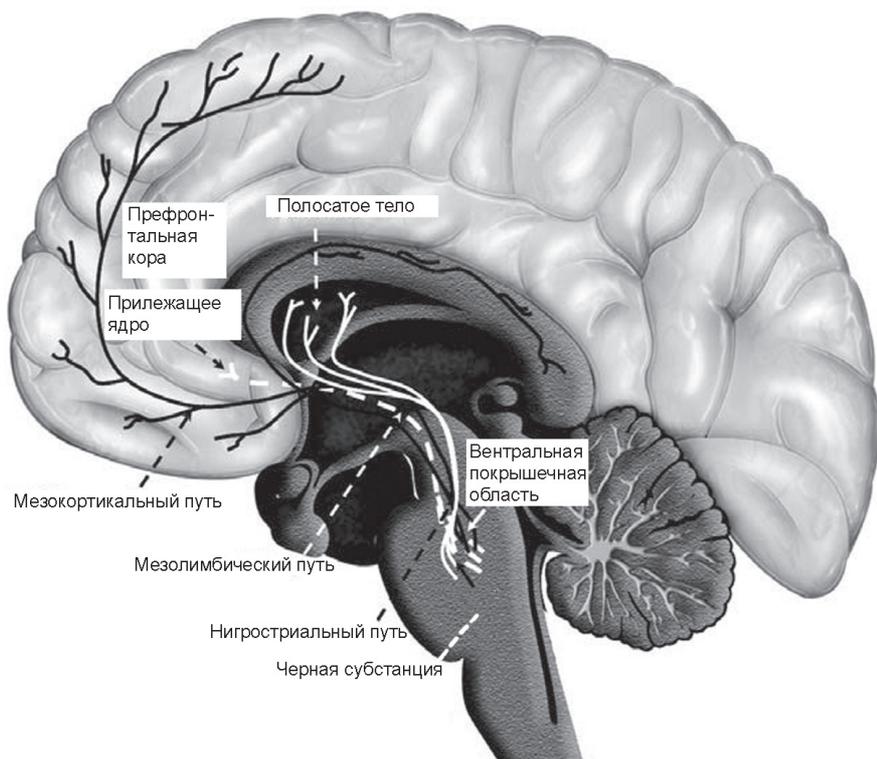
Действие дофамина регулируется ферментом тирозингидроксилазой, пре- и постсинаптическими допаминовыми рецепторами, пресинаптическими допаминовыми транспортерами. Нарушение действия одного фактора может привести к развитию морбидного ожирения [18]. Нейроны дофамина занимают менее 1% от количества всех нейронов головного мозга, оказывая значительный эффект на функционирование ЦНС. Связывание дофамина с его рецепторами приводит к передаче нервного импульса через синапсы, ответственные за запоминание, обучение, мотивацию

[17]. Однако связь дофамина с поведенческими нарушениями не полностью уточнена [17]. Дофаминергическая нейрональная передача в вентральных базальных ганглиях играет важную роль в ответ на «стимулы—вознаграждения»: наркотики, алкоголь, секс, пищевое поведение, потребление пищи [9]. Прием наркотических веществ увеличивает количество свободного дофамина в лимбической части головного мозга. Это приводит к формированию и закреплению условных рефлексов при положительном подкреплении, развитию зависимого поведения [19].

При визуализации головного мозга с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [11C]-хлоратом установлено высвобождение дофамина при виде вкусной пищи. Количество высвобождаемого дофамина коррелировало со степенью желания и возможности потребления данной пищи. Это подтверждает роль дофамина в регуляции мотивации и наслаждения при потреблении пищи [20].

В настоящее время активно изучается модель патологического (компульсивного) переедания как компенсация сниженной активности дофамина. Предполагается, что уменьшение активности дофаминергической системы происходит вследствие недостаточной выработки дофамина [20]. Однако при обследовании пациентов с морбидным ожирением выявлено снижение уровней D2-рецепторов дофамина полосатого тела, что приводит к недостаточным сигналам дофамина. Аномальная дофаминергическая активность, лежащая в основе компульсивного переедания, продемонстрирована у крыс, генетически предрасположенных к ожирению [20].

Известно 5 типов рецепторов дофамина, обозначаемых D1—D5. Рецепторы D1-типа (D1 и D5) стимулируют, D2-типа (D2, D3, D4) ингибируют активность аденилатциклазы, влияя на уровень цАМФ в клетке. Наиболее изученными являются рецепторы D2-типа [21]. N. D. Volkow при помощи ПЭТ выявил сниженную активность D2-рецепторов у пациентов с ожирением. Аналогичные изменения передачи сигнала дофамина отмечены у наркозависимых лиц [19]. В исследованиях на крысах подтвердилась схожесть компульсивного переедания с действием наркотических веществ на дофаминергическую передачу в головном мозге. Установлена отрицательная обратная связь массы тела и количества D2-рецепторов гипоталамуса у крыс [19]. Доказано, что лица с полиморфизмом в гене D2-рецептора имеют недостаточное количество D2-рецепторов, чтобы ис-



Проекция нейронов дофамина в области переднего мозга

пользовать обычное количество допамина в центрах получения удовольствия [22]. Этот функциональный дефект приводит к компенсаторным девиантным поведенческим механизмам, которые позволяют увеличить уровень допамина в мозге. Употребление большого количества алкоголя или углеводов стимулирует мозг для высвобождения и использования допамина [22].

В экспериментальном исследовании подтверждено достоверное увеличение уровней допамина в крови мышей с ожирением по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ). Увеличение содержания допамина в крови при ожирении является следствием нарушенной регуляции допаминергической передачи, что ведет к неконтролируемому патологическому приему пищи с большим содержанием жира [3].

В настоящее время активно изучаются и другие допаминергические рецепторы. Так, В. А. de Weijer показал снижение активности D3-допаминергических рецепторов у пациентов с ожирением ( $P < 0,01$ ) [23]. Е. Р. Noble выявил уменьшение содержания D4-рецепторов при ожирении и поведенческих расстройствах [24].

Обсуждается роль развития ожирения при нарушениях допаминергического транспортера (ДТ). Установлено, что инсулин влияет на его функционирование. Инсулиновые рецепторы экспрессируются на допаминергических нейронах в вентральной покрышечной области гипоталамуса. Увеличенные концентрации инсулина снижают значения допамина в вентральной покрышечной области гипоталамуса путем уменьшения уровня селективного ингибитора ДТ [25]. Отмечена отрицательная взаимосвязь показателей ДТ и ИМТ. Выявлено, что уровни ДТ были меньше у мышей, находящейся на высококалорийной диете. По данным N. Speed, у крыс с алиментарным ожирением обнаружено уменьшение обратного захвата допамина [26]. Выявлено дозозависимое снижение обратного захвата допамина у крыс при потреблении пищи, содержащей большое количество жира. Установлено действие жирной пищи на ДТ даже при отсутствии ожирения [18].

Поскольку допамин отвечает за мотивацию и вознаграждение, потребление вкусной пищи вызывает его выброс из нейронов в гипоталамусе у человека и животных. Субъективная оценка сытности пищи коррелирует с концентрацией допамина [18, 20]. Установлено, что некоторые составляющие пищи (например, сахар, кукурузное масло) в большей степени, по сравнению с другими продуктами питания, стимулируют его высвобождение. По данным G.-W. Wang, кормление крыс сахаросодержащими жидкостями вызывало увеличение концентрации допамина, сходное с его значениями у животных, зависимых от наркотиков [20].

Система серотонина вовлечена в регуляцию аппетита и настроения. Серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга: варолиевом мосту и ядрах шва. От моста идут нисходящие проекции в спинной мозг; нейроны ядер шва дают восходящие проекции к мозжечку, лимбической системе, базальным ганглиям, коре. Полиморфизм гена транспортера

ра серотонина (*SLC6A4*)-5-HTTLPR и Cys23Ser (*rs6318*) в гене рецептора серотонина 5-HT<sub>2c</sub> рассматриваются в качестве кандидатов, ответственных за нарушения регуляции аппетита и настроения [27]. Показано достоверное снижение уровней серотонина у мышей с ожирением по сравнению с животными с нормальной массой тела ( $P < 0,05$ ). Отмечена отрицательная корреляция концентраций серотонина и ИМТ [3]. Известно, что недостаточность серотонина приводит к развитию депрессии [3]. Депрессию у людей с ожирением можно объяснить снижением показателя серотонина в крови [3].

Серотониновый транспортер влияет на потребление пищи, играя важную роль в развитии ожирения. Выявлена положительная корреляция концентрации серотонинового транспортера в области таламуса и ИМТ у пациентов с ожирением. Более высокий коэффициент корреляции, но без достоверных различий, наблюдался у мужчин с ожирением [28].

Таким образом, ожирение является следствием комплекса сложных нейроэндокринных взаимодействий. Они включают центральные (допамин, серотонин, нейропептид Y) и периферические (лептин, инсулин, грелин) регуляторы. Интеграция между ними обеспечивает контроль пищевого поведения и постоянство массы тела. Нарушение в любом звене системы нейроэндокринной регуляции приводит к патологическому переяданию и, как следствие, увеличению массы тела. Необходимость изучения всех звеньев такой регуляции предопределяет новые возможности в области профилактики и лечения ожирения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Craig R., Mindell J. *Health Survey for England. Physical Activity and Fitness*.— London, 2008.
2. Liem E. T., Sauer P. J., Oldehinkel A. J., Stolk R. P. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2008.— Vol. 162, № 10.— P. 981—988.
3. Kim M., Bae S., Lim K. M. // *Biomol. Therapeut.*— 2013.— Vol. 21, № 6.— P. 476—480.
4. Dunn J. P., Kessler R. M., Feurer I. D., et al. // *Diabet. Care.*— 2012.— Vol. 35.— P. 1105—1111.
5. Baik J.-H. // *BMB Rep.*— 2013.— Vol. 46, № 11.— P. 519—526.
6. Szczepanska-Sadowska E., Cudnoch-Jedrzejewska A., Ufnal M., Zera T. // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 61, № 5.— P. 509—521.
7. Simen B. B., Duman C. H., Simen A. A., Duman R. S. // *Biol. Psychiatr.*— 2006.— Vol. 59.— P. 775—785.
8. Kojima S., Funahashi T., Sakamoto T., et al. // *Heart.*— 2003.— Vol. 89.— P. 667—672.
9. Burghardt P. R., Love T. M., Stohler C. S., et al. // *J. Neurosci.*— 2012.— Vol. 32, № 44.— P. 15369—15376.
10. Heijboer A. C., van den Hoek A. M., Parlevliet E. T., et al. // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49, № 2.— P. 732—738.
11. Tschop M., Weyer C., Tataranni P. A., et al. // *Diabetes.*— 2001.— Vol. 50.— P. 707—709.
12. Zou C. C., Liang L., Wang C. L., et al. // *Acta Paediatr.*— 2009.— Vol. 98, № 1.— P. 159—165.
13. Lee S. J., Verma S., Simonds S. E., et al. // *J. Neurosci.*— 2013.— Vol. 33.— P. 15306—15317.
14. Moro D., Mazzilli G., Gruqni G., et al. // *Minerva Endocrinol.*— 1998.— Vol. 23.— P. 105—110.
15. Lou X. M., Duan G. C., Chen J., et al. // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*— 2006.— Vol. 37.— P. 621—624.

16. Pandit R., Luijendijk M. C., Vanderschuren L. J., et al. // *Obesity (Silver Spring)*.— 2014.— Vol. 22, № 5.— P. 1216—1219.
17. Arias-Carrion O., Poppel E. // *Acta Neurobiol.*— 2007.— Vol. 67.— P. 481—488.
18. Cone J. J., Chartoff E. H., Potter D. N., et al. // *PlosOne*.— 2013.— DOI: 10.1371/journal.pone.0058251.
19. Mahapatra A. // *ACS Chem. Neurosci.*— 2010.— № 1.— P. 346—347.
20. Wang G.-W., Geliebter A., Volkow N. D., et al. // *Obesity (Silver Spring)*.— 2011.— Vol. 19, № 8.— P. 1601—1608.
21. Madras B. K. // *Basic Clin. Persp.*— 2013.— Vol. 22, № 1.— P. 62—78.
22. Eubanks J. H., Djabali M., Selleri L., et al. // *Genomics*.— 1992.— Vol. 14.— P. 1010—1018.
23. De Weijer B. A., van de Giessen E., van Amelsvoort T. A., et al. // *EJNMMI Research*.— 2011.— Vol. 37 // Режим доступа: <http://www.ejnmmires.com/content/1/1/37>.
24. Noble E. P., Ozkaraqoz T. Z., Ritchie T. L., et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 1998.— Vol. 81.— P. 257—267.
25. Mebel D. M., Wonq J. C., Donq Y. J., Borland S. L. // *Eur. J. Neurosci.*— 2012.— Vol. 36.— P. 2336—2346.
26. Speed N., Saunders C., Davis A. R., et al. // *PlosOne*.— 2011.— DOI: 10.1371/journal.pone.0025169.
27. Ebbstein R. P., Seqman R., Bejamin J., et al. // *Am. J. Med. Genet.*— 1997.— Vol. 74.— P. 65—72.

28. Hesse S., van de Giessen E., Zientek F., et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.*— 2014.— DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.005.

Поступила 16.07.14.

#### NEUROENDOCRINE REGULATION OF OBESITY

A. V. Solntsaeva, A. V. Sukalo, O. Y. Zagrebaeva,  
A. V. Krum

*Obesity is one of the most serious social and medical problems. The association between obesity and emotional disorders had been widely studied but there are few works describing the pathophysiological mechanisms of this association. Foreign author's data about neuroendocrine mechanisms including the central regulators (dopamine, serotonin, neuropeptide Y) and the peripheral ones (leptin, insulin, ghrelin) of the development of obesity are presented in this review.*

**Key words:** obesity, neuroendocrine control, dopamine, serotonin, leptin, insulin, ghrelin, neuropeptide Y.

#### Адрес для корреспонденции:

Солнцева Анжелика Викторовна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.

### СОВРЕМЕННАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ: ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ

Производство инсулинов в Республике Беларусь / В. М. Царенков [и др.] // *ARS MEDICA*.— 2013.— № 9.— С. 12—21.

Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // *Рос. кардиол. журн.*— 2014.— № 3.— С. 7—62.

**Рюткина Л. А.** Детемир (левемир): современные парадигмы инсулинотерапии / Л. А. Рюткина, М. Ю. Соколин // *Пробл. эндокринологии*.— 2013.— Т. 59, № 4.— С. 56—64.— Библиогр.: 82 назв.

**Седов В. М.** Метаболическая хирургия в лечении сахарного диабета 2-го типа / В. М. Седов, М. Б. Фишман // *Вестн. хирургии им. Грекова*.— 2013.— № 5.— С. 92—97.— Библиогр.: 44 назв.

**Суркова Е. В.** Десять лет применения в мире и в России инсулина НовоМикс 30 / Е. В. Суркова // *Сахарный диабет*.— 2013.— № 4.— С. 101—107.— Библиогр.: 35 назв.

**Суркова Е. В.** Инсулинотерапия и масса тела. Преимущества применения двухфазного аналога инсулина НовоМикс 30 / Е. В. Суркова // *Сахарный диабет*.— 2013.— № 1.— С. 52—56.— Библиогр.: 21 назв.

**Ушкалова Е. А.** Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров / Е. А. Ушкалова // *Фарматека*.— 2013.— № 16.— С. 33—36.— Библиогр.: 30 назв.

**Филиппова И.** Традиции и инновации «НОВО НОРДИСК» / И. Филиппова // *REMEDUUM*.— 2013.— № 6.— С. 32—33.

**Храмылин В. Н.** Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций / В. Н. Храмылин // *Рус. мед. журн.*— 2012.— № 32.— С. 1580—1582.— Библиогр.: 26 назв.

**Чепляева Н. И.** Глибенкламид: доказанные факты, перспективы, дискуссии / Н. И. Чепляева // *Пробл. эндокринологии*.— 2013.— Т. 59, № 3.— С. 57—62.— Библиогр.: 33 назв.

**Шварц П.** Размышления врача-диабетолога о превентивной медицине / П. Шварц // *Пластич. хирургия и косметология*.— 2014.— № 2.— С. 215—220.

**Шепелькевич А. П.** Дифференцированная оценка содержания маркеров костного метаболизма у пациентов с СД 2-го типа / А. П. Шепелькевич // *Мед. журн.*— 2013.— № 3.— С. 106—111.— Библиогр.: 15 назв.

**Шепелькевич А. П.** Дифференцированная оценка содержания показателей фосфорно-кальциевого обмена и витамина D у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А. П. Шепелькевич // *Воен. медицина*.— 2013.— № 3.— С. 107—113.— Библиогр.: 13 назв.

Г. Н. РОМАНОВ, Н. Ф. ЧЕРНОВА

## ВНУТРИВЕННЫЕ БИСФОСФОНАТЫ: РОЛЬ ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Гомельский государственный медицинский университет, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель

**Цель исследования.** Оценить эффективность воздействия внутривенной формы ибандроновой кислоты на показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) у женщин с остеопорозом.

**Материал и методы.** Обследованы 30 женщин с остеопорозом в возрасте 50—80 лет (средний возраст  $62,7 \pm 9,0$  года). Диагноз остеопороза верифицирован на основании Т-критерия в исследуемых зонах, согласно критериям ВОЗ. Определяли абсолютные значения МПК поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ), проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости до лечения и через 12 мес после него. Ибандроновую кислоту для внутривенного введения вводили струйно в течение 30 с в дозе 3 мг один раз в 3 мес.

Для обработки результатов измерения применяли методы статистического анализа (SPSS Statistics 20.0), использовали критерии Вилкоксона и Манна—Уитни.

**Результаты.** Ибандроновая кислота для внутривенного введения оказывает положительное влияние на изменение абсолютных показателей МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, включая шейку бедра, вызывает их увеличение через 12 мес после лечения.

**Заключение.** Внутривенная форма ибандроновой кислоты является эффективным средством увеличения МПК у пациенток с остеопорозом.

**Ключевые слова:** ибандроновая кислота, женщины, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Остеопороз относится к хроническим прогрессирующим заболеваниям, он наиболее часто встречается в женской популяции в период менопаузы [1]. Учитывая постоянное увеличение доли женщин в возрасте старше 50 лет в общей структуре населения европейских стран, лечение остеопороза и необходимость обязательной медикаментозной профилактики переломов создает значительную финансовую нагрузку на отрасль здравоохранения [2]. В настоящее время основной группой лекарственных средств, применяемых при лечении остеопороза, являются пероральные бисфосфонаты, которые доказали свою эффективность в предотвращении переломов [3]. Тем не менее назначение указанных препаратов может быть ограничено ввиду наличия противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта либо невозможности их приема пациентами с предписанным постельным режимом или при наличии конфликта с другими жизненно важными препаратами. Еще одной существенной проблемой использования оральных бисфосфонатов являются низкий комплаенс и приверженность лечению. Согласно проведенным исследованиям, через 6 мес каждый 5-й пациент нарушает предписанный ему режим приема таблетированных бис-

фосфонатов, а к концу 1 года каждый 2-й самостоятельно прекращает пероральную терапию [4]. Поэтому альтернативой является активное внедрение в клиническую практику бисфосфонатов для внутривенного введения.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности воздействия внутривенной формы ибандроновой кислоты на показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) у женщин с остеопорозом.

### Материал и методы

В исследование включены женщины в возрасте старше 50 лет с инструментально верифицированным остеопорозом с переломами или без них в анамнезе. Лечение препаратом ибандроновой кислоты для внутривенного введения (Бонвива®) проводили согласно показаниям к назначению антирезорбтивной терапии в условиях кабинета метаболических нарушений РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (Гомель). Методом венепункции кубитальной вены препарат вводили струйно в течение 30 с в дозе 3 мг 1 раз в 3 мес. Перед проведением терапии пациенткам накануне было рекомендовано обильное питье, а также ежедневный прием препаратов кальция (не менее 1000 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ) в течение всего периода наблюдения. Предыдущий прием других антирезорбтивных препаратов не являлся критерием исключения их из исследования. Конечной точкой оценки эффективности лечения было исследование абсолютных значений МПК поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра (ПОБ) и шейки бедренной кости (ШБК) до начала терапии и не менее чем через 12 мес после 4 внутривенных введений ибандроновой кислоты. Достоверным критерием прироста МПК являлось превышение минимально значимого порога ошибки, которая составляет 1,5%. Инструментальное измерение МПК выполнено с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) поясничных позвонков ( $L_1-L_{IV}$ ), ПОБ и ШБК («LUNAR Prodigy», фирма «GE» (США) с программным обеспечением CORE v 8.5). Результаты измерений представлены в абсолютных значениях: в  $г/см^2$  для поясничного отдела позвоночника и  $мг/см^2$  — для ПОБ. Диагноз остеопороза выставлялся согласно критериям ВОЗ при значении Т-критерия в одной из исследуемых зон  $-2,5$  и менее. Значения МПК ПОБ и ШБК представлены в виде средних значений исследования с двух сторон у каждой пациентки. В случае наличия протезированного тазобедренного сустава измерение проводили на интактной конечности [5]. Анкетирование участников исследования осуществлялось по унифицированной компьютерной программе, разработанной в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека и зарегистрированной в НЦИС (№ 116 от 15.12.2009, Г. Н. Романов, Л. С. Старостенко, Э. В. Руденко). Опросник включал разделы о перенесенных ранее низкотравматических переломах, отягощенной наследственности по остеопоротическим переломам у

родственников первой линии родства в возрасте старше 50 лет, возрасте наступления менопаузы, а также о наличии заболеваний, ассоциированных с развитием остеопороза. При анкетировании учитывалась информация о предшествующем приеме препаратов кальция в сочетании с витамином D и проведении антиостеопоротической терапии.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 20.0. Для анализа применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в формате «среднее значение (+95% ДИ; -95% ДИ)» или «среднее значение ± стандартное отклонение». Для определения статистической значимости различий в зависимых выборках использовали критерий Вилкоксона или t-тест для парных выборок, в независимых — критерий Манна—Уитни. Динамику изменения МПК оценивали по уровню увеличения показателей плотности, выраженному в процентах от начального уровня. Изменения показателей в динамике определялись как статистически значимые при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Лечение ибандроновой кислотой для внутривенного введения проведено 30 женщинам (50—80 лет) с остеопорозом. Диагноз остеопороза был верифицирован либо на основании T-критерия по данным денситометрического исследования, либо по наличию низкотравматических переломов типичной локализации (предплечье, позвоночник, ПОБ) в анамнезе у лиц старше 50 лет. Средний возраст обследованных составил  $62,7 \pm 9,0$  года. Общая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, каждая 3-я пациентка к началу исследования уже перенесла низкотравматический перелом, что позволяет выставить диагноз «остеопороз» без проведения осевой денситометрии. Необходимо отметить, что 14 (46,7%) женщин ранее принимали пероральные лекарственные средства из группы бисфосфонатов. Причинами перевода на но-

вую форму терапии были плохая переносимость, которая выражалась дискомфортом со стороны желудочно-кишечного тракта, недостаточный прирост МПК, учитывалось также желание пациентки. Согласно дизайну исследования всем женщинам перед началом внутривенного введения ибандроновой кислоты была выполнена осевая рентгеновская денситометрия (табл. 2).

Таблица 2

### Результаты денситометрического исследования до лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения

Показатель	Числовое значение
МПК $L_1-L_{IV}$ , г/см <sup>2</sup>	0,887 [0,845; 0,930]
T-критерий $L_1-L_{IV}$	-2,47 [-2,81; -2,14]
МПК ШБК прав., мг/см <sup>2</sup>	699 [650; 749]
T-критерий ШБК прав.	-1,75 [-2,20; -1,30]
МПК ПОБ прав., мг/см <sup>2</sup>	765 [710; 821]
T-критерий ПОБ прав.	-1,55 [-2,03; -1,07]
МПК ШБК лев., мг/см <sup>2</sup>	710 [660; 760]
T-критерий ШБК лев.	-1,67 [-2,11; -1,22]
МПК ПОБ лев., мг/см <sup>2</sup>	771 [715; 828]
T-критерий ПОБ лев.	-1,48 [-1,97; -1,00]

При проведении денситометрического исследования наименьшие значения T-критерия выявлены в проекции поясничного отдела позвоночника на уровне  $L_1-L_{IV}$ . Поскольку в исследование включены пациентки, которые ранее получали антирезорбтивную терапию, проведен сравнительный анализ показателей МПК в зонах исследований. Статистически значимых различий по абсолютному значению МПК ни в одной из зон получено не было ( $P > 0,05$ ). После перевода пациенток на внутривенное введение ибандроновой кислоты в количестве не менее 4 инъекций (по одной каждые 3 мес) проведено повторное денситометрическое исследование. Динамика абсолютных значений МПК в различных зонах приведена в табл. 3.

Через 12 мес после лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения в поясничном отделе позвоночника и ПОБ, включая шейку бедра, отмечена значимая положительная динамика абсолютных значений МПК. Наиболее адекватным показателем, отражающим эффективность проводимой антиостеопоротической терапии, является анализ изменений показателей плотности кости, выраженных в процентном отношении к начальному уровню. Это позволяет верифицировать очевидность изменений с учетом ошибки денситометрического метода исследования, которая составляет  $\pm 1,5\%$ . Средние значения показателей прироста МПК в поясничном отделе позвоночника и ПОБ представлены на рисунке.

Согласно рассчитанным показателям, годовой прирост МПК в поясничном отделе позвоночника составил 3,9% [2,7; 5,1], в правой ШБК — 3,1% [1,8; 4,3], левой ШБК — 2,7% [1,5; 4,0], правом ПОБ — 3,1% [1,6; 4,5] и левом ПОБ — 2,5% [1,6; 3,3]. Во всех изучаемых областях нижний доверительный интервал

Таблица 1

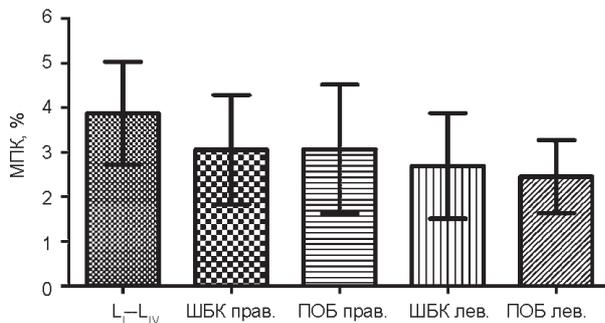
### Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Числовое значение
Количество пациенток, n	30
Средний возраст, лет	62,7 [59,3; 66,0]
Рост, см	160,6 ± 4,7
Вес, кг	70,5 ± 10,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 ± 3,6
Переломы в анамнезе:	
да	10 (33,3%)
нет	20 (66,7%)
Переломы у родственников:	
да	4 (13,3%)
нет	26 (86,7%)
Антирезорбтивная терапия:	
да	14 (46,7%)
нет	16 (53,3%)
Пациентки с остеопорозом (по данным денситометрии)	20 (66,7%)

Таблица 3

## Динамика показателей МПК у пациенток на фоне терапии ибандроновой кислотой

Зона исследования	До лечения	Через 12 мес	Значимость различий (z; P)
МПК L <sub>I</sub> —L <sub>IV</sub> , г/см <sup>2</sup>	0,887 [0,845; 0,930]	0,925 [0,883; 0,967]	-4,5; <0,001
МПК ШБК прав., мг/см <sup>2</sup>	699 [650; 749]	729 [684; 773]	-3,5; <0,001
МПК ПОБ прав., мг/см <sup>2</sup>	765 [710; 821]	787 [732; 842]	-3,2; 0,002
МПК ШБК лев., мг/см <sup>2</sup>	710 [660; 760]	723 [673; 773]	-2,4; 0,016
МПК ПОБ лев., мг/см <sup>2</sup>	771 [715; 828]	780 [720; 840]	-2,1; 0,038



Динамика (в % с учетом 95% ДИ) показателей МПК у обследованных пациенток через 12 мес после лечения ибандроновой кислотой

превысил допустимую ошибку метода измерения, что позволяет судить о достоверности увеличения МПК.

Таким образом, ибандроновая кислота для внутривенного введения является эффективным антирезорбтивным лекарственным средством, о чем свидетельствует статистически значимый прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра через 12 мес после лечения.

При оценке риска побочных эффектов внутривенных бисфосфонатов необходимо учитывать их умеренную нефротоксичность. В связи с этим указанные препараты назначают лицам, имеющим скорость клубочковой фильтрации не менее 30 мл/мин. При этом особое значение придается предшествующей достаточной гидратации и скорости введения препарата в кровяное русло [6]. Следует отметить, что при использовании ибандроновой кислоты для внутривенного введения отсутствует нефротоксичность при первом ее приеме. Это связано с особенностями фармакокинетики препарата: по сравнению с золедроновой кислотой и памидронатом ибандронат имеет наибольшую аффинность к белкам (87%), что снижает влияние неконъюгированного химического действующего вещества на почечную ткань. Кроме того, период полувыведения ибандроновой кислоты значительно короче, чем золедроновой (24 сут по сравнению с 150—200 сут). Это свидетельствует о нефробезопасности ибандроновой кислоты, особенно при условии медленного внутривенного ее введения [7]. К специфическим осложнениям антирезорбтивной терапии относится остеонекроз нижней челюсти. Считается, что около 88% от всех зарегистрированных случаев осложнений приходится на внутривенное введение и 11% — на пероральный прием бисфосфонатов. Ввиду высокой связывающей способности к минеральному компоненту и гиперсупрессии костного метабо-

лизма большинство случаев остеонекроза описаны при применении золедроновой кислоты и алендроната. В отношении ибандроновой кислоты, как таблетированной, так и внутривенной, сообщается лишь о нескольких эпизодах отмеченного осложнения при условии несоблюдения предупреждающей инструкции [8].

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение внутривенной формы ибандроновой кислоты для лечения пациенток с остеопорозом приводит к значимому увеличению МПК как в поясничном отделе позвоночника (+3,9%), так и проксимальных отделах обеих бедренных костей (2,5%—3,1%). За весь период исследования в группе наблюдения не было зарегистрировано ни одного нового случая перелома, несмотря на то, что к моменту начала исследования каждая 3-я пациентка уже перенесла низкотравматический перелом. Применение ибандроновой кислоты для внутривенного введения имеет явное преимущество перед пероральными бисфосфонатами в плане повышения комплаенса и приверженности лечению, тем самым исключая необходимость проведения промежуточного лабораторного и инструментального контроля. Это позволяет сократить количество необоснованных врачебных консультаций в процессе лечения и наблюдения пациенток с остеопорозом. Кроме того, внутривенная форма ибандроновой кислоты имеет 100% биодоступность в отличие от таблетированных бисфосфонатов (0,6%), ее можно реже назначать для обеспечения общей годовой кумулятивной дозы. Вышеуказанное позволило некоторым европейским странам включить внутривенные формы бисфосфонатов в обязательные протоколы лечения пациентов, перенесших тяжелые остеопоротические переломы ПОБ и позвоночника, с целью предотвращения повторных переломов и снижения летальности у лиц данной категории [9, 10]. Внутривенная форма ибандроновой кислоты является эффективным средством увеличения МПК и может применяться у пациентов с остеопорозом, а также у лиц, перенесших остеопоротический перелом, и с низкой приверженностью к пероральным антиостеопоротическим препаратам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Siris E. S. // JAMA.— 2001.— Vol. 286.— P. 2815—2822.
2. Melton L. J. // J. Bone Miner. Res.— 2003.— Vol. 18.— P. 1139—1141.
3. Chesnut C. H. // J. Bone Miner. Res.— 2004.— Vol. 19.— P. 1241—1249.
4. Официальный интернет-портал Международного Фонда Остеопороза // [Электронный ресурс] / International

Osteoporosis Foundation.— Nyon, 2014.— Режим доступа : [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/staying\\_power\\_2006.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/staying_power_2006.pdf).

5. Lewiecki E. M. // Bone.— 2008.— Vol. 43.— P. 1115—1121.
6. Miller P. D. // Clin. Exp. Rheumatol.— 2008.— Vol. 26.— P. 1125—1133.
7. Miller P. D. // Bone.— 2011.— Vol. 49.— P. 1317—1322.
8. Filleul O., Crompton E., Saussez S. // J. Cancer Res. Clin. Oncol.— 2010.— Vol. 136.— P. 1117—1124.
9. Briot K. // Joint Bone Spine.— 2012.— Vol. 79.— P. 304—313.
10. Eriksen E. F. // J. Bone Miner. Res.— 2009.— Vol. 24.— P. 1308—1313.

Поступила 17.09.14.

#### **INTRAVENOUS BIPHOSPHONATES: IBANDRONIC ACID ROLE IN OSTEOPOROSIS MANAGEMENT**

**G. N. Romanov, N. F. Tchernova**

**Objective.** Evaluation of efficacy of ibandronic acid to be injected intravenously in relation to the osteoporotic women's bone mineral density values (BMD) was the objective of the study.

**Materials and methods.** Thirty osteoporotic women aged 50 to 80 years (mean age 62.7±9.0 yrs) were examined. Osteoporosis diagnosis was verified basing on the T-criterion of the studied areas according the WHO criteria. Absolute BMD values were determined for the lumbar spine (L<sub>1</sub>—L<sub>4</sub>), proximal part and the neck of the femur both before the treatment and in 12 months. The ibandronic acid to be injected intravenously was stream infused for 30 s the dose being 3 mg once in 3 months. The measurements results were processed using statistical methods (STATISTICA 20.0) and Wilcoxon—Mann—Whitney test.

**Results.** Ibandronic acid to be injected intravenously has a positive action on the BMD absolute values in the lumbar spine and the proximal part of the femur including the neck of the femur causing increase in 12 months after treatment.

**Conclusion.** The ibandronic acid intravenous form is an efficient agent for increasing the osteoporotic women's BMD values.

**Key words:** ibandronic acid, women, osteoporosis, bone mineral density.

**Адрес для корреспонденции:**

Романов Георгий Никитич.

Гомельский государственный медицинский университет.  
246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-0232) 49-19-62.

Статья подготовлена при участии ИООО «Рош Продактс Лимитед».

### **СОВРЕМЕННАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ: ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ**

**Шепелькевич А. П.** Оценка состояния минеральной плотности кости осевого скелета у постменопаузальных женщин с СД 2-го типа / А. П. Шепелькевич // Мед. журн.— 2013.— № 3.— С. 122—127.— Библиогр.: 18 назв.

**Шепелькевич А. П.** Современные подходы к диагностике и лечению диабетической остеоартропатии стоп / А. П. Шепелькевич // Медицина.— 2013.— № 2.— С. 24—31.— Библиогр.: 20 назв.

**Шепелькевич А. П.** Содержание остеопротегерина и RANKL у пациентов с СД 2-го типа / А. П. Шепелькевич // Мед. журн.— 2013.— № 3.— С. 33—38.— Библиогр.: 15 назв.

**Шепелькевич А. П.** Факторы риска низкой костной массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А. П. Шепелькевич // Воен. медицина.— 2013.— № 3.— С. 73—80.— Библиография.: 18 назв.

**Шестакова М. В.** Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: безопасное решение опасной проблемы / М. В. Шестакова, Ю. Ш. Халимов // Терапевт. архив.— 2013.— Т. 85, № 12.— С. 144—150.— Библиогр.: 33 назв.

**Юрятин А. А.** Исследование SAVOR: открытие новой эпохи фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа / А. А. Юрятин // Фарматека.— 2014.— № 5.— С. 32—35.— Библиогр.: 17 назв.

**Шепелькевич А. П.** Оценка состояния минеральной плотности кости осевого скелета у мужчин старше 50 лет с сахарным диабетом 2-го типа / А. П. Шепелькевич // Воен. медицина.— 2013.— № 3.— С. 81—84.— Библиогр.: 17 назв.

*Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,  
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ,  
т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsml.med.by.*



В. С. УЛАЩИК

## ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОТЕРАПИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Институт физиологии НАН Беларуси

Приведены данные об использовании электромагнитных полей различной интенсивности и частоты в экспериментальной и клинической онкологии. Показана возможность применения низкоинтенсивной КВЧ- и СВЧ-терапии в лечении и реабилитации пациентов со злокачественными опухолями. Описано использование электромагнитных излучений для гипертермии и абляции опухолей. Проанализированы проблемы и перспективы применения радиочастотной электро-терапии при лечении злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, электромагнитные волны, радиочастотная гипертермия, радиочастотная абляция, противоопухолевый эффект.

Электромагнитные излучения различной частоты достаточно широко используются в различных областях биологии и медицины [35—37, 40, 55]. Сложившееся представление о преимущественно стимулирующем влиянии высокочастотных физических факторов, особенно с тепловым компонентом действия, в определенной степени служило тормозом для использования электромагнитных излучений в терапии опухолей. В последние десятилетия появились сведения о применении в онкологии не только интенсивных, но и малоинтенсивных электромагнитных полей различного диапазона и высокочастотных токов, что повышает интерес к этим физическим факторам не только онкологов, но и врачей других специальностей. Обзору важнейших экспериментальных и клинических исследований, касающихся данной темы, посвящена настоящая статья.

### Краткая общая характеристика электромагнитных излучений

Среди современных методов физической медицины особое место занимает высокочастотная электро-терапия, прежде всего электромагнитотерапия

(СВЧ-терапия, микроволновая терапия), основанная на использовании с лечебно-профилактическими целями электромагнитных волн сверхвысокой частоты (микроволны). Основным действующим фактором всех методов высокочастотной электро-терапии считается переменный ток, который либо непосредственно подводится к телу пациента, либо возникает в тканях и средах организма под влиянием переменных высокочастотных полей или электромагнитных колебаний (как при микроволновой терапии). Последней в настоящей статье будет уделено основное внимание.

В спектре радиоволн микроволны занимают промежуточное положение между ультракороткими волнами (30—300 МГц), которые также используются в некоторых технологиях лечения опухолей, и инфракрасными лучами (760—10 000 нм), причем по своим физическим свойствам они приближаются к свету.

В настоящее время разработаны и применяются в медицине три метода СВЧ-терапии: дециметровая терапия (ДМВ-терапия), сантиметровая терапия (СМВ-терапия) и миллиметровая терапия (ММВ-терапия или КВЧ-терапия). Представление о соотношении этих методов со спектром электромагнитных колебаний радиоволнового диапазона дает табл. 1.

Воздействие микроволнами сопровождается отражением, проникновением и поглощением их энергии, зависящими от длины волны. Для выбора метода важное значение имеет глубина проникновения микроволн в ткани организма. Принято считать, что миллиметровые волны поглощаются самыми поверхностными слоями кожи, сантиметровые волны — кожей и подкожно-жировой клетчаткой, а дециметровые — мышцами и внутренними органами. В среднем миллиметровые волны проникают на глубину до 1—2 мм, сантиметровые — 3—5 см, а дециметровые — 8—10 см.

Согласно современным представлениям, поглощение энергии электромагнитных колебаний тканями обусловлено несколькими механизмами: релаксацией полярных (дипольных) молекул, ионной проводимостью, а также за счет резонансного механизма, который присущ преимущественно боковым цепям белков, гликолипидам и аминокислотам.

Таблица 1

### Спектр сверхвысокочастотных колебаний и соответствующие им методы лечения

Радиоволны	Длина волны	Частота колебаний	Лечебный метод, типовая рабочая частота
Короткие	100—10 м	3—30 МГц	Индуктотермия
Метровые	10—1 м	30—300 МГц	УВЧ-терапия, УВЧ-индуктотермия
Дециметровые	1 м—10 см	300—3000 МГц	ДМВ-терапия (460 МГц и 915 МГц)
Сантиметровые	10 см—1 см	3000—30 000 МГц	СМВ-терапия (2375 МГц)
Миллиметровые	1 см—1 мм	30 000—300 000 МГц	ММВ (КВЧ)-терапия
			7,1 мм (42 194 МГц)
			5,6 мм (53 534 МГц)
			4,9 мм (60 120 МГц)

В основе физиологического и лечебного действия сверхвысокочастотных электрических колебаний лежит их взаимодействие с электрически заряженными частицами биологических тканей, сопровождающееся дозозависимыми специфическим (осцилляторным) и неспецифическим (тепловым) эффектами. Тепло в тканях при действии СВЧ-колебаний образуется вследствие трения и соударений при колебательном движении ионов (ток проводимости) и поворотах дипольных молекул (ток смещения, или ток поляризации). Количество образующегося тепла определяется как параметрами действующего физического фактора, так и биофизическими свойствами тканей, поэтому нагрев последних при микроволновой терапии носит избирательный (селективный) характер. Преимущественно поглощают и нагреваются те ткани или даже отдельные клеточные структуры, для которых частота действующего фактора будет находиться ближе к избирательной. Повышение температуры в тканях сопровождается гиперемией, повышением проницаемости гистогематических барьеров, усилением микроциркуляции, стимуляцией обмена веществ и другими биологически значимыми процессами. При использовании электромагнитного излучения (ЭМИ) высокой интенсивности возможно значительное повышение температуры в тканях, приводящее к их повреждению вплоть до коагуляционного некроза, что можно использовать, например, для абляции опухолей в онкологии.

Колебательные движения заряженных частиц тканей сопровождаются различными внутримолекулярными физико-химическими и структурными перестройками, составляющими осцилляторный (специфический) компонент действия высокочастотных факторов и приводящими к изменению функциональной активности клеток и тканей, их чувствительности к эндогенным и экзогенным воздействиям (радиация, лекарственные средства и др.). Специфический компонент действия микроволн может быть обусловлен и резонансным поглощением их энергии биологически активными веществами, сопровождающимся изменением конформации молекул и их специфической активности, другими сдвигами.

Микроволны в небольших дозировках оказывают противовоспалительное, сосудорасширяющее, иммуномодулирующее, болеутоляющее действие, что определяет их использование при заболеваниях различных органов и систем воспалительного, обменного и аллергического характера [34, 50—52]. Эти лечебные эффекты, как показывают исследования последних лет, могут представлять интерес и для онкологии, прежде всего для лечения сопутствующих заболеваний и при реабилитации больных со злокачественными опухолями [18, 21, 48, 49].

При использовании микроволн повышенной интенсивности в их действии на организм преобладают тепловые эффекты, которые в зависимости от степени повышения температуры тканей могут сопровождаться либо изменениями клеточного гомеостаза и повышением резистентности клеток (38—43°C), либо коа-

гуляцией белка (более 50°C), что можно использовать, как уже отмечалось, для абляции (вапоризации) злокачественных новообразований [29, 69].

Из приведенных сведений следует, что теоретически в онкологии для решения различных лечебно-реабилитационных задач могут применяться как слабые, так и сильные электромагнитные поля радиочастотного диапазона.

#### **Использование микроволн низкой интенсивности в онкологии**

Среди микроволн низкой интенсивности, изучаемых с целью применения в комплексном лечении злокачественных опухолей, наибольшего внимания заслуживает ЭМИ крайне высокой частоты (КВЧ, миллиметровые волны).

Согласно данным Л. А. Дурнова и соавт., ЭМИ КВЧ, не ускоряя опухолевый рост, оказывают ингибирующее влияние на развитие трансплантируемой саркомы и увеличивают срок жизни экспериментальных животных. Повышение их выживаемости наблюдалось в тех случаях, когда воздействие миллиметровыми волнами предшествовало ионизирующему облучению или назначению химиотерапии. Если же миллиметровое облучение следовало за ионизирующим излучением, то наблюдалось потенцирование повреждающего действия последнего [8, 21]. Аналогичные данные получены и другими авторами [41, 44].

С. В. Зиновьев в эксперименте установил, что ЭМИ КВЧ влияет на кинетику роста первичного узла высокометастазирующей солидной опухоли молочной железы у мышей: максимальная скорость роста опухоли при облучении была на 30% достоверно ниже, чем в контроле. ЭМИ КВЧ также изменяет метастазирование опухоли: в 75% случаев число органов с метастазами достоверно уменьшается, в 25% — изменения отсутствуют или даже происходит стимуляция метастазирования. При сочетании КВЧ-воздействия с химиотерапией наблюдается усиление действия циклофосамида и сарколизина, в отношении последнего выявлено пролонгированное накопление его в ткани перевиваемого рака шейки матки у мышей [15].

В сочетании с противоопухолевыми препаратами (винкристин, имифос, циклофосфан, эндоксан и др.) или рентгеновским облучением ЭМИ КВЧ избирательно действует на кроветворную систему. Гемопротекторный эффект и повышение выживаемости экспериментальных животных наблюдались лишь тогда, когда воздействие миллиметровыми волнами предшествовало ионизирующему облучению [41, 42]. Аналогичные данные были получены и в экспериментах с  $\gamma$ -излучением [39].

В ряде работ выявлена зависимость подавления опухолевого роста от вида прививаемой опухоли, места ее прививки и КВЧ-воздействия, количества процедур в точки акупунктуры [44, 73].

На мышах сравнивали эффективность противоопухолевого действия немодулированного и модулированного по частоте КВЧ-облучения (42,2 ГГц). При использовании модулированного ЭМИ наблю-

дались частичная регрессия опухоли и увеличение продолжительности жизни животных, а под влиянием немодулированного излучения такой эффект не выявлен [46].

Г. В. Жукова и соавт. изучали влияние ЭМИ КВЧ с различными режимами модуляции на животных-опухоленосителях (лимфосаркома Плисса) при отсутствии цитостатиков. Выраженный противоопухолевый эффект в отношении чрезвычайно агрессивной, быстро развивающейся и активно метастазирующей опухоли, мало чувствительной к действию цитостатиков и лучевой терапии, был получен в 33% и 39% случаев соответственно, при моно- и поличастотной модуляции миллиметровых волн. При использовании различных режимов модуляции отмечена четкая корреляция противоопухолевого эффекта с развитием антистрессорных адаптационных реакций спокойной и повышенной активации, сопровождавшихся признаками выраженной активизации лимфопротиферативных процессов и усилением межклеточных взаимодействий в тимусе [13].

Эксперименты на крысах продемонстрировали многогранный эффект низкоэнергетического импульсного КВЧ- и СВЧ-воздействий наносекундной длительности с большой пиковой мощностью. Отмечены активизация защитных противоопухолевых систем организма, подавление опухолевого роста, снижение вероятности метастазирования и повышение продолжительности жизни экспериментальных животных на 25—30% [11]. Доказано ингибирующее действие на эффекты метастазирования комбинированного влияния миллиметровых волн (42,2 ГГц) и циклофосфамида на экспериментальной модели животных с меланомой B16F10 [63].

В механизмах противоопухолевого действия ЭМИ КВЧ имеют значение стимулирующее влияние на иммунобиологические процессы [48], состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы [44], а также на продукцию фактора некроза опухолей [43] и др.

В общем, согласно экспериментальным исследованиям, ЭМИ КВЧ не ускоряет опухолевой рост, не снижает эффективность стандартной схемы лечения, обеспечивает гемопротекторный эффект при сочетании с химиотерапией и лучевым лечением и продлевает сроки жизни экспериментальных животных. Эти данные послужили основанием для апробации КВЧ-терапии в некоторых схемах лечения больных со злокачественными опухолями. Клинические испытания ЭМИ КВЧ, как будет показано ниже, показали, что этот физический фактор не стимулирует опухолевый рост как первичных, так и метастатических очагов, способствует уменьшению размеров опухоли. Самостоятельно КВЧ-терапию можно применять для лечения доброкачественных опухолей или в качестве паллиативного воздействия с целью снижения выраженных болевого и токсического синдромов. Во всех остальных случаях КВЧ-терапию целесообразно использовать в комплексе с оперативным лечением или с химио- и лучевой терапией [48].

В предоперационный период ЭМИ КВЧ позволяет купировать некоторые сопутствующие заболевания, что расширяет возможности оперативного лечения. В послеоперационный период применение КВЧ-терапии обеспечивает снижение вероятности осложнений, включая гнойно-септические состояния, геморрагический и атонический синдромы, ускоряет заживление ран [8].

В настоящее время в онкологической практике КВЧ-терапия используется для комплексного лечения следующих нозологических форм и синдромов: полипы желудка, миома матки, доброкачественные опухоли кожи и яичников, локализованный фиброаденоматоз, фиброаденома грудной железы, злокачественные меланомы кожи, рак желудка, молочной железы, яичников, тела и шейки матки, пищевода, легкого, толстого кишечника, ЛОР-органов и др. [48].

Для иллюстрации изложенных выше общих сведений о возможностях использования КВЧ-терапии в онкологии приведем наиболее важные и доказательные работы.

Как отмечает Р. К. Кабисов, профилактическое назначение КВЧ-терапии обеспечивало предупреждение развития токсических реакций в 60% случаев или уменьшало их выраженность при проведении химиотерапии [18, 19]. Согласно исследованиям других авторов, ЭМИ КВЧ, не подавляя противоопухолевую активность химиопрепаратов (5-фторурацил, циклофосфан, метотрексат, платидиам и др.), значительно уменьшало выраженность их токсического действия (тошнота, рвота, снижение веса тела, расстройства кишечника и др.), что обеспечивало проведение лечения в полном объеме без изменения сроков и режима химиотерапии [18, 48]. Стимуляция лейкопоза и купирование токсического действия химиопрепаратов у онкологических больных при КВЧ-терапии были более эффективными при длине волны 7,1 мм, чем 5,6 мм [16].

КВЧ-терапия при наличии лучевых повреждений в виде эндометрита, индукции подкожной клетчатки, лимфостаза, трофических язв сопровождалась эпителизацией кожи, уменьшением отека и боли, а также улучшением показателей периферической крови [23]. Сочетание КВЧ- и лазеротерапии реализует не только гемопротекторный эффект, но и позволяет уменьшить выраженность и купировать такие проявления лучевого воздействия, как лучевой фиброз (в 67,1% случаев), хондроперихондрит (90,7%), ректит (91,2%), стоматит (96,3%), цистит (96,3%), вагинит (100%), энтероколит (100%) и эпидермит (100%), что позволяет провести полный курс комбинированной терапии, улучшить ее результаты и сократить продолжительность лечения [18, 19].

При использовании ЭМИ КВЧ у инкурабельных больных отмечено следующее:

1) в процессе лечения и ближайшие 1—3 нед положительная клиническая динамика выявляется у большинства больных. Существенное повышение качества жизни наблюдается в 82% случаев;

2) КВЧ-терапия позволяет купировать основные клинические симптомы у онкологических больных и

по эффективности не уступает традиционному в таких случаях медикаментозному лечению;

3) у некоторых больных наблюдается стабилизация или редукция опухолевого процесса и переход инкурабельной формы в курабельную;

4) в ходе проводимого лечения злокачественная опухоль может терять свою злокачественность, а именно способность к метастазированию и инвазивному росту [3, 48].

При лечении доброкачественных опухолей используют как монотерапию ЭМИ КВЧ, так и комбинированное лечение с применением миллиметровых волн. В одном из обзоров продемонстрирована возможность эффективного использования КВЧ-терапии у больных с полипами желудка, миомой матки и доброкачественными эпителиальными опухолями яичников [48].

При злокачественных новообразованиях КВЧ-терапия применялась в комплексе с хирургическим лечением или наряду с химио- и радиотерапией. У больных злокачественной меланомой кожи КВЧ-терапия обычно проводилась после хирургического удаления первичного очага. Отмечено снижение рецидивов и метастазов [10, 32, 33]. Назначение ее больным с раком молочной железы IIБ—IIIБ стадии позволило провести полный курс химиотерапии при общем удовлетворительном состоянии и без применения гемостимулирующих препаратов у 95,1% больных, в контрольной группе — у 79,2%, причем со значительными клиническими отклонениями в общем состоянии. Выявлена достоверная стабилизация кровотока, реализуемая как за счет выброса резервной крови из депо и уменьшения миелотоксического эффекта противоопухолевых препаратов, так и благодаря активации костномозгового кровотока [16, 32].

КВЧ-терапия успешно использовалась в качестве метода адьювантного лечения больных лимфогранулематозом и неходжкинскими лимфомами с целью профилактики и уменьшения выраженности таких осложнений полихимиотерапии, как миелосупрессия и диспепсический синдром. Показано, что одним из механизмов действия миллиметровых волн является активация антиоксидантной системы организма и восстановление окислительно-антиокислительного баланса [20].

Применение больным, оперированным по поводу рака легких или желудка, акупунктурной КВЧ-терапии предотвращает или значительно снижает выраженность таких послеоперационных осложнений, как пневмония и несостоятельность анастомоза. Восстановление основных показателей гомеостаза происходило в 2 раза быстрее, чем у лиц контрольной группы [28]. ЭМИ КВЧ с индивидуальным подбором частот в диапазоне 59—63 ГГц оказывает протекторное действие в отношении повреждающего влияния гамма-облучения на метаболизм и функцию нейтрофилов крови у больных раком легкого, а также уменьшает выраженность местных и общих осложнений специфической химио- и лучевой антибластомной терапии [22].

Положительные эффекты КВЧ-терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований в виде уменьшения послеоперационных осложнений и побочного действия химиопрепаратов, снижения числа рецидивов и метастазирования отмечены также у больных раком ЛОР-органов, толстой кишки, тела матки, лимфомой и солидными новообразованиями [6, 14, 17, 23].

На основании имеющихся данных были определены следующие показания к использованию КВЧ-терапии в онкологии [48]:

— подготовка к радикальному лечению (терапия сопутствующих заболеваний и состояний, предупреждение развития токсического эффекта химио- или лучевой терапии и улучшение их переносимости);

— ликвидация осложнений после радикального лечения (лейкопения, гипопластическое состояние костного мозга, побочное действие химиопрепаратов и лучевого воздействия, послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения);

— потенцирование эффективности различных методов лечения, применяемых в онкологии;

— лечение паранеопластического синдрома;

— паллиативная КВЧ-терапия у некурабельных больных (обезболивающий эффект, противовоспалительное действие);

— предупреждение прогрессирования опухолевого процесса после комбинированного лечения (метастазирование, рецидивирование и диссеминация).

Значительно меньше изучено противоопухолевое действие ЭМИ других диапазонов, несмотря на то, что в проведенных исследованиях отмечалось их благоприятное влияние на злокачественный рост. Так, А. Ю. Смирнов и соавт. продемонстрировали возможность использования ЭМИ слабой интенсивности на определенных частотах (540 и 600 МГц) дециметрового диапазона для противоопухолевой терапии в эксперименте [45]. Т. Н. Гудцова и соавт. изучали эффекты слабого электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона с биоэффективной частотой у крыс с перевивной саркомой 45. При использовании режимов активационной терапии противоопухолевый эффект в виде выраженного торможения роста или частичной регрессии опухоли получен у 50% животных. В ткани опухоли при этом отмечены деструктивные изменения, увеличение дифференцировки клеток иммунной системы, а также признаки повышения дифференцировки клеток опухоли [9]. В. М. Ширяев и соавт. в эксперименте и клинике установили противоопухолевую активность низкоинтенсивного электромагнитного излучения (НЭМИ) сверхвысокой частоты (аппарат «Надежда», 117—1126 МГц). Опыт применения его у больных раком различной локализации свидетельствовал об обезболивающем эффекте фактора, активизации аутоиммунных процессов, уменьшении побочных эффектов лучевой терапии, повышении резистентности организма к развитию онкологических заболеваний. Использование НЭМИ в комплексе с другими методами

противоопухолевого лечения существенно улучшали результаты комбинированного лечения [54].

Таким образом, низкоинтенсивное электромагнитное излучение радиодиапазона, прежде всего крайневысокой частоты, можно использовать в комплексном лечении онкологических больных по различным показаниям. Прямые противопоказания к применению этого физического фактора пока не выявлены.

### Высокоинтенсивная радиочастотная терапия в онкологии

Высокоинтенсивные электромагнитные волны радиочастотного диапазона наиболее часто используются для локального нагрева (гипертермия) злокачественных опухолей. В настоящее время электромагнитная гипертермия во многих странах рассматривается как один из перспективных способов повышения эффективности лучевой и комбинированной терапии онкологических больных. Это связано с тем, что при гипертермии в основном повреждаются опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии и S-фазе митотического цикла, то есть клетки, наиболее устойчивые к действию ионизирующего излучения. В то же время она подавляет способность клеток к репарации после воздействия ионизирующей радиацией или введения химиопрепаратов.

Многолетние экспериментально-клинические исследования по терморрадиотерапии опухолей, проводимые сотрудниками Медицинского радиологического научного центра РАМН, позволяют отметить ряд важных для теории и практики положений [26, 27]. В экспериментальных исследованиях установлено, что нормальные и опухолевые ткани характеризуются сходными зависимостями степени теплового повреждения или тепловой сенсibilизации от уровня температуры, продолжительности процедуры, условий кровотока и ряда других факторов. Различия в реакции между этими двумя типами тканей на гипертермическое или термолучевое воздействие заключаются в основном в количественном проявлении эффектов или пороговых уровнях проявления последних. При низких уровнях гипертермического режима радиосенсibilизирующий эффект гипертермии не зависит от последовательности сочетания ее с облучением; при умеренных — эффект выше при нагревании до облучения, при высоких — он повышается при нагревании после облучения для опухолей с низким кровотоком.

При клинических исследованиях установлено, что дополнительное включение гипертермии во время проведения лучевой или химиотерапии значительно улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. Так, при раке прямой кишки включение радиочастотной гипертермии в курс предоперационной лучевой терапии повышает частоту операбельности больных с 27% до 55% и дает возможность получить 3- и 5-летнюю выживаемость, равную 43,9% и 35,6% соответственно (в контроле 6,6%). У больных раком молочной железы применение радикального курса терморрадиотерапии улучшило 3- и

5-летнюю выживаемость с 28,1% до 57,1% и с 15,6% до 28,6% соответственно. При новообразованиях в орофарингеальной области повысилась 3-летняя выживаемость пациентов с 30—40% до 59—79% при применении терморрадиотерапии или термохимиотерапии. Важно, что гипертермия при любой последовательности ее применения с лучевой терапией не увеличивает частоту и интенсивность метастазирования опухолей [27].

В. А. Барабой и соавт. проанализировали экспериментальные доказательства обоснованности адьювантного применения радиочастотной гипертермии как средства повышения эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований: гипертермия вызывает быструю интерфазную гибель клеток в результате преимущественного поражения мембран независимо от стадии клеточного цикла и степени клеточной гипоксии. Это эффективно дополняет действие лучевой терапии, преимущественно поражающей генетический аппарат клетки, вызывающей репродуктивную отсроченную гибель клеток, особенно чувствительных к радиации в фазах клеточного цикла  $G_1$  и  $G_2$ . Гипертермия также эффективно подавляет ферментативную репарацию поврежденной ДНК, вызванной облучением, и преимущественно поражает клетки в S-фазе цикла. Все эти факторы содействуют взаимному усилению эффектов лучевой терапии и гипертермии в противоопухолевом взаимодействии, которое мало зависит от последовательности их использования, количества процедур и интервалов между ними [2]. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали, что наличие в опухоли «недогретых» (39—40°C) участков стимулирует пролиферацию клеток в них и при последовательном использовании лучевой терапии и гипертермии может стать источником рецидивирования опухолевого роста. Клинические наблюдения за больными раком молочной железы, дна полости рта и языка, легких и прямой кишки подтвердили, что схема терморрадиотерапии в ультра- и сверхвысококачественном диапазоне с последовательным воздействием гипертермии и лучевой терапии и минимальным интервалом между воздействиями по непосредственным результатам эффективнее других схем [1, 2]. СВЧ-гипертермия считается наиболее пригодной для модуляции противоопухолевого действия цитостатиков [24]. Согласно клиническим данным, у больных раком легкого, меланомой кожи и колоректальным раком после комбинированного лечения химиотерапией с использованием радиочастотной гипертермии продолжительность жизни в среднем повышалась на 31,5% [30, 66].

Основное количество рандомизированных исследований в мире проведено при комбинированной терапии онкологических больных с использованием лучевой терапии и радиочастотной гипертермии. Основные из них обобщены в табл. 2 [29]. Приведенные данные свидетельствуют, что продолжительность жизни больных при всех анализируемых локализациях увеличилась на 17,5% по сравнению с лечением

**Выживаемость онкологических больных после комбинированного лечения с использованием лучевой терапии и радиочастотной гипертермии**

Локализация, стадия	Выживаемость, %		Прирост после ЛТ+РТ, %	Источник литературы
	после ЛТ	после ЛТ+РТ		
Саркома мягких тканей конечностей и туловища (n=83)	57,9 (3-летняя)	77,1 (3-летняя)	19,2*	[30]
Рак молочной железы, II—III стадия (n=161)	69 (3-летняя)	89 (3-летняя)	20	[78]
Рак эндометрия, II—III стадия (n=29)	54,4 (5-летняя)	70,2 (5-летняя)	16	
Рак мочевого пузыря, II—IV стадия (n=143)	22 (3-летняя)	28 (3-летняя)	6	[26]
Аденогенный рецидивный рак прямой кишки, III—IV стадия (n=164)	6 (5-летняя)	40 (5-летняя)	34	
Опухоли органов головы и шеи, IV стадии (n=41)	0 (5-летняя)	53 (5-летняя)	53*	[77]
Меланома III уровня по Кларку (n=70)	28 (5-летняя)	46 (5-летняя)	18*	[67]
Глиобластома, III стадия (n=79)	15 (2-летняя)	31 (2-летняя)	16*	[74]
Рак шейки матки, IIБ стадия (n=110)	68,5 (3-летняя)	73,2 (3-летняя)	4,7	[79]
Рак легких, III стадия (n=13)	15,4 (2-летняя)	44,4 (2-летняя)	29*	[72]

Примечание. n — количество больных; ЛТ — лучевая терапия; РТ — радиочастотная гипертермия.

\*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми при ЛТ ( $P < 0,05$ ).

только лучевой терапией. Наиболее существенна 5-летняя выживаемость после лечения больных с опухолями головы и шеи — до 53%. Наименьшая продолжительность жизни после комбинированного лечения с использованием лучевой терапии и радиотермотерапии по сравнению с лечением только лучевой терапией наблюдалась у больных раком шейки матки (на 4,7%) и мочевого пузыря (на 6%).

Изучение ответной реакции опухоли не показало четкую зависимость между эффективностью комплексного лечения с использованием лучевой терапии в сочетании с радиогипертермией и гистологическим строением опухоли [30, 65, 67, 72].

Р. И. Тамразов и соавт., обобщив литературу и собственные результаты лечения больных раком прямой кишки, утверждают, что локальная радиочастотная гипертермия является мощным радиомодифицирующим агентом лучевой терапии, и сочетание ее с лучевой терапией следует рассматривать как один из реальных путей улучшения отдаленных результатов комбинированного лечения рака прямой кишки [47]. Они показали, что при раке ампулярного отдела прямой кишки комбинированный метод с неoadьювантным лучевым и термолучевым воздействием должен быть методом выбора, особенно при неблагоприятных в прогностическом плане опухолях. Радиочастотная гипертермия благодаря улучшенным системам достижения оптимального теплораспределения в опухоли, точной и неинвазивной термометрии является сегодня важной лечебной методикой при лечении рака, и ее результаты весомым образом подкрепляются критериями научно обоснованного подхода в медицине [38].

Как известно, одновременная химиолучевая терапия в настоящее время рассматривается в качестве стандарта нехирургического лечения рака пищевода. Радиочастотная гипертермия, по мнению некоторых авторов, может считаться реальной альтернативой данному методу лечения, поскольку позволяет добиться сравнимых непосредственных результатов при более низком уровне систем-

ной токсичности и более низкой стоимости [цит. по 4]. С такой точкой зрения согласны не все специалисты. Например, попытка улучшить результаты лечения рака пищевода путем повышения его агрессивности за счет добавления радиочастотной гипертермии приводила к росту токсичности со стороны нормальных тканей, но практически не увеличивала число объективных ответов опухоли на лечение по сравнению с химиолучевой и термолучевой терапией [4]. К несколько иному выводу пришли О. К. Курпешев и соавт. Согласно полученным ими данным, локальная радиочастотная гипертермия повышает непосредственные и отдаленные результаты лучевой и химиотерапии больных с химио- и радиорезистентными рецидивами лимфомы Ходжкина [25]. Еще ранее вывод об усилении непосредственного повреждающего действия ионизирующего излучения на опухолевые ткани пищевода при использовании локальной СВЧ-гипертермии сделали Г. В. Голдобенко и соавт. [7]. Отмечаются также успешные попытки в использовании радиочастотной гипертермии для улучшения результатов лечения опухолей головного мозга: разрабатываются специальные системы нагрева, проводятся экспериментальные и клинические исследования [5, 60, 71, 75].

Среди нерешенных проблем радиочастотной гипертермии прежде всего следует назвать проблему полноценного нагрева всего объема опухоли и адекватного температурного контроля. Требуют дальнейшего изучения негативные факторы, сопровождающие клиническое применение этого вида гипертермии. Не определены дифференцированные подходы к выбору метода гипертермии при различных типах и локализациях опухолей и в комплексе с различными методами противоопухолевой терапии и др. Однако, несмотря на существование проблемных вопросов фундаментального и прикладного характера в комплексном лечении больных с использованием радиочастотной терапии, в настоящее время доказана эффективность ее применения при лече-

нии опухолей ряда локализаций и перспективность дальнейшей разработки этих вопросов в онкологии.

Особым направлением использования электромагнитного излучения является радиочастотная абляция (РЧА), которая в последние годы заняла лидирующую позицию среди методов локального воздействия при злокачественных новообразованиях.

Как известно, абляция (от лат. *ablatio* — отнимание, разрушение) — это прямое направленное разрушение ткани, которое достигается различными способами физического или химического воздействия. Из методов абляции сегодня наиболее применяемым является высокочастотная абляция, прежде всего РЧА. Эта технология подразумевает введение специального атравматического электрода в опухоль и воздействие на последнюю током (полем) частотой 450—500 кГц (микроволновый диапазон используется значительно реже). В результате процедуры опухолевая ткань разогревается до высокой температуры (60—90°C), при которой происходят необратимые изменения в клетках: опухолевая масса постепенно некротизируется (коагуляционный некроз).

Метод радиочастотной термодеструкции впервые был применен для абляции опухолей печени. Первые экспериментальные работы были опубликованы в 80-х годах XX века, а уже в середине 90-х годов вышли в свет материалы о результатах предварительных клинических испытаний [64, 70]. Через год появились публикации о применении РЧА для абляции опухолей легких, затем почки и других органов.

Первые РЧ-системы позволяли создавать зону гипертермии малого размера (до 2 см в диаметре), и несколько лет ушло на техническое усовершенствование оборудования. Современные устройства для абляции, снабженные навигационными системами, дают возможность получать область некроза до 7 см в диаметре в ходе одной аппликации [12].

Известны несколько вариантов реализации РЧА:

— чрескожное введение тонкого электродного зонда в виде иглы в опухоль (наиболее распространенный способ);

— подведение электрода через лапароскоп (требуется небольшого разреза и применяется преимущественно в брюшной полости);

— РЧА можно выполнять во время операции в качестве дополнительного метода иссечения.

В настоящее время достаточно широк спектр производимых для РЧА аппаратов. Бесспорными лидерами в этой области являются: «Rita Medical Systems», «RadioTherapeutics» и «Radionics» [31].

Согласно классификации, рекомендуемой Международным обществом интервенционных радиологов, выполнение абляции включает 5 последовательных этапов: планирование, прицеливание, мониторинг, контроль и оценка эффективности лечения [58, 59].

Наибольший опыт РЧА накоплен при лечении первичного рака печени, первичного и метастатического рака легких и рака почек. Частота полных некрозов в

опухоли, являющихся важнейшим критерием эффективности любого метода абляции, при РЧА может достигать 90—100%, особенно при малых размерах новообразований. Она зависит от размеров и локализации опухоли, теплопроводящих свойств кровеносных сосудов и существенно варьирует в имеющихся публикациях [12]. Обзор результатов и осложнений при применении РЧА при этих локализациях опухолей приведен в ряде работ [31, 53, 57, 62].

Сфера использования РЧА постоянно расширяется. Имеются сообщения о применении этого метода при деструкции опухолей молочной железы, надпочечников, предстательной, щитовидной и поджелудочной желез, селезенки, остеонидной остеомы и др. [56, 61, 68, 76]. Однако онкологическая целесообразность воздействия при них может быть оценена только после глубокого анализа результатов более многочисленных и прежде всего рандомизированных исследований.

Таким образом, радиочастотная термоабляция опухолей является сравнительно новым и активно развивающимся направлением деструкции опухолей различных локализаций. Она считается сравнительно безопасным методом, позволяющим оказывать эффективное локальное противоопухолевое действие, дополняя комплекс терапевтических методов, применяемых в современной онкологии. Для окончательного определения роли и места РЧА опухолей в противораковой терапии необходимы дальнейшие наблюдения и комплексная оценка отдаленных результатов применения этого метода в клинической онкологии.

### Заключение

Как свидетельствуют приведенные данные, методы высокочастотной электротерапии, исходя из разнообразных механизмов их действия, могут занять определенное место в комплексном лечении онкологических больных. Их можно использовать как в небольших, принятых в физиотерапии, так и высоких дозировках. Первые показали свою эффективность главным образом при подготовке больных к специальному лечению, для борьбы с осложнениями традиционных для онкологии (химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия) методов лечения, а также в реабилитации онкологических больных. В высоких дозировках они в виде РЧА и гипертермии применяются значительно шире, прежде всего для повышения эффективности лучевой и химиотерапии, а в ряде случаев и самостоятельно. Однако, думается, что для окончательного выяснения места методов высокочастотной электротерапии в клинической онкологии необходимы широкие, хорошо организованные, доказательные комплексные исследования с длительным сроком наблюдения за больными, получавшими лечение злокачественных опухолей с использованием указанных физических методов. Полагаем, что подготовленный обзор будет способствовать активизации таких работ в Беларуси.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В. А., Бобро Л. И., Зинченко В. А. // *Клинич. онкология.*— 1992.— № 2.— С. 62—67.
2. Барабой В. А., Зинченко В. А., Гавриленко М. Ф. и др. *Терморадіотерапія в онкології // Укр. радіологіч. журн.*— 1995.— № 3.— С. 372—380.
3. Белецкая О. М., Макаренко Б. И., Лысенко Н. А., Безносенко Б. И. // *Зарубежная радиоэлектроника.*— 1996.— № 12.— С. 25—28.
4. Борисов В. А., Шинкарев С. А., Ильин Н. В., Масленникова А. В. // *СТМ.*— 2012.— № 2.— С. 80—85.
5. Гаврилов В. М., Дементьев В. К., Назарова Ю. Ю. // *Биомед. радиоэлектроника.*— 2013.— № 4.— С. 9—13.
6. Гешелин С. А., Запорожан В. Н., Чубей М. Я. и др. // *Миллиметровые волны в медицине.*— М., 1991.— С. 102—104.
7. Голдобенко Г. В., Исаев И. Г., Давыдов М. И. и др. // *Мед. радиология.*— 1989.— № 6.— С. 65—67.
8. Грушина Т. И. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2013.— № 1.— С. 70—79.
9. Гудцова Т. Н., Жукова Г. В., Гаркави Л. Х. и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*— 2010.— Т. 150, № 11.— С. 593—598.
10. Девятков Н. Д. // *Миллиметровые волны в медицине.*— М., 1989.— С. 10—15.
11. Девятков Н. Д., Бецкий О. В., Кабисов Р. К. и др. // *Биомед. радиоэлектроника.*— 1998.— № 1.— С. 56—62.
12. Долгушин Б. И., Косырев В. Ю., Рампрабанант С. // *Практич. онкология.*— 2007.— Т. 8, № 4.— С. 219—227.
13. Жукова Г. В., Гаркави Л. Х., Златник Е. Ю., Евстратова О. Ф. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— 2005.— № 4.— С. 3—12.
14. Запорожан В. Н., Гешелин С. А., Хаит О. В. и др. *Применение электромагнитного излучения низкой интенсивности миллиметрового диапазона для комплексного лечения доброкачественных и злокачественных опухолей матки: Методич. рекомендации по применению ММ-терапии при различных нозологических формах.*— М., 1992.— С. 57—64.
15. Зиновьев С. В. // *Журн. научн. публикаций аспирантов и докторантов.*— 2008.— № 2.— С. 160—163.
16. Ивакин В. М., Гульницкая В. В., Симонова Е. Е. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— 1997.— № 9—10.— С. 49—50.
17. Кабисов Р. К. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— 1992.— № 1.— С. 55—61.
18. Кабисов Р. К. // *Биомед. радиоэлектроника.*— 1998.— № 1.— С. 48—55.
19. Кабисов Р. К., Рыков В. И. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— М., 1991.— С. 43—48.
20. Карева Н. П., Посева М. И., Ефремов А. В. и др. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— 2005.— № 3.— С. 59—66.
21. *Квантовая терапия в онкологии. Экспериментальные и клинические исследования: Методич. рекомендации для врачей / Л. А. Дурнов и соавт.*— М., 2002.
22. Колмацуй Н. Б., Левицкий Е. Ф., Голосова О. Е., Пыжова И. Б. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2013.— № 2.— С. 4—7.
23. Корытова Л. И., Британчук М. М. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— 1995.— № 5.— С. 58—59.
24. Кулик Г. И. // *Вопр. онкологии.*— 1989.— Т. XXXV, № 7.— С. 778—786.
25. Курпешев О. К., Павлов В. В., Шкляев С. С. // *Сибирский онкологич. журнал.*— 2013.— № 4.— С. 28—30.
26. Курпешев О. К., Цыб А. Ф., Мардынский Ю. С. и др. *Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей.*— Обнинск, 2007.
27. Курпешев О. К., Мардынский Ю. С., Бердов Б. А. *Локальная электромагнитная гипертермия злокачественных опухолей: Методическое пособие для врачей.*— Обнинск, 2001.
28. Лян Н. В., Воторопин С. Д. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— 1995.— № 5.— С. 51—54.
29. Орел В. Э., Смоланка И. И., Дзятковская И. И. // *Журн. АМН України.*— 2009.— Т. 15, № 2.— С. 289—309.
30. Орел В. Э., Смоланка И. И., Коровин С. И. и др. *Электромагнитное поле радиоволн в онкологии.*— Киев, 2005.
31. Петренко К. Н., Полищук Л. О., Гармаева С. В., Скипенко О. Г. // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2007.— № 2.— С. 10—18.
32. Плетнев С. Д., Девятков Н. Д., Голант М. Б. и др. // *Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине.*— М., 1991.— С. 32—42.
33. Плетнев С. Д., Девятков Н. Д., Мазурик В. Г. и др. // *Медико-биологические аспекты миллиметрового излучения.*— М., 1987.— С. 14—20.
34. Пономаренко Г. Н. *Общая физиотерапия.*— Киев, 2004.
35. Пономаренко Г. Н. *Электромагнитотерапия и светолечение.*— СПб., 1995.
36. Пономаренко Г. Н., Улащик В. С. *Общая физиотерапия.*— СПб., 2011.
37. Пресман А. С. *Электромагнитные поля и живая природа.*— М., 1968.
38. Савченко Н. Е., Жаков И. Т., Фрадкин С. З. и др. // *Мед. радиология.*— 1987.— № 1.— С. 19—24.
39. Сазонов А. Ю., Рыжкова Л. В. // *Миллиметровые волны в медицине и биологии.*— М.—Звенигород, 1995.— С. 112—114.
40. Самойлов В. О. *Медицинская биофизика.*— СПб., 2007.
41. Севастьянова Л. А. // *Вестн. АМН СССР.*— 1979.— № 2.— С. 65—68.
42. Севастьянова Л. А., Потапов С. Л., Адаменко В. Г. и др. // *Науч. докл. высшей школы: Биол. науки.*— 1969.— Т. 66, № 6.— С. 46—48.
43. Синотова О. А., Новоселова Е. Г., Глушкова О. В., Фесенко Е. Е. // *Биофизика.*— 2004.— Т. 49, вып. 3.— С. 545—550.
44. Ситко С. П., Мкртчян Л. Н. *Введение в квантовую медицину.*— Киев, 1994.
45. Смирнов А. Ю., Зиновьев С. В., Калашникова Г. Н., Боголюбов В. М. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 1989.— № 1.— С. 11—16.
46. Смирнов А. Ю., Иштурина М. Т., Зиновьев С. В. // *Фундаментальные науки и альтернативная медицина.*— Пушино, 1997.— С. 73—74.
47. Тамразов Р. И., Барсуков Ю. А., Ткачев С. И. и др. // *Онкологическая колопроктология.*— 2011.— № 3.— С. 12—20.
48. Теппоне М., Авакян Р. // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.*— 2003.— № 1.— С. 3—9.
49. Трубник Б. П., Ситко С. П., Шалимов А. А. // *Физика живого.*— 1997.— Т. 5, № 1.— С. 90—95.
50. Улащик В. С. *Большой справочник физиотерапевта.*— Минск, 2012.
51. Улащик В. С., Лукомский И. В. *Общая физиотерапия.*— Минск, 2003.
52. Ушаков А. А. *Практическая физиотерапия.*— М., 2009.
53. Федоров В. Д., Вишневецкий В. А., Корняк Б. С. и др. // *Хирургия.*— 2003.— № 10.— С. 77—80.
54. Ширяев В. М., Назаров А. А., Зубовский Г. А., Конопляников А. Г. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2002.— № 5.— С. 36—38.
55. Яковлева М. И. *Физиологические механизмы действия электромагнитных полей.*— Л., 1973.
56. Cioni R., Armillotta N., Bargellini I., et al. // *Eur. Radiol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 1203—1208.
57. Gillams A. // *Brit. J. Cancer.*— 2005.— Vol. 92.— P. 1825—1829.
58. Goldberg S., Charboneau J., Dodd G., et al. // *Radiology.*— 2003.— Vol. 228, № 2.— P. 335—345.
59. Goldberg S., Grassi C., Cardella J., et al. // *Radiology.*— 2005.— Vol. 235, № 3.— P. 728—739.
60. Kakinuma K., Tanaka R., Takahashi H., et al. // *Int. J. Hypertherm.*— 1996.— Vol. 12.— P. 157—165.
61. Kojima H., Tanigawa N., Kariya S., et al. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*— 2006.— Vol. 29.— P. 1022—1026.

62. Lee M., Curley S., Tanabe K. Radio-Frequency Ablation for Cancer.— New York, 2004.
63. Logani M. K., Szabo I., Makar V., et al. // Bioelectromagnetics.— 2006.— Vol. 27, № 4.— P. 258—264.
64. McGahan J., Browning P., Brock J., Tesluk H. // Invest. Radiol.— 1990.— Vol. 25.— P. 267—270.
65. Oleson J. R., Sim D. A., Manning M. R. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1984.— Vol. 10, № 12.— P. 2231—2239.
66. Orel V. E., Dzyatkovskaya I. I., Romanov A., Kozarenko T. // Experim. Oncol.— 2007.— Vol. 27, № 2.— P. 156—158.
67. Overgaard J., Gonzaler G., Hulchof M., et al. // Lancet.— 1995.— Vol. 345.— P. 540—543.
68. Peyser A., Applbaum Y., Khoury A., et al. // Ann. Surg. Oncol.— 2007.— Vol. 14.— P. 591—596.
69. Ritz R., Heckl S., Safavi-Abbasi S., et al. // World J. Surg. Oncol.— 2008.— Vol. 6.— P. 45—49.
70. Rossi S., Fornari F., Pathies C. // Tumor.— 1990.— Vol. 76.— P. 54—57.
71. Ryan T., Hoopes P., Taylor J., et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1991.— Vol. 20.— P. 739—750.
72. Sakurai H., Hayakawa K., Mitsuhashi N., et al. // Int. J. Hypertherm.— 2002.— Vol. 18, № 5.— P. 472—483.
73. Sitko S. P., Mkrtychian L. N., Derendiaev S., et al. // Физика живого.— 1993.— Т. 1, № 1.— С. 110—131.
74. Sneed P., Stauffer P., Medermott A., et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1998.— Vol. 40.— P. 287—295.
75. Takahashi H., Suda T., Motoyama H., et al. // Эксперим. онкология.— 2000.— Vol. 22.— P. 186—190.
76. Toyota N., Naito A., Kakizawa H., et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol.— 2005.— Vol. 28.— P. 578—583.

Поступила 30.01.14.

#### HIGH-FREQUENCY ELECTROTHERAPY IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL ONCOLOGY

V. S. Ulashchuk

Some data on applying electromagnetic fields of various intensities and frequencies in the experimental and clinical oncology are presented. Low-intensive EHF and microwave therapy are demonstrated to be applicable in treatment and rehabilitation of patients with malignant tumors. Appliance of electromagnetic radiation for tumors hypothermia and ablation is described. The radio-frequency electrotherapy challenges and prospects when used for treating malignant neoplasms are analyzed.

**Key words:** malignancies, electromagnetic waves, radio-frequency hyperthermia, radio-frequency ablation, antineoplastic effect.

#### Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.  
Институт физиологии НАН Беларуси.  
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 332-16-00.

**ПОДПИСКА 2015**

### Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Продолжается подписка  
на журнал “Здравоохранение” на 1-е полугодие 2015 года.

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП “Белпочта”, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия “Белсоюзпечать”, а также при помощи платежно-справочных терминалов, через систему “интернет-подписка” (подробности на сайте РУП “Белпочта” [www.belpost.by](http://www.belpost.by)).

Подписаться можно с любого ближайшего подписного месяца как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Казахстане, Литве, Латвии, Молдове, Болгарии.

#### Подписные индексы:

в Беларуси — 74912 (инд.), 749122 (ведом.)  
за рубежом — 74912

**Не забудьте своевременно оформить подписку**

С. Ф. ГАЛИМОВА

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ\* (ЧАСТЬ 2)

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Минздравсоцразвития Российской Федерации

*Освещены современные представления о ведении пациентов с лекарственными поражениями печени (ЛПП) и мерах профилактики у них. ЛПП имеют широкий спектр клинических проявлений, от бессимптомного повышения активности сывороточных трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Задача клинициста — своевременно отменить «причинный» препарат и по показаниям назначить специфическую и/или симптоматическую терапию. Меры профилактики включают глобальный контроль за проведением клинических и постмаркетинговых исследований. В основе профилактических мероприятий относительно конкретного пациента лежат соблюдение режима приема препарата, анализ факторов риска, полипрагмазии, лекарственных взаимодействий, проведение надлежащего обследования пациента при назначении средств, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием.*

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, профилактика, ведение пациента, рекомендации.

В разделе о ведении пациентов с лекарственными поражениями печени (ЛПП) можно выделить несколько ключевых моментов: отмена «причинного» препарата либо продолжение его приема, специфическая терапия, симптоматическое лечение и профилактика лекарственных поражений печени.

Отменить или продолжить прием «причинного» препарата?

Как известно, лекарственные поражения печени имеют широкий спектр клинических проявлений, которые могут варьировать от бессимптомного незначительного изменения биохимических тестов крови до тяжелого гепатита с желтухой вплоть до фульминантной печеночной недостаточности.

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена «причинного» препарата приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель [1, 3, 14]. Разрешение в еще более поздние сроки либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречаются редко [21]. При холестатическом варианте улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены «причинного» препарата [21]. Другой вариант течения ЛПП — бессимптомное повышение активности трансаминаз без тенденции к прогрессированию на фоне продолжающегося приема «причинного» препарата, которое принято называть адаптацией или толерантностью [14, 21, 32].

Учитывая разные варианты течения ЛПП, в каждом конкретном случае приходится решать вопрос об от-

мене или продолжении приема «причинного» препарата индивидуально. Очевидно, что при тяжелом, быстро прогрессирующем течении заболевания такой вопрос не стоит. В остальных случаях единая точка зрения на тактику ведения пациентов отсутствует.

В настоящее время не разработаны международные рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени, поэтому авторы многочисленных руководств по гепатологии предлагают собственные алгоритмы. Большинство ведущих гепатологов единодушно полагают, что незначительное или умеренное повышение активности трансаминаз не требует отмены «причинного» препарата. N. Kaplowitz, T. Kazuto и соавт., H. J. Zimmerman считают, что активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) менее 5 относительно верхней границы нормы (N) при отсутствии клинических проявлений дает основание продолжить прием «причинного» препарата с последующим тщательным наблюдением за пациентом, в то время как при АЛТ более 8N показана незамедлительная его отмена [13, 14, 34]. По мнению S. Chitturi и соавт., поводом для отмены «причинного» препарата служит любое повышение активности АЛТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных тестов: билирубина, альбумина или протромбинового времени — международного нормализованного отношения (ПБ-МНО) [8].

При появлении у пациента с лекарственным поражением печени желтухи необходимо всегда помнить о существовании правила Хайя, названного в честь Хаймана Циммермана [34]. Ученый первым заметил, что желтуха, возникающая в любой момент от начала приема нового лекарственного препарата у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП (повышение активности аспартатаминотрансферазы — АСТ или АЛТ более 3N или щелочной фосфатазы более 1,5N) в комбинации с повышением уровня билирубина (более 3N) служит неблагоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о тяжелом поражении печени и потенциально высокой летальности. До начала эры трансплантации последняя достигала в США 10—50% [21]. По этой причине пациенты с гепатоцеллюлярным типом ЛПП и желтухой нуждаются в наблюдении в специализированном гепатологическом отделении. Правило Хайя нашло подтверждение в дальнейшем в клинических исследованиях и в настоящее время широко применяется в клинической практике [5, 6]. Американская организация FDA (Food and Drug Administration) рекомендует применять правило Хайя в качестве биомаркера для выявления препаратов, обладающих гепатотоксическим действием, при проведении клинических исследований. В случае соответствия этому правилу прием «причинного» препарата следует прекратить.

В проекте рекомендаций FDA по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени (<http://www.fda.gov/cder/guidance.7507dft.htm>) предлагаются

\* Часть 1-я статьи см. в № 7 за 2013 г.

следующие критерии для отмены «причинного» препарата: гепатоцеллюлярный тип ЛПП — при повышении активности АЛТ >8N в любой момент от начала приема «причинного» препарата или активности АЛТ >5N на протяжении более 2 нед или активности АЛТ >3N в сочетании с увеличением уровня билирубина >2N или ПБ-МНО >1,5N. Для холестатического типа ЛПП — при возникновении желтухи, увеличении содержания билирубина в сыворотке крови >3N или удлинении ПБ-МНО >1,5N [22].

**Специфическая терапия.** Единственным средством, обладающим доказанной эффективностью в лечении ЛПП, является N-ацетилцистеин у пациентов с поражением печени вследствие передозировки парацетамола [8, 26]. Ацетилцистеин (АЦЦ) — производное аминокислоты цистеина, больше известный как муколитическое средство. Он широко применяется в токсикологии при острых отравлениях различными химическими веществами (ртуть, мышьяк, кадмий, фенолы и др.). Препарат оказывает антиоксидантное действие за счет свободной сульфгидрильной группы, способной непосредственно взаимодействовать с токсинами и нейтрализовывать их. Не менее важные эффекты АЦЦ включают способность восполнять запасы глутатиона посредством активации его синтеза и обезвреживать химические субстраты.

При отравлении парацетамолом N-ацетилцистеин может назначаться перорально или парентерально. Однако предпочтителен первый путь введения в кратчайшие сроки после отравления: 140 мг/кг в течение первых 4 ч, затем 70 мг/кг каждые 4 ч. Общая рекомендуемая длительность введения составляет 72 ч. Показаниями для внутривенных инъекций рассматриваются фульминантная печеночная недостаточность, неукротимая рвота, риск аспирации или другие причины, по которым невозможен прием препарата *per os*. Рекомендуемый режим парентерального введения в первые сутки после отравления: 150 мг/кг (на 200 мл 5% раствора глюкозы) в течение первого часа, 50 мг/кг (на 500 мл 5% раствора глюкозы) в последующие 4 ч, затем 100 мг/кг (на 1000 мл 5% раствора глюкозы) на протяжении следующих 16 ч. Общая продолжительность внутривенного введения — 20—21 ч [4, 27]. Наиболее высокие показатели эффективности N-ацетилцистеина отмечаются при введении препарата в первые 8 ч после отравления.

В рандомизированном клиническом исследовании внутривенное введение N-ацетилцистеина 6,25 мг/кг/ч приводило к уменьшению смертности, снижению частоты развития отека мозга и необходимости использования вазопрессоров у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью при назначении препарата спустя 24 ч после отравления парацетамолом [11, 15].

Значимой представляется информация из отдельных сообщений об эффективности N-ацетилцистеина при тяжелом ЛПП, вызванном приемом вальпроевой кислоты и сульфасалазина [30]. Однако полученные обнадеживающие результаты нуждаются в подтверждении в клинических исследованиях.

Некоторые авторы к специфической терапии относят L-карнитин, обладающий эффективностью в лечении тяжелых ЛПП, вызванных вальпроевой кислотой [7]. Карнитин представляет собой производное аминокислот метионина и лизина и служит кофактором бета-окисления жирных кислот, обеспечивает транспорт свободных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, а также их расщепление с образованием ацетил-КоА. Известно и то, что L-карнитин оказывает стимулирующее действие на обменные процессы, энергетический обмен, нормализует липидный и углеводный обмен, служит ингибитором TNF- $\alpha$ . Препарат широко применяется в клинической практике при сердечно-сосудистой патологии, сосудистых заболеваниях головного мозга, деменции и др. [29].

Вальпроевая кислота обладает способностью подавлять синтез посредством уменьшения концентрации альфа-кетоглутарата и вызывать дефицит карнитина в организме. Установлено, что прием карнитина активизирует бета-окисление вальпроевой кислоты, тем самым ограничивая цитозольное омега-окисление жирных кислот и образование токсичных метаболитов, участвующих в реакциях гепатотоксичности и накоплении аммиака. Важную роль в развитии гепатотоксических реакций при приеме вальпроевой кислоты может играть исходный дефицит карнитина. Разные авторы рекомендуют вводить препарат в кратчайшие сроки после отравления в следующем режиме: 100 мг/кг внутривенно однократно, затем 50 мг/кг внутривенно каждые 4 ч до улучшения состояния [16, 17].

По результатам ретроспективного исследования, включавшего 92 пациента с фульминантной печеночной недостаточностью, развившейся вследствие приема вальпроевой кислоты, назначение L-карнитина приводило к увеличению выживаемости с 10 до 48% ( $P < 0,001$ ). Повышение этого показателя отмечалось только при внутривенном способе введения L-карнитина (69% при внутривенном и 29% при энтеральном) в дозе 50—100 мг/кг с интервалом в 6—8 ч [7].

**Симптоматическая терапия.** Симптоматическая терапия при ЛПП имеет некоторые отличия в зависимости от их типа. Ниже приведены данные о препаратах, эффективность которых оценивалась в клинических исследованиях у рассматриваемой категории больных.

**Глюкокортикостероиды.** Краткосрочное назначение преднизолона 10—80 мг в сутки обладает эффективностью у пациентов с ЛПП, имеющих проявления гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия) [13, 14, 35]. В остальных случаях назначение кортикостероидов неоправданно. Одна из причин заключается в отсутствии крупных клинических исследований, направленных на оценку эффективности глюкокортикоидов исключительно у больных с ЛПП, и вторая — недоказанная эффективность данной группы препаратов у участников исследований. Например, в одном из немногочисленных мультицентровых исследований с участием 62 пациентов с острой печеночной недостаточностью, в числе которых 10 имели ЛПП (6 — галотан, 2 — метилдофа, 1 — изониазид,

1 — пропилтиоурацил), также не было отмечено преимущество терапии гидрокортизоном от 40 до 800 мг в сутки.

*Урсодезоксихолевая кислота (УДХК).* УДХК, состоящая из гидрофильных желчных кислот, широко применяется при холестатических заболеваниях печени и имеет многообразные механизмы эффективного влияния: 1) цитопротективный — защита холянгиоцитов от повреждающего воздействия гидрофобных желчных кислот; 2) холеретический — стимуляция секреции желчи; 3) активация обезвреживания гидрофобных желчных кислот и 4) ослабление апоптоза гепатоцитов, активированного желчными кислотами [24, 25]. Имеются сообщения об эффективности УДХК в лечении холестатического и смешанного вариантов ЛПП, развившихся вследствие приема метотрексата, флутамида (антиандрогенное противоопухолевое средство), флувастатина и других препаратов [9, 23]. При указанных вариантах ЛПП назначение УДХК патогенетически обосновано и дает возможность не только уменьшить выраженность клинических проявлений синдрома холестаза (интенсивность кожного зуда, желтухи, выраженность общей слабости), но и нормализовать лабораторные показатели. Рекомендуемые дозы УДХК составляют 13—15 мг на 1 кг массы тела в сутки в 3 приема [10, 30]. Препарат отличается хорошая переносимость и выгодный профиль безопасности, а также возможность длительного приема.

*Холестирамин или колестипол.* Представляют собой анионообменные смолы, образующие при поступлении в тонкую кишку невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, что приводит к нарушению реабсорбции и усилению выведения последних из организма. Применение данных препаратов, по результатам многочисленных исследований, при холестатическом типе ЛПП позволяет уменьшить интенсивность кожного зуда и желтухи [13, 14]. Рекомендуемые дозы холестирамина (пакетики по 4,7 г) от 1 до 4 пакетиков в сутки, у колестипола начальная доза составляет 5 г в сутки. Суточная доза подбирается индивидуально. Учитывая способность холестирамина и колестипола связывать УДХК и другие препараты в тонкой кишке, препятствуя в результате их всасыванию и ослаблению эффективности, необходимо выдерживать временной интервал не менее 2 ч до или 4—6 ч после приема других средств. Нельзя забывать также о риске развития гиповитаминоза и геморрагического синдрома вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, К) при длительном приеме названных препаратов.

Адеметионин (S-аденозилметионин, SAM), известный в России под торговыми названиями «Гептрал», «Гептор», представляет собой кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. В клетке SAM участвует в реакциях трансметилирования, транссульфурирования и аминопролирования. Это позволяет препарату вмешиваться в синтез желчи, восполнять дефицит глутатиона и улучшать регенерацию печени [18]. В США и Канаде S-аденозил-

метионин продается в качестве пищевой добавки под разными торговыми наименованиями. В России, Италии и Германии адеметионин выписывается врачом.

Некоторые исследования показали, что SAM обладает определенной эффективностью в лечении депрессии, заболеваний печени и остеоартрита [2, 12]. Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о его эффективности у лабораторных мышей с гепатотоксическим поражением печени в результате введения парацетамола [28]. В клинических исследованиях продемонстрированы хорошие результаты у пациентов с алкогольной болезнью печени [19].

Несмотря на отдельные исследования, изучавшие применение SAM у пациентов с ЛПП, крупномасштабных международных мультицентровых исследований по оценке его эффективности у рассматриваемой категории пациентов проведено не было. Одна из причин, вероятно, обусловлена особенностями ЛПП. Недостатком препарата служит очень низкая биодоступность при пероральном применении (5%).

*Силимарин,* содержащий алкалоиды расторопши пятнистой, в качестве действующего вещества имеет силибинин. Механизм действия связывают с противовоспалительными, антифибротическими свойствами препарата, ослаблением перекисного окисления липидов.

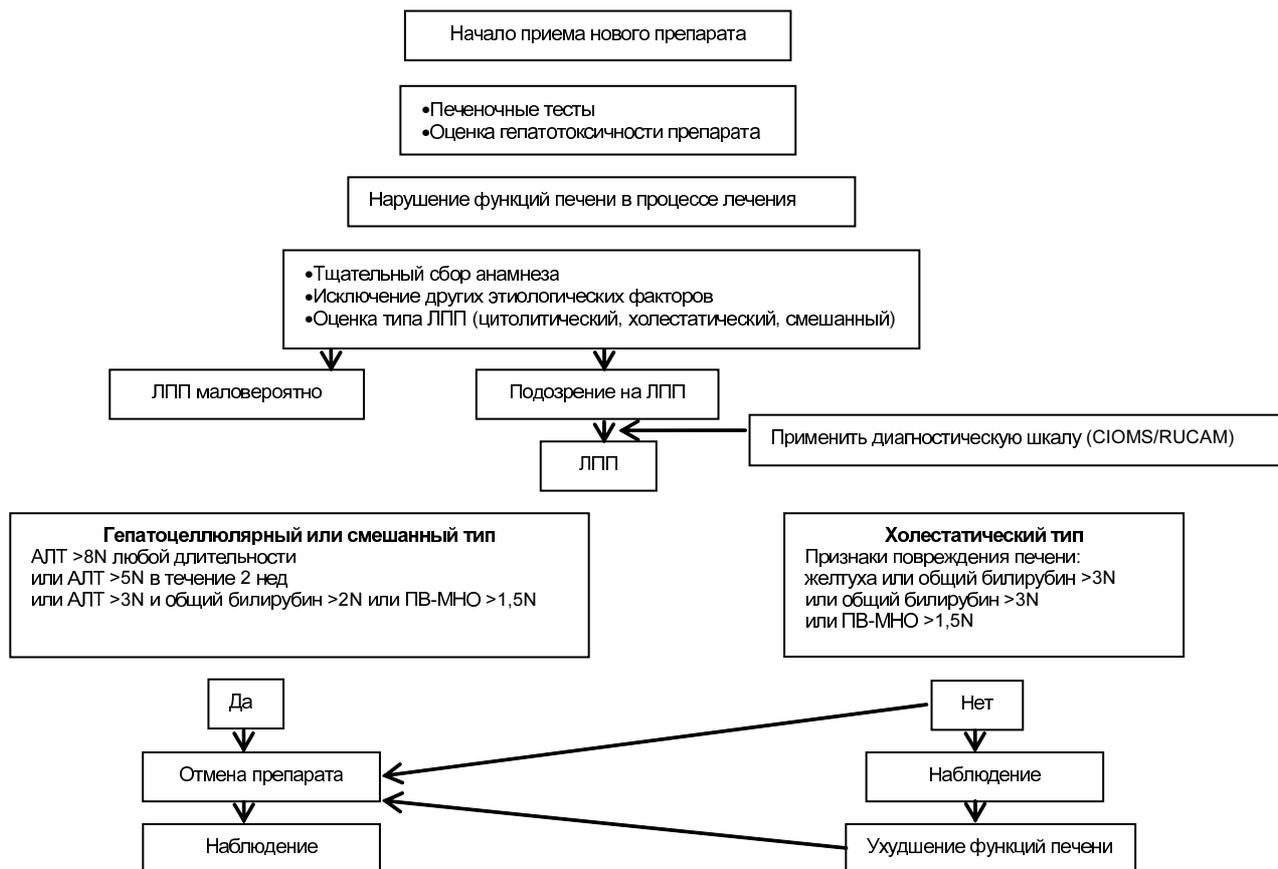
Мета-анализ 14 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, два из которых включали пациентов с ЛПП, показал, что применение силимарина при хронических заболеваниях печени не приводит к значимому снижению активности трансаминаз, поэтому данный препарат не рекомендуется в лечении лекарственной гепатотоксичности [20, 30].

*Фолиевая кислота.* Установлено, что фолиевая кислота обладает эффективностью в лечении ЛПП, вызванного приемом метотрексата. В исследованиях она назначалась пациентам в течение первых 24 ч от момента его приема (из расчета 0,25—0,5 мг на каждый мг метотрексата) [30, 31].

Н. Takikawa, опубликовавший в Японии результаты анализа 1676 случаев ЛПП в период с 1997 г. по 2006 г., указал, что при гепатоцеллюлярном типе ЛПП лечение проводится глицерризином либо препаратами УДХК. При холестатическом варианте — препаратами УДХК, преднизолоном и/или фенобарбиталом.

При неэффективности всех проводимых мероприятий единственным методом лечения, способным спасти жизнь больного, может быть трансплантация печени.

**Рекомендации по ведению пациентов с ЛПП.** Среди различных алгоритмов ведения пациентов с ЛПП наиболее обоснованными представляются рекомендации японских исследователей Т. Kazuto и S. Yukihiro (рисунок). Авторы предлагают перед началом приема любого препарата, обладающего потенциальным гепатотоксическим действием (согласно информации в инструкции к препарату), всегда проводить исследование функциональных печеночных тестов [14].



Клинические рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени по Т. Kazuto, S. Yukihiro [17]

Когда у пациента с исходно нормальными значениями печеночных ферментов в процессе приема препарата/ов отмечены клинические симптомы поражения печени или выявлены отклонения указанных лабораторных показателей, необходимо прежде всего тщательно собрать лекарственный анамнез, включая оценку получаемой дозы препарата, пути его введения и т. д. При физикальном исследовании следует обратить внимание на наличие лихорадки, сыпи и желтухи. Параллельно исключают другие возможные этиологические факторы с помощью лабораторных методов диагностики и по показаниям — методов визуализации [см. табл. 2 в 1-й части статьи]. Лабораторное исследование включает определение активности трансаминаз в сыворотке крови, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, клинический анализ крови с подсчетом количества эозинофилов и коагулограмму. Суммируя результаты обследования и основываясь на классификации ЛПП, уточняют тип ЛПП.

Следующий этап диагностики — применение одной из диагностических шкал, предпочтительно CIOMS/RUCAM для подтверждения или исключения ЛПП. При подтверждении диагноза важно решить вопрос о продолжении приема или отмене «причинного» препарата. В случае, если «причинный» препарат не может быть отменен (например, он играет ключевую роль в терапии тяжелого заболевания) или от-

мена нежелательна, то возможно продолжение его применения при условии тщательного наблюдения за состоянием больного и с помощью лабораторных тестов крови. Показаниями для отмены «причинного» препарата служат следующие критерии. Для пациентов с гепатоцеллюлярным или смешанным типом ЛПП повышение активности АЛТ >8N любой длительности или активности АЛТ >8N, сохраняющейся на протяжении 2 нед, или активности АЛТ >3N в сочетании с повышением уровня общего билирубина >2N, или ПВ-МНО >1,5N. Для больных с холестатическим типом ЛПП отмена «причинного» препарата показана при присоединении симптомов повреждения печени в виде желтухи или повышения уровня общего билирубина >3N, или увеличения ПВ-МНО >1,5N. После отмены «причинного» препарата пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

В случае отсутствия показаний для отмены препарата рекомендуется продолжить его прием на фоне динамического наблюдения. При ухудшении состояния больного необходима отмена «причинного» препарата [14].

**Профилактика ЛПП.** Меры профилактики ЛПП условно можно разделить на глобальные и индивидуальные (относительно конкретного пациента).

Мероприятия глобального характера подразумевают воздействие на процессы создания лекарственного средства, его экспериментальные и клинические

кие исследования, а также постмаркетинговые испытания, изучающие результаты применения препаратов после выхода на фармацевтический рынок [21, 30, 33].

Первая возможность профилактики ЛПП существует уже на этапе разработки лекарственного средства, а также его изучения на экспериментальных животных. Доклинические исследования позволяют выявить прежде всего дозозависимые гепатотоксические реакции, но не реакции типа В.

Следующий этап — первая фаза клинических исследований по оценке безопасности препарата, которая предоставляет первую возможность выявления у человека реакций типа А (дозозависимых). Ограниченное количество участников (12—30 здоровых добровольцев) и непродолжительный период приема низких доз препарата на этой стадии также не позволяют выявить реакции типа В (дозонезависимые).

В последующие фазы клинических исследований, оценивающие эффективность препарата, вероятность регистрации случаев ЛПП возрастает за счет увеличения количества участников. Подсчитано, что при обнаружении одного клинически значимого случая ЛПП количество обследуемых пациентов должно как минимум в 3 раза превышать частоту реакции. Например, 3-я фаза клинических исследований включает 3000 больных. Если учесть, что идиосинкратические реакции возникают с частотой 1 случай на 10 000—100 000 пациентов, то при обнаружении хотя бы одной такой реакции потребуется дополнительное исследование препарата как минимум у 30 000 пациентов, что, безусловно, влечет за собой существенные затраты для фармацевтических компаний [21, 30].

Наглядное подтверждение того, как недостаточное количество участников исследований привело к тяжелым последствиям после выхода медикамента на рынок, представляют события с препаратом «Троглитазон» (Rezulin). Он был первым представителем сахароснижающих средств группы тиазолидиндионов, одобренным FDA в 1997 г. В процессе клинических исследований, включавших 2510 пациентов, у 12 из них отмечалось 10-кратное повышение активности сывороточных трансаминаз на фоне приема троглитазона, у 5 — более чем 20-кратное. Острой печеночной недостаточности не наблюдалось. После выхода на фармацевтический рынок, когда 2 млн пациентов был назначен троглитазон, начали поступать многочисленные сообщения о случаях острой печеночной недостаточности. Несмотря на это, препарат не был немедленно отозван с рынка, поскольку его преимущества, казалось, превышают риск печеночных осложнений. Однако когда количество тяжелых гепатотоксических реакций достигло 90, среди которых 68 было с летальным исходом, а 10 пациентам потребовалась пересадка печени, решением FDA препарат был отозван с рынка. Период с момента его поступления в продажу до отзыва составил 3 года [21, 33].

Изложенная ситуация свидетельствует, что проведение постмаркетинговых исследований, направленных на изучение безопасности новых лекарственных средств, имеет не менее важное значение, чем проведение самих клинических испытаний. Именно по этой причине многие авторы в качестве меры профилактики ЛПП в последние годы предлагают клиницистам откладывать назначение новых препаратов в течение первого года после выхода на рынок, особенно при отсутствии у них существенных преимуществ перед препаратами-предшественниками.

К профилактическим индивидуальным мерам, которые необходимо соблюдать врачам и разъяснять пациентам в повседневной практике, относятся следующие: 1) надлежащее применение препарата, то есть соблюдение дозы, кратности и длительности приема, а также пути введения; 2) не рекомендовать препараты с потенциальным гепатотоксическим действием пациентам с факторами риска; 3) избегать полипрагмазии, в том числе одновременного приема нескольких препаратов на основе трав, а также учитывать лекарственные взаимодействия; 4) мониторировать биохимические тесты крови в процессе фармакотерапии в случае обнаружения у пациента фактора/ов риска ЛПП и при назначении препарата с потенциальным гепатотоксическим действием; 5) информировать пациента о наличии у назначаемого препарата потенциального гепатотоксического действия (например, у диклофенака, изониазида), возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности, а также обращать внимание на важность проведения лабораторного обследования в процессе лечения и обращения к врачу при возникновении новых симптомов; 6) сообщать пациенту о препаратах, имеющих сходную с «причинным» структуру; 7) осуществлять раннюю диагностику ЛПП; 8) минимизировать употребление алкоголя, воздействие профессиональных вредностей; 9) лечение сопутствующих заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет и др.) [14, 21, 30, 33].

Таким образом, за последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост ЛПП в мире. Однако в связи с отсутствием единой всемирной базы данных по регистрации побочных реакций лекарств и международных рекомендаций по диагностике ЛПП и ведению соответствующих групп пациентов, истинная частота ЛПП не известна. Как правило, решение ЛПП отмечается уже после отмены «причинного» препарата. В остальных случаях достаточно симптоматическая терапия. Единственным специфическим средством, обладающим эффективностью в лечении ЛПП, вызванного парацетамолом, служит ацетилцистеин. Профилактические меры глобального характера могут позволить снизить риск поступления гепатотоксических препаратов на фармацевтический рынок, а соблюдение мер индивидуальной профилактики — предупредить развитие как ЛПП, так и их грозных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина.— М., 2005.
2. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.*— 2009.— № 5.— С. 24-29.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В. Т. Ивашкина.— 2-е изд., испр. и доп.— М., 2011.
4. Algren D. A. // *Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines.*— Geneva, 2008.
5. Andrade R. J., Lucena M. I. // *Gastroenterology.*— 2005.— Vol. 129, № 2.— P. 512—521.
6. Bjornsson E., Olsson R. // *Dig. Liver Dis.*— 2006.— Vol. 38.— P. 33—38.
7. Bohan T. P., Helton E., McDollald I., et al. // *Neurology.*— 2001.— Vol. 56.— P. 1405—1409.
8. Chitturi S., Farrell G. C. // *Schiff's Diseases of the Liver / Ed. E. R. Schiff.*— Tokyo, 2003.— P. 1059—1127.
9. Cicognani C., Malavolti M. // *Dig. Dis. Sci.*— 1996.— Vol. 41, № 11.— P. 2219—2221.
10. Denise M. H. // *US Gastroenterol. Rev.*— 2007.— P. 46—49.
11. Harrison P. M., Keays R. // *Lancet.*— 1990.— Vol. 335.— P. 1572—1573.
12. Kagan B. L., Sultzer D. L. // *Am. J. Psychiatr.*— 2008.— Vol. 147, № 5.— P. 591—595.
13. Kaplowitz N., de Leve L. D. *Drug-Induced Liver Disease.*— New York, 2003.— P. 227—242.
14. Kazuto T., Yukihiro S. // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 144, № 14.— P. 6774—6785.
15. Keays R., Harrison P. M. // *BMJ.*— 1991.— Vol. 303.— P. 1009—1026.
16. Lheureux P., Penalzoza A. // *Crit. Care.*— 2005.— Vol. 9, № 5.— P. 431—440.
17. LoVecchio F., Shriki J. // *Am. J. Emerg. Med.*— 2005.— Vol. 23, № 3.— P. 321—322.
18. Martinez-Chantar M. L., Garsia-Trevijano E. R. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2002.— Vol. 76, № 5.— P. 1177—1182.
19. Mato J., Camara J. // *J. Hepatol.*— 1999.— Vol. 30.— P. 1081—1089.
20. Mulrow C., Lawrence V. // *Techn. Assessment.*— 2000.— Vol. 21.— P. 1—9.
21. Navarro V., John R. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354, № 7.— P. 731—739.
22. Norris W., Paredes A. H., Lewis J. H. // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 24.— P. 287—297.
23. Palazzi C., D'Amico E. // *Rheumatology.*— 2003.— Vol. 42, № 10.— P. 1266—1267.
24. Paumgartner C., Beuers U. // *Clin. Liver Dis.*— 2004.— Vol. 8, № 1.— P. 67—81.
25. Paumgartner C., Beuers U. // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36, № 3.— P. 525—531.
26. Polson J., Lee W. M. // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41, № 5.— P. 1179—1197.
27. Richard C. D., Andrew R. E. // *Clin. Toxicol.*— 2006.— Vol. 44, № 1.— P. 1—18.
28. Song Z., McClain C. J. // *Pharmacology.*— 2004.— Vol. 71, № 4.— P. 199—208.
29. Steiber A., Kerner J. // *Mol. Aspects Med.*— 2004.— Vol. 25, № 5—6.— P. 455—473.
30. Tisdale J. E., Miller D. A. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.*— Am. Soc. of Health-System Pharm., 2010.— P. 771—796.
31. Van Ede A. E., Laan R. F., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2001.— Vol. 44, № 7.— P. 1515—1524.
32. Watkins P. B., Zimmerman H. J. // *JAMA.*— 1994.— Vol. 271.— P. 992—998.
33. William M. Lee // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349, № 5.— P. 474—485.
34. Zimmerman H. J. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver.*— New York, 1978.— P. 349—369.
35. Zimmerman H. J. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver.*— Philadelphia, 1999.— P. 428—433.

## DRUG-INDUCED LIVER INJURIES (PART 2)

## S. F. Galimova

Current knowledge of managing patients demonstrating drug-induced liver injuries (DILI) and preventive actions are described. DILIs have a wide spectrum of clinical symptoms – from an asymptomatic elevation of the serum transaminase activity to development of a fulminant liver failure. A clinician's task is to withdraw a causative drug and to prescribe a specific and/or symptomatic treatment in accordance with the indications in due time. Preventive measures include a global control of clinical and post-marketing investigations. Observation of the drug administration mode, analysis of risk factors, polypragmasy, drug interactions, carrying out of an appropriate investigation before prescription of potentially hepatotoxic drugs lays at the basis of prevention concerning the specific patient.

**Key words:** drug-induced liver injury, prevention, patient management, guidelines.

Статья опубликована в «Рос. журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии».— 2014.— № 1.— С. 21—28.

Печатается с разрешения главного редактора академика РАМН В. Т. Ивашкина



А. А. КУЛИКОВ, О. А. ПЕРЕСАДА, А. Н. БАРСУКОВ,  
С. В. СОЛОВЕЙ, В. П. КИРИЛЕНКО

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования; 3-я городская  
клиническая больница им. Е. В. Клумова Минска;  
РНПЦ «Мать и дитя» Минздрава  
Республики Беларусь

*В ходе исследования выявлены основные факторы риска развития и прогрессирования пролапса гениталий у женщин: беременность и роды (100%), наследственность (51,5—82,4%), травмы при родах (42,4—60%), акушерские пособия (47,1—60,6%), постменопаузальный период (58,8—81,8%), дисплазия соединительной ткани (100%), операции на органах малого таза (48,5%), избыточная масса тела и ожирение (60,6%). Впервые в Республике Беларусь проведена комплексная, ультразвуковая и электромиографическая оценка состояния мышц тазового дна. Установлена высокая частота и стойкий характер нейропатических нарушений при данной патологии (78,4%). Определена неблагоприятная прогностическая роль выраженных денервационных изменений мышц тазового дна и уменьшение ширины сухожильного центра в развитии рецидива. Уточнена степень влияния патологии на качество жизни женщин до и после оперативного лечения различных видов. Разработан способ полной реконструкции фасций таза с использованием сетчатого протеза, дополненного ампутацией шейки матки с репозицией кардинальных и крестцово-маточных связок, что позволило получить лучший анатомический и функциональный эффект при сохранении морфофункционально полноценной матки. На основании анализа клинических, ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования предложен алгоритм дифференцированного выбора метода хирургического лечения.*

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов, электромиография, тазовое дно, качество жизни, ультразвуковое исследование.

Проблема пролапса тазовых органов (ПТО) у женщин имеет не только медицинские, но и социальные аспекты [1]. По мере развития патологического процесса усугубляются функциональные нарушения со стороны мочевого пузыря и прямой кишки, приводя к физическим и моральным страданиям, частичной или полной потере трудоспособности и ухудшению качества жизни [2, 3]. Это одна из широко распространенных в гинекологической практике патологий, заболеваемость которой не имеет тенденции к снижению.

Распространенность ПТО у женщин моложе 30 лет достигает 10,1%, в возрасте от 30 до 45 лет — 40,2%, у женщин старше 50 лет — 50%, причем в 18% случаев отмечаются тяжелые формы заболевания [4]. В структуре общей гинекологической заболеваемости удельный вес ПТО составляет 28—38,9%, на его

долю приходится около 15% от всех выполняемых в гинекологии хирургических вмешательств [5—8]. В структуре показаний к плановому хирургическому лечению среди гинекологических больных ПТО занимает 3-е место после доброкачественных опухолей и эндометриоза [5, 9, 10].

В настоящее время известно более 300 способов коррекции ПТО, что, с одной стороны, свидетельствует о пристальном внимании ученых к этой проблеме, с другой — о неудовлетворительных результатах хирургического лечения [3, 11]. Анализ данных международных исследований выявил, что повторные операции были выполнены почти у 30% пациенток с ПТО, что указывает на высокий риск рецидива [12].

Целью исследования является разработка и обоснование дифференцированного подхода к выбору методики хирургического лечения ПТО.

### Материал и методы

Предметом исследования является степень ПТО до и после хирургического лечения, ультразвуковые и электромиографические критерии состояния тазового дна, качество жизни пациенток.

Исследование является проспективным открытым рандомизированным с активным контролем. В исследование включены 102 пациентки, оперированные на базе кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО в отделении оперативной гинекологии 3-й городской клинической больницы им. Е. В. Клумова Минска, имевшие ПТО II—IV стадии по классификации POP-Q. Все пациентки разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 33 женщины, оперированные с применением классических методик реконструкции тазового дна (табл. 1); 2-ю — 35 пациенток, оперированных с применением сетчатых протезов, установленных по троакарной методике. В 3-ю группу вошли 34 пациентки, оперированные по модифицированной методике с применением сетчатых протезов, установленных по троакарной методике, которая дополнена ампутацией шейки матки и репозицией кардинальных и крестцово-маточных связок (патент на изобретение № 17233, регистрационный № 2013.03.13).

В исследовании использованы следующие методы обследования: клинические, гинекологическое обследование с оценкой степени ПТО по POP-Q, ультразвуковое исследование состояния тазового дна (использовали мультислотный конвексный вагинальный датчик (4,0—9,0 МГц), аппарат «MEDISON SONOACE X8»), электрофизиологическое исследование тазового дна проводили с помощью многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП» фирмы «НейроСофт» (Россия), использовали концентрический одноразовый биполярный электрод диаметром 0,46 мм длиной 50 мм, степень дисплазии соединительной ткани (ДСТ) оценивали по шкале клинических критериев С. Н. Буяновой, для оценки качества

Таблица 1

## Структура выполненных оперативных вмешательств у пациенток 1-й группы

Вид оперативного вмешательства	Абс.	%
Манчестерская операция с кольпоперинеолеваторопластикой	21	63,7
Влагалищная гистерэктомия, дополненная неполным влагалищным кольпоклеизисом по Лабгардт	1	3
Передняя и задняя кольпорафия в сочетании с перинеолеваторопластикой	1	3
Влагалищная гистерэктомия, дополненная передней кольпорафией и перинеолеваторопластикой	1	3
Абдоминальная гистерэктомия с агоневротической вагинопексией по Краснопольскому	2	6,1
Абдоминальная гистерэктомия с агоневротической вагинопексией по Краснопольскому, дополненная кольпоперинеолеваторопластикой	2	6,1
Абдоминальная гистерэктомия с агоневротической вагинопексией по Краснопольскому, дополненная кульдопластикой по Макколу	4	12,1
Полный влагалищный кольпоклеизис по Нейгебауэру—Лефору	1	3

жизни использовали валидированный опросник ПД-КЖ.

Статистическую обработку осуществляли с применением стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Для проверки соответствия распределения определяемых параметров закону Гаусса использовали расчет критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для описания «центральной тенденции» в обследованных группах использовали медиану, для оценки ее точности рассчитывали значения 25-й и 75-й перцентилей. В таблицах приведены следующие выборочные параметры:  $n$  — объем анализируемой выборки,  $Me$  — медиана,  $[Q_{25}; Q_{75}]$  — значения 25-й и 75-й перцентилей,  $P$  — достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05 (5%). Для независимых признаков, распределение которых отличалось от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, для зависимых использовали критерий Вилкоксона. Для оценки значимости различий между нечисловыми признаками в сформированных группах пациенток выполняли сравнения при помощи критерия  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Проведенный сравнительный анализ показал репрезентативность всех 3 групп. Возраст женщин 1-й группы составил  $59,54 \pm 10,8$  года, 2-й и 3-й —  $60,11 \pm 8,63$  года и  $54,88 \pm 10,2$  года соответственно ( $P > 0,05$ ). Рост обследованных 1-й группы был  $162,8 \pm 4,86$  см, 2-й —  $162,97 \pm 5,67$  см, 3-й —  $163,35 \pm 6,31$  см ( $P > 0,05$ ). Вес пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп составил  $71,7 \pm 11,1$  кг,  $70,8 \pm 9,1$  кг и  $73,0 \pm 12,1$  кг соответственно ( $P > 0,05$ ). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у пациенток 1-й группы было  $27,08 \pm 4,36$ , 2-й —  $26,28 \pm 3,3$ , 3-й —  $27,27 \pm 3,65$  ( $P > 0,05$ ). Большинство женщин находились в трудоспособном возрасте: в 1-й группе удельный вес работающих составил 54,5%, во 2-й — 60%, в 3-й —

58% ( $P > 0,05$ ). У 57,6—64,7% обследованных в анамнезе было 2 родов ( $P > 0,05$ ). Акушерские пособия применены у 20 (60,6%) пациенток 1-й группы, у 19 (54,3%) — 2-й и у 16 (47,1%) — 3-й. Наиболее частым пособием у всех пациенток явилась эпизиотомия (38,2—57,6%). В анамнезе у 14 (42,4%) женщин из 1-й группы, у 21 (60%) из 2-й и у 18 (52,9%) из 3-й были акушерские травмы. Наиболее частой травмой у женщин исследуемых групп явились разрывы промежности и шейки матки ( $P > 0,05$ ). Возраст появления пролапса в 1-й группе составил  $50,8 \pm 8,9$  года, во 2-й и 3-й —  $50,3 \pm 9,4$  года и  $44,6 \pm 10,1$  года соответственно ( $P_{1-2} = 0,9218$ ,  $P_{1-3} = 0,0233$ ,  $P_{2-3} = 0,0203$ ). Средний возраст наступления менопаузы был  $48,7 \pm 3,3$  года в 1-й группе,  $50,5 \pm 3,9$  года — во 2-й и  $50,3 \pm 4,3$  года — в 3-й ( $P_{1-2} = 0,0446$ ,  $P_{2-3} = 0,1089$ ,  $P_{1-3} = 0,9550$ ). Большинство пациенток находились в постменопаузальном периоде (табл. 2).

Все женщины были обследованы на наличие признаков ДСТ согласно шкале клинических критериев С. Н. Буяновой и соавт. [5]. Признаки ДСТ имелись у всех обследованных. Достоверные различия по степеням ДСТ выявлены не были ( $P > 0,05$ ). Наиболее значимыми оказались 4 клинических проявления ДСТ и комбинация двух и более проявлений: 1) отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, имевших роды; 2) варикозная болезнь, геморрой; 3) нарушение эвакуационной функции ЖКТ; 4) пролапс гениталий и грыжа у родственников 1-й линии. Большинство женщин имели отягощенный наследственный анамнез по изучаемой патологии: в 1-й группе наличие ПТО у родственников отметили 17 (51,5%) пациенток, во 2-й — 21 (60%), в 3-й — 28 (82,4%) ( $P_{1-2} = 0,4813$ ,  $P_{1-3} = 0,0072$ ,  $P_{2-3} = 0,0408$ ). Обследованные женщины не страдали экстрагенитальными заболеваниями, приводящими к повышению внутрибрюшного давления, поэтому указанная патология не являлась причиной ПТО. Тяжелый физический труд и длительное статическое положение во время труда

Таблица 2

## Распределение пациенток по периодам жизни

Период	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Репродуктивный	2	6,1	1	2,85	7	20,6
Пременопаузальный	4	12,1	1	2,85	7	20,6
Постменопаузальный	27	81,8	33	94,30	20	58,8

не имели решающего значения в патогенезе пролапса органов малого таза (ОМТ).

Основными предъявляемыми жалобами до оперативного лечения были следующие: ощущение выпячивания во влагалище (в 1-й группе — у 33 (100%), во 2-й — у 35 (100%), в 3-й — у 33 (97,1%) женщин, чувство дискомфорта во влагалище (в 1-й группе — у 33 (100%), во 2-й и 3-й — у 35 (100%) и 34 (100%) соответственно). Тяжесть и боль отмечали 32 (97%) женщины 1-й группы, 33 (94,3%) — 2-й и 32 (94,1%) пациентки 3-й группы. Неполное опорожнение мочевого пузыря при мочеиспускании наблюдалось у 28 (84,8%) пациенток 1-й группы, у 29 (82,9%) и 26 (76,5%) 2-й и 3-й соответственно. Жалобы на запоры предъявляли 31 (93,9%) женщина 1-й группы, 26 (74,3%) — 2-й и 21 (61,8%) — 3-й группы ( $P>0,05$ ). После выполненных хирургических вмешательств на ощущения выпячивания во влагалище жаловались 10 (30,3%) пациенток 1-й группы, 6 (17,1%) и 3 (8,8%) женщин 2-й и 3-й групп соответственно ( $P_{1-2}=0,2010$ ,  $P_{1-3}=0,0262$  и  $P_{2-3}=0,3050$ ), что подтверждает эффективность всех применяемых хирургических методик. Ощущение дискомфорта сохранялось в 1-й группе у 10 (30,3%) женщин, во 2-й и 3-й — у 6 (17,1%) и 1 (2,9%) пациентки соответственно ( $P_{1-2}=0,2010$ ,  $P_{1-3}=0,0025$  и  $P_{2-3}=0,0508$ ). После проведенного хирургического лечения на тяжесть и боль в нижних отделах живота указывали 14 (42,4%) пациенток 1-й группы, 17 (48,6%) — 2-й и 7 (20,6%) — 3-й ( $P_{1-2}=0,6110$ ,  $P_{1-3}=0,0541$  и  $P_{2-3}=0,0147$ ).

При проведении сравнительного анализа до и после операции, принимая во внимание жалобы на диспареунию, недержание мочи (выполнялась кашлевая проба и проба Вальсальвы), пальцевую помощь при мочеиспускании и дефекации, неполное опорожнение кишечника, различия между группами не были выявлены ( $P>0,05$ ).

Ультразвуковое исследование состояния тазового дна проведено у 20 пациенток (60,61%) 1-й группы, у 19 (54,3%) — 2-й и 16 (47,1%) — 3-й. Достоверные различия показателей, определяющих толщину *m. bulbospongiosus* (норма  $\geq 15$  мм), ширину межлеваторного пространства (норма  $\leq 15$  мм), ширину сухожильного центра (норма 10—15 мм), у всех пациенток до оперативного лечения выявлены не были ( $P>0,05$ ). Спустя 12—14 мес после выполненных хи-

рургических вмешательств проведено повторное ультразвуковое обследование (табл. 3).

Сравнительная оценка ультразвуковых критериев состояния тазового дна до и после оперативного лечения показала статистически значимое увеличение ширины сухожильного центра у всех женщин независимо от применяемого способа лечения ПТО. В послеоперационный период у всех пациенток отмечалось уменьшение толщины *m. bulbospongiosus*, что, вероятно, связано с усугублением дистрофических изменений в мышцах, обусловленных как механическим воздействием во время оперативного вмешательства, так и естественными возрастными изменениями. У женщин 1-й и 3-й групп отмечено уменьшение ширины межлеваторного пространства в послеоперационный период ( $P<0,05$ ). Во 2-й группе по данному критерию статистически значимые различия не выявлены, так как классическая техника установки сетчатых протезов по троакарной методике не дополнялась кольпоперинеолеваторопластикой (см. табл. 3).

Из 20 обследованных 1-й группы рецидив ПТО развился у 7 пациенток. При сравнении ультразвуковых критериев состояния тазового дна у женщин с рецидивом и без него были выявлены статистически значимые различия только по ширине сухожильного центра: с развившимся рецидивом —  $6,71\pm 1,5$  мм, без рецидива —  $9,7\pm 2,43$  мм ( $P<0,05$ ). По толщине *m. bulbospongiosus* и ширине межлеваторного пространства различий не было.

УЗ-диагностика, проведенная у пациенток 2-й группы, показала, что рецидив ПТО развился у 4 женщин из 19. Достоверные различия по ультразвуковым критериям состояния тазового дна у женщин с рецидивом и без него не выявлены ( $P>0,05$ ).

Ввиду того, что хирургическое вмешательство у пациенток 2-й и 3-й групп по своему влиянию на тазовое дно идентично, они были разделены на 2 подгруппы: с выполненной леваторопластикой и без таковой. До операции достоверные различия по ультразвуковым критериям у женщин данных подгрупп не обнаружены. После операции статистически значимые различия определены только по ширине межлеваторного пространства. В подгруппе с леваторопластикой этот критерий составил  $13,76\pm 1,45$  мм, без нее —  $21,8\pm 3,32$  мм ( $P<0,05$ ). При осмотре женщин, которым не была выполнена леваторопластика, опре-

Таблица 3

#### Ультразвуковые критерии состояния тазового дна у обследованных пациенток до и после оперативного лечения

Показатель	1-я группа (n=20)		P	2-я группа (n=19)		P	3-я группа (n=16)		P
	до	после		до	после		до	после	
Толщина <i>m. bulbospongiosus</i> , мм	11,0 $\pm$ 1,73	10,5 $\pm$ 1,73*	0,0117	10,3 $\pm$ 1,3	9,7 $\pm$ 1,63*	0,005	10,25 $\pm$ 1,48	9,69 $\pm$ 1,58*	0,0076
Ширина межлеваторного пространства, мм	20,9 $\pm$ 3,39	16,2 $\pm$ 2,28*	0,0001	21,65 $\pm$ 3,6	20,7 $\pm$ 4,43	0,638	21,88 $\pm$ 2,96	15,4 $\pm$ 3,72*	0,0021
Ширина сухожильного центра, мм	8,7 $\pm$ 2,56	12,8 $\pm$ 1,36*	0,0001	7,2 $\pm$ 1,85	11,6 $\pm$ 1,3*	0,001	7,81 $\pm$ 1,28	12,3 $\pm$ 1,26*	0,0004

\* $P<0,05$ .

делялось зияние половой щели и отсутствие ректального валика при мануальном обследовании.

При электромиографическом (ЭМГ) исследовании состояния тазового дна путем изменения положения электрода добивались получения 20 различных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Использовали стандартные установки: фильтр 5 Гц — 10 кГц, усиление — 200 мкВ/деление, скорость развертки — 10 мс/деление. При проведении сравнительного анализа ЭМГ-параметров у пациенток различных групп при включении в исследование выявлены значимые различия только по следующим показателям: средняя амплитуда ПДЕ (1-я группа — 599 [494; 815] мкВ; 2-я — 872 [653,5; 920,5] мкВ; 3-я — 866 [835; 914] мкВ), доля ПДЕ с амплитудой свыше 1 мВ (1-я группа — 10 [5; 20]%; 2-я — 17,5 [7,5; 20]%; 3-я — 20 [15; 25]%) и доля политурных ПДЕ (1-я группа — 20 [15; 25]%; 2-я — 25 [20; 35]%; 3-я — 30 [25; 32,5]%). При этом значимые различия по данным параметрам у женщин 2-й и 3-й групп не выявлены ( $P=0,751$ ,  $P=0,106$ ,  $P=0,678$  соответственно). При проведении попарного сравнения установлено статистически значимое превышение ЭМГ-параметров только у пациенток 3-й группы по сравнению с женщинами 1-й группы ( $P<0,05$ ). При повторном проведении сравнительного анализа в послеоперационный период различия между группами по ЭМГ-параметрам не обнаружены ( $P>0,05$ ), что указывает на однотипность нейропатических изменений у женщин с ПТО во всех группах. Существенной динамики ЭМГ-данных у женщин после выполнения хирургической коррекции ПТО также не наблюдалось, что подтверждает стойкость нарушений иннервации мышц тазового дна при данной патологии в дооперационный период. С учетом использования различных хирургических подходов в группах основное внимание уделялось наличию рецидивов ПТО. Так, в 1-й и 2-й группах через 6 мес после операции выявлено рецидивирование в 4 и 3 случаях соответственно. У пациентов 3-й группы рецидивы ПТО не отмечались. Отдельно были проанализированы данные ЭМГ в 7 случаях с рецидивами (табл. 4).

Нарушение иннервации регистрировали при наличии более 10% ПДЕ с длительностью более 10 мс. У пациенток с рецидивами отмечено статистически значимое превышение длительности ПДЕ по сравнению с показателями у женщин без рецидива ( $P=0,003$ ). Это указывает на более выраженное нарушение ин-

нервации мышц тазового дна и возможность использования данного параметра для оценки степени денервационных изменений при выборе метода оперативного лечения.

Анализ поздних осложнений проводили в течение 2 лет после хирургической коррекции ПТО. Рецидив ПТО в 1-й группе выявлен у 9 (27,3%) пациенток, из них в 7 случаях — рецидив II стадии по POP-Q, в 2 — I стадии. У 2 женщин определялось изолированное опущение передней стенки влагалища с формированием цистоцеле I, у 4 — изолированное опущение передней стенки влагалища с формированием цистоцеле II и у 3 оперированных наблюдалось сочетание цистоцеле II и ректоцеле II.

При оценке поздних послеоперационных осложнений во 2-й группе ни в одном случае не было выявлено сморщивание сетчатого полипропиленового протеза. При выполнении пробы Вальсальвы у 5 (14,3%) женщин отмечался рецидив опущения половых органов, из них у 3 (8,6%) — элонгация шейки матки I степени, у 2 (5,7%) — элонгация шейки матки II степени. В течение 6 мес в обоих случаях выполнена ампутация шейки матки с репозицией кардинальных связок на переднюю поверхность культи с положительным эффектом при последующем контроле.

Анализ поздних послеоперационных осложнений в 3-й группе показал, что у 2 пациенток спустя 3 мес выявлены эрозии слизистой оболочки влагалища над протезом. Размеры эрозий были 1,0×0,7 и 0,8×0,6 см. В обоих случаях выполнено иссечение части сетчатого протеза в зоне эрозии и кольпорафия. При контрольных осмотрах повторное эрозирование не отмечено. За время наблюдения в течение 12 мес рецидивы опущения половых органов у женщин 3-й группы не обнаружены.

Оценку качества жизни (КЖ) проводили с использованием валидированного опросника ПД-КЖ, включающего 9 доменов. Итогом оценки являлся расчет индекса влияния на качество жизни (ИВКЖ). Оценка по валидированному опроснику ПД-КЖ начинается с анализа общего состояния здоровья, которое может быть оценено как «очень хорошее», «хорошее», «удовлетворительное», «плохое» и «очень плохое». После обработки полученных данных большинство пациенток до оперативного лечения расценивали свое состояние как «плохое»: в 1-й группе — 23 (74,2%) женщины, во 2-й — 20 (64,5%) и в 3-й — 16 (47,1%) ( $P>0,05$ ). Среднее количество баллов, набранных по

Таблица 4

## ЭМГ-параметры у пациенток с рецидивом ПТО и без него

ЭМГ-параметры	Рецидив ПТО (n=7)	Без рецидива ПТО (n=22)	P
ПДЕ <sub>ср.</sub> , мс	10,9 [10,8; 11,1]	10,1 [9,2; 10,5]	0,003
ПДЕ <sub>ср.</sub> , мкВ	855 [665; 955]	866 [815; 930]	0,799
>1 мВ, %	20 [20; 25]	20 [15; 25]	0,491
Полифазные ПДЕ, %	35 [35; 35]	35 [30; 45]	0,980
Политурные ПДЕ, %	25 [20; 35]	30 [25; 35]	0,838
Ср. амплитуда, мкВ	575 [454; 699]	505 [466; 550]	0,203
Ср. частота, Гц	375 [305; 501]	391 [251; 448]	0,460
Амплитуда/частота, мкВ/Гц	1,27 [1,21; 1,66]	1,38 [1,20; 1,68]	0,838

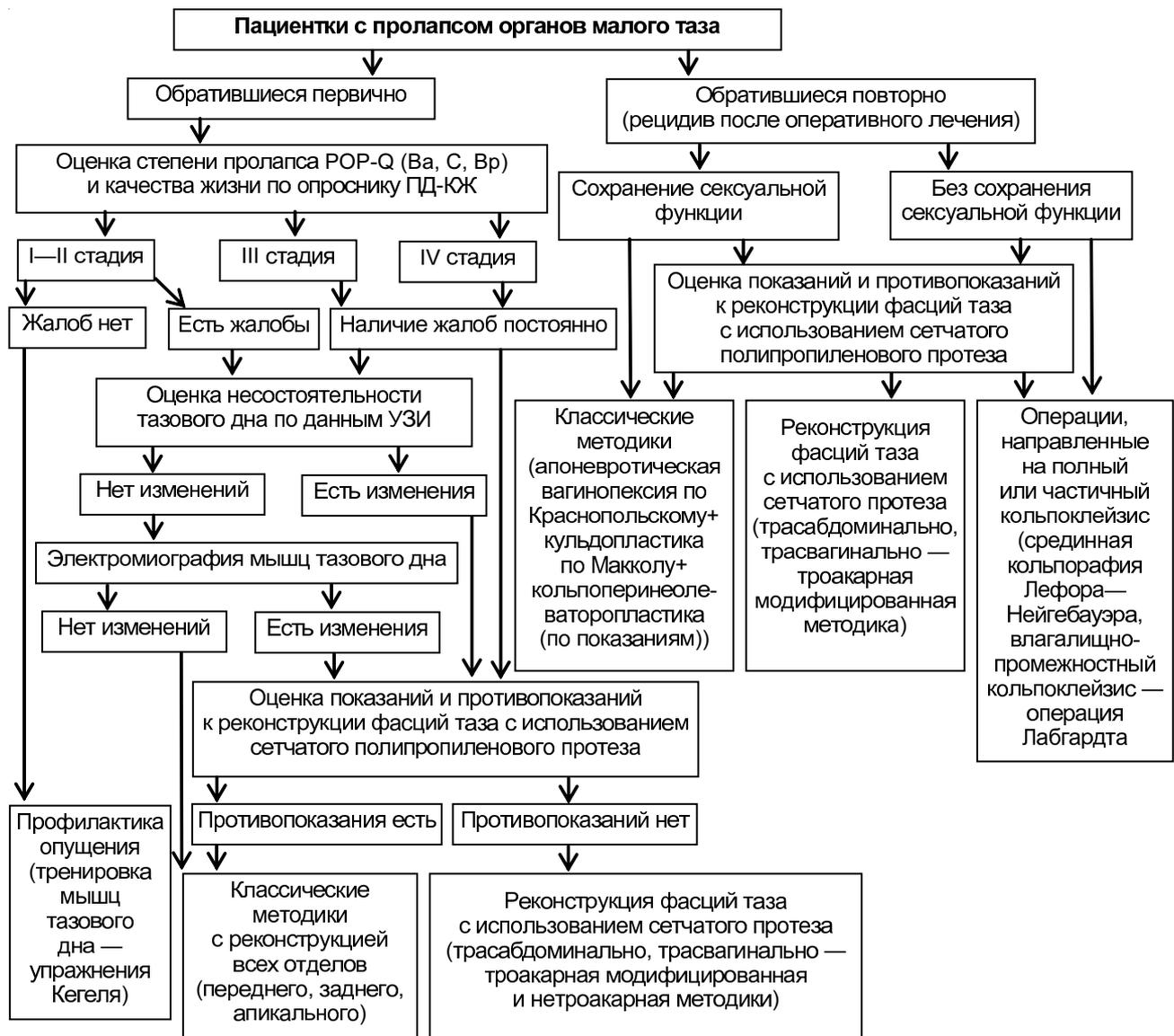
домену «воздействие симптомов», у пациенток 1-й группы составило  $2,65 \pm 0,09$ , 2-й группы —  $2,74 \pm 0,08$ , 3-й группы —  $2,82 \pm 0,07$  ( $P > 0,05$ ). По домену «симптомы и их восприятие» в 1-й группе средний балл составил  $30,06 \pm 0,86$ ; во 2-й и 3-й —  $31,58 \pm 1,4$  и  $29,97 \pm 1,6$  соответственно. В домене «ролевые ограничения» пациентки 1-й группы в среднем набрали  $4,19 \pm 0,13$  балла, оперированные 2-й группы —  $4,19 \pm 0,26$  балла, женщины 3-й группы —  $4,14 \pm 0,28$  балла. По пункту «физические и социальные ограничения» у женщин 1-й группы средний балл был  $5,80 \pm 0,16$ ; 2-й —  $5,90 \pm 0,38$  и 3-й —  $5,91 \pm 0,37$  ( $P > 0,05$ ). Основной вклад в ограничение функционирования по домену «межличностные взаимоотношения» вносил вопрос о влиянии на интимную жизнь. Среднее количество баллов, набранное пациентками 1-й группы в этом домене, составило  $2,39 \pm 0,19$ , 2-й и 3-й группы —  $2,38 \pm 0,26$  и  $2,47 \pm 0,32$  соответственно. Влияние ПТО на «эмоциональные проблемы» составило в 1-й группе  $4,42 \pm 0,14$  балла, во 2-й —  $4,35 \pm 0,32$  балла и в 3-й —  $4,47 \pm 0,2$  балла. При комплексной оценке КЖ была проведена и оценка «нарушения сна и бодрствования»: у пациенток 1-й группы по данному домену средний балл составил  $2,90 \pm 0,1$ , во 2-й и 3-й —  $3,10 \pm 0,23$  и  $2,97 \pm 0,25$  соответственно. Последним доменом, оцениваемым по опроснику ПД-КЖ, является «степень выраженности симптомов». Среднее количество баллов, набранное пациентками 1-й группы, было  $7,03 \pm 0,3$ , во 2-й группе —  $7,0 \pm 0,57$  и у женщин 3-й группы —  $7,05 \pm 0,6$ . После подсчета общего количества баллов по каждому домену проводился расчет ИВКЖ. В 1-й группе он составил  $0,52 \pm 0,01$  [0,34—0,7], во 2-й —  $0,53 \pm 0,02$  [0,21—0,7] и в 3-й —  $0,52 \pm 0,02$  [0,25—0,72].

Повторная оценка КЖ у пациенток изучаемых групп с применением валидированного опросника ПД-КЖ проведена через 12—14 мес после хирургического лечения. В послеоперационный период общее состояние здоровья как «очень плохо» не оценивала ни одна женщина. Как «плохое» состояние здоровья оценили 3 (9,7%) пациентки 1-й группы. Во 2-й и 3-й группах свое состояние как «плохое» не оценивала ни одна женщина. Состояние здоровья как «удовлетворительное» в 1-й группе оценила 21 (67,7%) пациентка, во 2-й — 12 (38,7%) и в 3-й — 6 (17,6%). Расценили свое состояние здоровья как «хорошее» 7 (22,6%) женщин 1-й группы, во 2-й группе их было 17 (54,8%), в 3-й — 26 (76,5%). Общее состояние здоровья как «очень хорошее» не оценила ни одна пациентка 1-й группы. Во 2-й и 3-й группах по 2 женщины (6,5% и 5,9% соответственно) оценили состояние общего здоровья как «очень хорошее». Проведенный анализ общего состояния здоровья после операции выявил статистическую разницу между пациентками 1-й и 2-й групп, 1-й и 3-й ( $P_{1-2} = 0,0015$ ;  $P_{1-3} = 0,000005$ ). Статистически значимая разница между обследованными 2-й и 3-й групп не выявлена ( $P_{2-3} = 0,1804$ ), что указывает на более высокие показатели общего здоровья женщин, оперированных с применением синтетических материалов. Оценив домен «воздействие

симптомов» после оперативного лечения в каждой группе, установлено, что средний балл, набранный пациентками 1-й группы, составил  $0,68 \pm 0,18$ , 2-й —  $0,41 \pm 0,13$  и 3-й —  $0,2 \pm 0,1$  ( $P = 0,0654$ ). Средний балл в домене «симптомы и их восприятие» в 1-й группе был  $8,06 \pm 1,67$  [2—11], во 2-й —  $4,71 \pm 0,61$  [3—5] и в 3-й —  $3,76 \pm 0,52$  [2—5] ( $P = 0,1715$ ). При анализе домена «ролевые ограничения» средний балл, набранный пациентками 1-й, 2-й и 3-й групп, составил  $0,55 \pm 0,17$  [0—1],  $0,29 \pm 0,12$  [0—0] и  $0,09 \pm 0,06$  [0—0] соответственно ( $P = 0,0254$ ). В домене «физические и социальные ограничения» через 12 мес после оперативного лечения средний балл в 1-й группе составил  $0,94 \pm 0,31$  [0—2], во 2-й —  $0,55 \pm 0,16$  [0—1] и в 3-й —  $0,09 \pm 0,05$  [0—0] ( $P = 0,0561$ ). Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении у всех пациенток ограничений по физическим и социальным показателям, а также об улучшении этого показателя у женщин 3-й группы. В послеоперационный период отмечено улучшение и в доменах «межличностные взаимоотношения» (1-я группа —  $0,77 \pm 0,28$  [0—1] балла, 2-я —  $0,19 \pm 0,09$  [0—0] балла, 3-я —  $0,12 \pm 0,06$  [0—0] балла;  $P = 0,1120$ ) и «эмоциональное состояние» (1-я группа —  $0,77 \pm 0,22$  [0—2] балла, 2-я —  $0,29 \pm 0,12$  [0—0] балла, 3-я —  $0,26 \pm 0,11$  [0—0] балла;  $P = 0,1669$ ). По домену «нарушение сна и бодрствования» выявлено, что средний балл, набранный пациентками 1-й группы, составил  $1,83 \pm 0,22$  [1—2], женщинами 2-й и 3-й групп —  $1,16 \pm 0,15$  [1—2] и  $0,68 \pm 0,12$  [0—1] соответственно. Наилучший результат был достигнут у пациенток 3-й группы ( $P_{1-2} = 0,01701$ ,  $P_{1-3} = 0,000033$ ,  $P_{2-3} = 0,02828$ ). Последний домен, по которому проводилась оценка, — «степень выраженности симптомов». Средний балл, который набрали женщины 1-й группы, —  $2,52 \pm 0,35$  [1—4], 2-й —  $1,5 \pm 0,24$  [1—2], 3-й —  $1,64 \pm 0,22$  [1—2] ( $P_{1-2} = 0,0323$ ,  $P_{1-3} = 0,0992$ ,  $P_{2-3} = 0,6269$ ). Средний балл по ИВКЖ составил в 1-й группе  $0,14 \pm 0,03$  [0,05—0,22], во 2-й —  $0,08 \pm 0,01$  [0,04—0,09] и в 3-й —  $0,06 \pm 0,04$  [0,03—0,070]; ( $P_{1-2} = 0,2369$ ,  $P_{1-3} = 0,0087$ ,  $P_{2-3} = 0,0784$ ). Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом улучшении показателей КЖ по всем доменам у всех женщин после оперативного лечения ( $P < 0,05$ ). Наилучшее значение ИВКЖ достигнуто у пациенток 3-й группы ( $P < 0,05$ ).

В результате проведенных исследований с учетом анализа жалоб, показателей КЖ, степени ПТО, данных ультразвукового и электромиографического исследований был разработан алгоритм дифференцированного подхода к выбору метода коррекции ПТО (рисунок). Использование данного алгоритма позволит улучшить качество жизни женщин, страдающих ПТО, уменьшить вероятность рецидива и необходимость повторных оперативных вмешательств, что уменьшит экономические затраты на лечение.

Таким образом, наиболее вероятными причинами возникновения ПТО являются: роды (100%), наследственные факторы (51,5—82,4%), травмы при родах



Алгоритм дифференцированного выбора лечения ПТО у женщин

(42,4—60%), избыточный вес и ожирение (60,6%), акушерские пособия (чаще всего эпизиотомия) (60,6%), постменопаузальный период (88,6%), операции на органах малого таза (27,5%), дисплазия соединительной ткани (100%). Наиболее значимыми являются четыре клинических проявления и комбинация двух и более этих проявлений: 1) отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, имевших роды; 2) варикозная болезнь, геморрой; 3) нарушение эвакуационной функции ЖКТ; 4) пролапс гениталий и грыжа у родственников 1-й линии.

Высокая частота и стойкий характер нейропатических нарушений мышц тазового дна (МТД) при ПТО (78,4%), а также неблагоприятная прогностическая роль выраженных денервационных изменений МТД в развитии рецидива ПТО позволяют использовать игольчатую ЭМГ в качестве одного из критериев комплексного диагностического предоперационного обследования с целью выбора метода лечения.

Использование валидированного опросника оценки КЖ позволяет уточнить степень влияния опущения тазовых органов на качество жизни женщин и способствует дифференцированному выбору метода хирургической коррекции ПТО.

### Выводы

1. Наличие выраженных денервационных изменений МТД (ПДЕ 10,9 мс при норме менее 10 мс) является одним из оснований рекомендовать коррекцию ПТО с использованием синтетических материалов, что позволяет избежать развития рецидивов в отдаленный послеоперационный период.

2. При удовлетворительных эхографических характеристиках состояния тазового дна целесообразно проводить классические методики оперативного лечения.

3. Применение классических методик для хирургического лечения ПТО предпочтительно у женщин

без анамнестического отягощения, при II и III стадиях по POP-Q, при отсутствии или минимальных признаках дисплазии соединительной ткани. Использование синтетических материалов является достоверно более надежным способом при тяжелых и рецидивирующих формах данной патологии (рецидив в 1-й группе — 27,3%, во 2-й группе — 14,3%, в 3-й группе рецидивов не наблюдалось).

4. Применение разработанного способа полной реконструкции фасций таза с использованием сетчатого протеза, дополненного ампутацией шейки матки с репозицией кардинальных и крестцово-маточных связок, позволяет получить лучший анатомический и функциональный эффект при сохранении морфофункционально полноценной матки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бахаев В. В., Горин В. С. // *Акушерство и гинекология*.— 2009.— № 3.— С. 7—10.
2. Дивакова Т. С., Мицкевич Е. А. // *Репродуктивное здоровье в Беларуси*.— 2009.— № 5.— С. 21—37.
3. Доклад Второй Всемирной ассамблеи по проблемам старения.— Мадрид, 2002 (A\CONF197/9 ООН № R.02.IV.4).
4. Краснопольский В. И., Попов А. А., Буянова С. Н. // *Акушерство и гинекология*.— 2003.— № 6.— С. 36—38.
5. Буянова С. Н. // *Акушерство и гинекология*.— 2001.— № 3.— С. 39—43.
6. Беженарь В. Ф. Пропалс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики: Пособие для врачей / Под ред. Э. К. Айламазяна.— СПб., 2010.
7. Бахаев В. В. Рабочая классификация пролапса гениталий у женщин // *Журн. акушерства и женских болезней*.— 2009.— Т. LVIII, № 5.— С. 18—20.
8. Радзинский В. Е. Перинеология.— М., 2006.
9. Стрижакова М. А. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению опущения женских половых органов: Автореф. дис.... д-ра мед. наук.— М., 2001.
10. Ищенко А. И. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*.— 2011.— Т. 10, № 1.— С. 5—10.

11. Drutz H. P., Alarab M. // *Int. Urogynecol. J.*— 2006.— Vol. 17 (Suppl.).— P. 6—9.

12. Olsen A. L. // *Obstetr. Gynaecol.*— 1997.— Vol. 89.— P. 501—506.

Поступила 16.03.14.

### DIFFERENTIATED APPROACH TO CHOOSING METHODS OF SURGICAL TREATMENT FOR PELVIC ORGAN PROLAPSED

A. A. Kulikou, O. A. Peresada, A. N. Barsukou,  
S. V. Salavei, V. P. Kirilenko

*In the study the following risk factors for development and progression of the pelvic organ prolapse in women were identified: pregnancy and delivery (100%), heredity (51.5—82.4%), traumas at birth (42.4—60%), obstetrical equipment (47.1—60.6%), postmenopausal period (58.8—81.8%), dysplasia of the connective tissue (100%), operations on the pelvic organs (48.5%), overweight and obesity (60.6%). For the first time in the Republic of Belarus an integrated ultrasound and electromyographic assessment of the pelvic floor condition was conducted. The neuropathic disorders high frequency (78.4%) and persistent nature in this pathology were indicated. An adverse prognostic role of the expressed denervation changes of the pelvic floor muscles and the width of the tendon center decrease for relapsing were identified. The pathology impact on the quality of woman's life before various surgeries for the pathology and after the same was defined more exactly. A technique for the complete reconstruction of the pelvis fascia using a mesh prosthesis followed by the uterine cervix amputation and the cardinal and uterosacral ligaments reposition was developed. It allowed achieve better anatomical and functional effects saving the morphologically and functionally sound uterus. An algorithm for the differentiated choice of the surgery technique was offered basing on the clinical, ultrasound, and electrophysiological investigation findings.*

**Key words:** pelvic organ prolapse, electromyography, pelvic floor, quality of life, ultrasound investigation.

#### Адрес для корреспонденции:

Куликов Алексей Анатольевич.

Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (8-017) 263-41-32.



## СОВРЕМЕННАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ: ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ

Участники заседания круглого стола, посвященного вопросам внедрения инновационных технологий и стандартизации в области диабетологии, подчеркнули особую медико-социальную значимость проблемы сахарного диабета в нашей стране. Под началом профессора кафедры эндокринологии А. П. Шепелькевич в беседе приняли участие не только эндокринологи, клиницисты, практические врачи, научные сотрудники, преподаватели ведущих медицинских вузов, но и представители смежных специальностей, эксперты в области лабораторной диагностики.

**А. П. Шепелькевич**, профессор кафедры эндокринологии БГМУ, главный внештатный эндокринолог Минздрава Республики Беларусь:

— В течение 15—20 лет специалисты эндокринологической службы страны ведут статистический учет. Полученные данные о распространенности сахарного диабета в нашей стране подтверждают мировую статистику. Сегодня на планете насчитывают более 370 млн человек с сахарным диабетом, в Беларуси на начало года зарегистрировано 254 593 пациента, ежегодно отмечается увеличение заболеваемости на 6—10%.

Проблема сахарного диабета актуальна и ставит перед медициной республики ряд задач. Во-первых, следует выделить реальные факторы риска, характерные для жителей нашей страны. В 2011 г. в ходе республиканской акции, в которой приняли участие 15,5 тыс. человек, установлено, что высокий и очень высокий риск развития сахарного диабета в течение ближайших 10 лет у участников акции составил 15,5%. В других государствах, где фиксируются аналогичные показатели, распространенность сахарного диабета 2-го типа составляет 6—8%, в Беларуси — 3%. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего внимания к вопросам ранней диагностики сахарного диабета в нашей республике. С другой стороны, 5 лет назад этот показатель составлял 1,5%. Данная тенденция подтверждает эффективность созданной системы выявления нарушений гликемии.

Миссия экспертов Всемирной организации здравоохранения, которая работала в Беларуси, отметила высокую значимость разработки и внедрения в клиническую практику республиканского регистра «Сахарный диабет», а также использование современных лечебно-диагностических технологий в белорусской диабетологии. В прошлом году Минздравом были разработаны и утверждены клинические протоколы диагностики и лечения эндокринных заболеваний, где отражены международные стандарты ранней диагностики сахарного диабета. Кроме того, мы взяли на себя смелость и внесли критерии стандартизации для определения уровня гликированного гемоглобина как одного из наиболее оптимальных показателей раннего выявления хронической гипергликемии. В качестве инновационных направлений можно рассматривать систему длительного мониторингирования гликемии и использование помповой инсулинотерапии, новые технологии, которые постепенно становятся рутинными в реальной клинической практике.

**А. В. Солнцева**, доцент 1-й кафедры детских болезней БГМУ, главный внештатный детский эндокринолог Минздрава Республики Беларусь:

— Сегодня существует четкая преемственность между взрослой и детской эндокринологической службами, в том числе и в области диабетологии. В последнее время в на-

шей республике отмечается общее увеличение количества детей с сахарным диабетом (на начало года на диспансерном учете врача-эндокринолога наблюдались 1688 детей, подавляющее число — это пациенты с диабетом 1-го типа). Несколькими иначе обстоит дело с диабетом 2-го типа. Несмотря на то, что в республике растет число детей с избыточной массой тела и ожирением, на протяжении 5 лет в педиатрической практике не отмечается увеличение количества пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Встает вопрос: насколько реальны эти цифры? Не пропускаем ли мы ранние стадии заболевания?

Хотела также призвать к помощи генетиков. Речь идет о пациентах с сахарным диабетом 3-го типа (или другими неспецифическими типами). По статистике, примерно 10% всех наших пациентов имеют неиммунные формы сахарного диабета, сегодня в республике насчитывается только 18 таких детей. Проблема заключается в том, что мы видим клинические проявления и предполагаем этот тип диабета, но не можем подтвердить его в ходе генетических исследований.

**Е. А. Холодова**, профессор кафедры эндокринологии БГМУ:

— В первую очередь хочу отметить значимость заседаний круглого стола, организованных коллективом редакции журнала «Здравоохранение». После проведения первого заседания, посвященного образовательным программам в области диабетологии, активно началось движение: стартовал конкурс на звание «Лучшей школы сахарного диабета», который стал стимулом для специалистов, а также дал возможность проанализировать, как отвечают пациенты на усилия врачей. Думаю, что после нынешнего заседания круглого стола появятся новые инициативы в отношении внедрения инновационных современных технологий.

Отрадно знать, что мы сегодня активно внедряем инновационные методы лечения сахарного диабета. Но нельзя забывать, что эти технологии — лишь приложенье, которое направлено на достижение главной цели — успешная терапия, предупреждение развития осложнений, компенсация заболевания. Насколько разумно используются инновации, насколько обосновано врачи подходят к назначению того или иного средства, насколько привержены лечению наши пациенты? Дело в том, что гомеостаз глюкозы регулируется организмом, в этот процесс вовлечены все органы, начиная от центральной вегетативной нервной системы, заканчивая почками. Наша беда заключается в том, что не всегда врач соблюдает индивидуальный подход в ведении пациента. Нужно обсудить обоснованность поголовного перехода на аналоги инсулина, отметить трудности, которые возникают при назначении инсулина при сахарном диабете 2-го типа (зачастую огромную трудность представляет необходимость объяснить человеку, что инсулин в его случае просто необходим). Инсулин выступает не только как регулятор уровня глюкозы. Это мощный иммуномодулятор, регулятор гомеостаза, что крайне важно для предотвращения развития сосудистой катастрофы при сахарном диабете 2-го типа. Пациенты мало знают об этом, не секрет, что многие вообще не вникают в суть болезни, просто приходят к врачу со своими требованиями. Четкое взаимодействие специалистов и пациентов позволит снизить количество осложнений заболевания.

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

— Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом характерен для всего мира, в том числе и для нашей страны. Важна профилактика и своевременная диагностика заболевания. Мы уже не раз говорили, что профилактика сахарного

диабета 2-го типа — это социальная работа, которая не может быть проведена только врачом-эндокринологом. Нужна социальная реклама здорового образа жизни и государственная поддержка программ здорового образа жизни. Чтобы двигаться дальше, нельзя останавливаться на достигнутом.

Главная проблема в области диагностики сахарного диабета заключается в том, что мы живем в ситуации отсутствия воспроизводимости лабораторных результатов. Не буду говорить о показателе уровня глюкозы в крови — очень вариабельного критерия, который в данной ситуации имеет менее существенное значение. Скажу об особенностях определения уровня гликированного гемоглобина — параметра, который выступает не только диагностическим критерием, но и показателем эффективности лечения. Отсутствие системы контроля качества проведения лабораторных исследований, налаженной системы, которая позволила бы верить первому полученному лабораторному результату, обуславливает возникновение сложностей. С одной стороны, вместо того, чтобы вести прием, врач отвлекается на многократные обследования одного и того же пациента, так как каждый раз видит несоответствующий результат. С другой стороны, тратятся финансовые средства на многократное выполнение анализов, чтобы получить адекватный результат. Все это снижает доверие пациентов: он начинает сомневаться в компетентности врача, да и специалистов лабораторной диагностики. Таким образом, необходима стандартизация методов исследований.

Второе. Несмотря на то, что мы активно движемся в сторону развития инновационных технологий, считаю необоснованным снимать с повестки дня проведение глюкозотолерантного теста, оценка которого позволяет нам выявить нарушения толерантности к глюкозе, изменения уровня гликемии натощак, а не предиабет в целом. Этот тест можно выполнять, соблюдая условия его проведения и грамотной трактовки. Названные требования диктуют необходимость актуализировать вопрос образования врачей терапевтических специальностей по вопросам диабетологии и повышения уровня образованности врачей других специальностей. Эндокринологи ведут пациентов с уже нарушенными показателями гликемии, в задачи специалистов входит лечение, наблюдение и профилактика осложнений сахарного диабета.

#### **А. П. Шепелькевич:**

— В 2012 г. принят протокол, согласно которому основными методами диагностики являются двукратное определение показателей гликемии натощак, случайной гликемии и уровня гликированного гемоглобина. Однозначно определено место теста толерантности к глюкозе — он отнесен к вспомогательным методам диагностики сахарного диабета и используется только в сомнительных случаях. Кроме того, нужно помнить о том, что этот тест имеет ряд противопоказаний.

**Е. Р. Качеровская, главный внештатный специалист по лабораторной диагностике Министерства здравоохранения Республики Беларусь:**

— Ранее диагностика сахарного диабета в клинко-диагностических лабораториях сводилась к тому, что для определения уровня глюкозы в крови использовали глюкозооксидазный метод, достоверность которого была под большим вопросом, и тест толерантности глюкозы. Сейчас врачи-эндокринологи делают акцент на определении уровня гликированного гемоглобина, который является самым информативным критерием степени компенсации сахарного диабета.

Возможности проведения качественных лабораторных исследований в нашей республике, к сожалению, минимальны. Нет оборудования должного уровня для определения гликированного гемоглобина. В программу закупок Министерства здравоохранения на следующий год уже внесены необходимые анализаторы.

Оборудование должно соответствовать уровню учреждения, в котором оказывают специализированную медицинскую помощь: нет необходимости закупать дорогостоящие аппараты в отдельное лечебно-профилактическое учреждение, их лучше использовать централизованно в крупных клинко-диагностических лабораториях.

Так, в крупных лабораториях нашей республики для установки диагноза «сахарный диабет» используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (процесс полностью автоматизирован, коэффициент вариации результатов не превышает 2%, высокая воспроизводимость, результаты не требуют подтверждения, референтная методика, существует полный объем контрольного материала, есть возможность проконтролировать полученные данные), а также биохимические анализаторы, основанные на иммунном турбодиметрическом методе определения уровня глюкозы в крови. Портативные анализаторы («Clover») должны использоваться в небольших лабораториях. Главное, чтобы был аттестованный контрольный материал, рекомендованные международным сообществом наборы реагентов, чтобы быть уверенными в достоверности получаемого результата.

#### **Т. В. Мохорт:**

— Приобретение биохимических анализаторов позволяет лечебным учреждениям проводить подобные исследования, несмотря на то, что их точность далека от показателей, которые выдает аппарат высокоэффективной жидкостной хроматографии. В таком случае у врачей-клиницистов возникают вопросы к специалистам клинической лаборатории о соблюдении контроля качества. Хотела также поднять вопрос о воспроизводимости других лабораторных исследований: определение уровня триглицеридов, креатинина, липидного спектра...

#### **Е. Р. Качеровская:**

— В нашей республике не ведется на должном уровне контроль качества лабораторной диагностики. Сейчас на этапе экспертизы находится разработанное в Министерстве здравоохранения положение о создании центра по лабораторной диагностике, за которым будут закреплены вопросы контроля качества и проведение организационно-методической работы клинко-лабораторной службы.

Чтобы завтра двигаться дальше, нужно сделать первые шаги сегодня: подать рекламацию в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении по поводу неудовлетворительного качества проведенного исследования. Будет проанализировано, какие реагенты использовались, кто и на каком оборудовании выполнял исследование. Подобные рекламации также позволят корректно и грамотно высказать свою позицию, не замалчивать проблемы. То есть мы снова возвращаемся к вопросу об обоснованности проведения исследований в централизованных лабораториях.

#### **А. П. Шепелькевич:**

— Мы уже отметили методы диагностики, давайте перейдем к теме выявления факторов риска. В рамках проведения XII саммита руководителей Восточно-европейских диабетических ассоциаций «Единство во благо» в нашей республике состоялась уникальная акция: в центре Минска в течение 2 дней работал мобильный диабет-центр, предоставленный российскими коллегами. Инициативу поддержали специалисты Республиканского центра эндокринологии.

**О. Б. Салко, зам. главного врача по ОМР Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения:**

— За эти 2 дня медицинский персонал мобильного диабет-центра обследовал 235 человек, у 9 из них был диагностирован сахарный диабет. То есть распространенность заболевания составила около 4% при абсолютно случайном обращении.

Несколько слов скажу о введении республиканского регистра «Сахарный диабет». Думаю, многие помнят, какие сложности возникали с его внедрением. В 2009 г. были прописаны

рекомендуемые штатные нормативы, а в 2011 г. вышел приказ, который утвердил положение о регистре. Сегодня штатные нормативы предусмотрены на районном, областном и республиканском уровнях. Несмотря на то, что они носят рекомендательный характер, во многих районах выделено 0,25—0,5 ставки медсестры эндокринологического кабинета или врача-эндокринолога для ведения регистра.

Отмечу, что успех во многом зависит от отношения руководителя и заинтересованности эндокринолога. Для повышения мотивации врачей-эндокринологов в 2013 г. обновили программное обеспечение, что позволило при полном заполнении базы получать все формы ведомственной отчетности, сегодня все заявки на сахароснижающие средства формируются с учетом данных регистра. Благодаря этому за последние 2 года наблюдается активное заполнение регистра.

Сегодня первичная информация внесена практически обо всех пациентах (94%), некоторые сложности возникают с обновлением данных. Регистр начинает выполнять и функции контроля: есть возможность определить эффективность лечения пациента с сахарным диабетом, адекватность назначения сахароснижающей терапии. В 2014 г. мы проанализировали эффективность использования данных регистра при составлении заявки на инсулины. Оказалось, что за счет персонализированного учета в республиканском регистре «Сахарный диабет» заявка на закупку инсулина в 2014 г. уменьшилась почти в полтора раза по сравнению с таковой в 2011 г. Таким образом, еще раз хочу подчеркнуть, что чем чаще будем использовать регистр в практическом здравоохранении, тем быстрее и активнее он будет заполняться.

**А. А. Романовский**, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО:

— Регистр можно активно использовать не только в качестве контроля административного, статистического, но и контроля качества ведения пациентов. Налажено хорошее программное обеспечение, к примеру, с помощью заданных параметров можно выделить группу отдельных пациентов с высоким уровнем гликированного гемоглобина или выявить тех, у кого определен данный показатель. Одним словом, с помощью регистра сегодня значительно расширены клинические возможности ведения пациентов.

**Н. В. Карлович**, главный врач Городского эндокринологического диспансера Минска:

— В составе проблемной комиссии Комитета по здравоохранению Мингорисполкома посещала поликлиники города. Нужно отметить, что наличие в эндокринологическом кабинете компьютера и подготовка медицинской сестры повышают эффективность работы. Во время приема обученная медсестра смотрит, внесены ли данные на пациента в регистр, обновлялась ли информация...

Выявилось несколько проблемных вопросов, которые озвучивали специалисты на местах: например, регистр не идентифицирует дубли (система не подсказывает, что данные уже внесены). Для обработки и анализа информации также важно качество внесения данных, что зависит от исполнительности врача или медицинской сестры.

Сегодня мы говорим о возможности перехода на использование цифровой истории болезни. Думаю, необходимо предусмотреть возможность автоматического переноса данных из электронной истории болезни в республиканский регистр «Сахарный диабет». Это повысит эффективность качества ведения регистра и позволит более рационально использовать рабочее время медицинского персонала.

**Т. В. Мохорат**:

— Для регионального руководителя регистр незаменим для оценки эффективности работы врачей (в таком качестве программу используют зарубежные коллеги).

**А. П. Шепелькевич**:

— Предлагаю перейти к теме фармакотерапии. Сегодня активно используются инновационные технологии, на фармацевтическом рынке появляются новые лекарственные средства, которые должны отвечать требованиям безопасности и качества. Следует ответственно относиться к данному вопросу, понимать, что подача извещений о побочных реакциях — абсолютная норма, этическое ведение дел. Если на фоне приема того или иного препарата у пациента появляется непереносимость, аллергические реакции, неэффективность лечения, то необходимо заполнить форму извещения и отправить в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении на данное лекарственное средство. Также отмечу, что с 2006 г. в 80% случаев в клинической практике применяется инсулин отечественного производства. Какие вопросы возникают у практических врачей стационарного уровня?

**Г. Г. Короленко**, зав. эндокринологическим отделением 10-й городской клинической больницы Минска:

— Вопрос использования инсулина четко регламентирован в нашей республике. Пациенты с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов безболезненно применяют инсулин отечественного производства, никаких вопросов не возникает, как это наблюдалось несколько лет назад, когда возвращались «инсулиновые войны». В арсенале имеем инсулин датской, немецкой, польской и американской компаний — на тот случай, если у пациента возникнет индивидуальная непереносимость или аллергические реакции. Если подобное случается, мы тут же сигнализируем в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, делаем отметку в эпикризе, чтобы специалисты амбулаторного уровня об этом знали.

Коллеги уже говорили, что бывает нелегко уговорить пациента с сахарным диабетом 2-го типа использовать инсулин. В последнее время этот вопрос теряет актуальность, особенно среди врачей стационаров, которые хорошо осведомлены о необходимости раннего начала проведения инсулинотерапии. Той же тактики придерживаются и пациенты. Они все прекрасно знают, что как только повышается уровень глюкозы в крови, перестают действовать максимальные дозы таблетированных препаратов, необходимо переходить на инсулин. «Несговорчивые» пациенты встречаются крайне редко, в чем, считаю, важный результат нашей совместной работы за последние 5—10 лет.

Мы открыты всему новому. Совсем недавно внедрили методику длительного мониторинга уровня глюкозы в крови. Планируем также использовать преимущества помповой инсулинотерапии (пока из-за финансовых трудностей процесс приостановлен, но уже есть обученный врач).

Большой арсенал таблетированных сахароснижающих препаратов — главное наше преимущество. Наличие выбора значительно расширяет возможности врача в ведении пациентов, нуждающихся в переводе на инсулинотерапию или в использовании комбинированных препаратов. Нужно отметить, что у появляющихся на фармацевтическом рынке лекарственных средств минимальное количество побочных эффектов.

**Н. М. Лихорад**, зав. эндокринологическим отделением 1-й городской клинической больницы Минска:

— Остановлюсь на вопросах, наиболее волнующих меня как клинициста. Сегодня в клинику поступает большое количество молодых людей с избыточной массой тела, высоким уровнем сахара в крови. В таком случае возникают сложности дифференциальной диагностики, затруднения в определении типа сахарного диабета.

Не теряет актуальность своевременная диагностика сахарного диабета и правильность назначенного лечения вра-

чами смежных специальностей. Я имею в виду другие специфические типы сахарного диабета, распространенность которых нарастает в последнее время. К сожалению, нет заинтересованности хирургов в диагностике сахарного диабета у пациентов с панкреатитом, отсутствует настороженность. В результате в наше отделение поступают люди уже в тяжелом состоянии после панкреатита с сахарным диабетом специфического типа, такие случаи иногда заканчиваются летальным исходом. Возможно, внедрение определения уровня гликированного гемоглобина в хирургической практике вполне обоснованно.

Из проблемных вопросов хотела бы обратить внимание на то, что на базе 1-й городской клинической больницы уже в течение более 15 лет находится Городской центр эндокринной патологии и беременности, который, к сожалению, до настоящего времени не имеет возможности использовать помповую инсулинотерапию.

**А. П. Шепелькевич:**

— В РНПЦ «Мать и дитя» имеется самый большой опыт использования помповой инсулинотерапии во время беременности, начиная с 2006 г. В этом учреждении заключают договор с женщиной на время использования инсулиновой помпы, обучают ее. Также наблюдаются и беременные, которые самостоятельно приобретают инсулиновые помпы. В настоящее время закупка инсулиновых помп, предоставляемых льготно, осуществляется в рамках государственной Программы демографической безопасности.

**Е. И. Кислая, зав. амбулаторным эндокринологическим отделением 2-й городской детской клинической больницы Минска:**

— В педиатрической практике имеется также опыт применения инсулиновых помп. Из 13 закупленных инсулиновых помп установлены 11. Существует четкий механизм: пациент, который хочет перейти на помповую инсулинотерапию, обращается к лечащему врачу, с подачи которого организовывают консилиум и решают, насколько это необходимо в данной ситуации. Интересный факт, что дети-подростки в течение первых 3 месяцев после установки аппарата изъявляли желание отказаться от помповой инсулиновой терапии, однако к концу полугодия, когда видели результат, меняли свое решение.

**А. П. Шепелькевич:**

— Одним из главных критериев успешного лечения сахарного диабета является желание пациента активно участвовать в ведении заболевания. Внедрение современных технологий невозможно без активного участия общественности.

**А. В. Солнцева:**

— Несколько слов скажу по поводу особенностей ведения детей с сахарным диабетом. Для внедрения помповой инсулиновой терапии важно не только знать эту методику, гораздо важнее изучить механизмы развития сахарного диабета, его возможные осложнения.

Когда приходят пациенты на прием с впервые выявленным сахарным диабетом (зачастую родители стараются сразу перейти к использованию перспективных, инновационных методик, пренебрегая традиционными), я всегда говорю, что нужно начинать шаг за шагом — с обычной инсулинотерапии, научиться самоконтролю, в конце концов, жить с диабетом, а потом уже решать вопрос об использовании помповой инсулинотерапии. Очень важно во время разговора акцентировать внимание родителей на этом.

Самоконтроль важен для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. В настоящее время более 30% детей получают аналоги инсулина. Мотивация, высокая комплаентность пациентов лечению являются базой для успешного применения аналогов инсулина в педиатрической практике.

**Н. А. Трунова, зав. клинико-диагностической лабораторией Городского эндокринологического диспансера Минска:**

— Согласно приказу Комитета по здравоохранению Мингорисполкома (сентябрь 2013 г.) за клинико-диагностической лабораторией диспансера закреплены 22 учреждения здравоохранения города по выполнению различных исследований. Наиболее востребованными являются гормональные исследования, выполнение которых происходит на новом современном автоматизированном иммунохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e 601» (Германия). Для повышения эффективности выявления пациентов с сахарным диабетом и оценки степени компенсации заболевания проводят специализированные исследования: определение гликированных белков стандартизированным методом, для ранней диагностики диабетической нефропатии — определение микроальбумина (данные виды исследований определены приказом Городского эндокринологического диспансера и 4 учреждений здравоохранения Минска). Мы выступили инициаторами предложения на правах референсной лаборатории проводить централизованные исследования гликированных белков и микроальбумина. В ежедневной практике используем анализатор «Bio-Rad», «Clover» — для экспресс-диагностики.

Если говорить о стандартизации проведения лабораторных исследований, то единогласно пришли к выводу, что для получения достоверных результатов по гликированным белкам необходимо проводить забор венозной, а не капиллярной крови, для исключения человеческого фактора, что гарантирует точность результатов. Сегодня клинико-диагностическая лаборатория оснащена современной аппаратурой для выполнения гормональных, биохимических, гематологических и клинических исследований, которая позволяет в течение дня выполнять значительное количество исследований как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям с высокой степенью достоверности. Для получения надежных результатов ежедневно проводится внутривенный контроль качества исследований, поэтому высококвалифицированные специалисты клинико-диагностической лаборатории диспансера могут предоставить врачу и пациенту качественные результаты.

**А. П. Шепелькевич:**

— Как новые методики интегрированы в процесс обучения врачей?

**А. А. Романовский:**

— Разработаны программы обучения врачей-хирургов, терапевтов... Существует одна, скорее, организационная проблема. Эндокринологов и врачей смежных специальностей следует разделять по разным группам, так как врачей различных специальностей интересуют разные клинические аспекты диабетологии.

Также проводили занятия по вопросам эндокринологии для врачей-интернов, но преподаватели отметили низкую эффективность (молодежь не воспринимала информацию адекватно). Решили остановиться на подготовке врачей со стажем, имеющих большой багаж знаний, полученных на практике.

**Л. И. Данилова, зав. кафедрой эндокринологии БелМАПО, профессор:**

— Хочу отметить, что в резолюцию саммита было внесено предложение включить в процесс последипломной подготовки всех интернистов, в том числе и смежных специальностей.

**А. П. Шепелькевич:**

— Специалисты Всемирной организации здравоохранения во время посещения БелМАПО оценили высокий уровень последипломной подготовки медицинских кадров в нашей республике.

**Л. И. Данилова:**

— Спасибо за высокую оценку. Все же скажу, что эксперты Всемирной организации здравоохранения отметили, что

очень важно, чтобы государство сделало акцент на профилактике предиабета и сахарного диабета в целом. Если мы хотим совершенствовать диabetологию, очень важно разработать соответствующие документы (необходима заинтересованность Министерства здравоохранения, секторальная поддержка, проведение саммитов и научно-практических конференций с международным участием). Очень важно, что сейчас внимание специалистов и организаторов здравоохранения акцентировано на додипломной и последипломной подготовке врачей в области диabetологии. Необходимо объединить наши усилия. Следует помнить, что сахарный диабет — это заболевание, которое способствует истощению государственного бюджета.

**С. А. Захарова, председатель Белорусской гуманитарной неправительственной организации «Детский диабет»:**

— Сегодня в ходе заседания круглого стола поднимали вопросы, касающиеся нюансов проведения лабораторных исследований, качества сахароснижающих препаратов, инсулина... то есть те темы, которые беспокоят и пациентов. Обеспокоенность медицинской общественности по озвученным позициям придает уверенность людям, живущим с сахарным диабетом, вызывает чувство защищенности.

В нашей республике активно развиваются инновационные технологии, внедрен регистр «Сахарный диабет». Участники заседания отметили важность просвещения как пациентов, так и эндокринологов. Несколько омрачает положительную динамику тот факт, что в областях и районах есть школы сахарного диабета, специалисты которых несколько формально подходят к процессу образования.

Выражаю благодарность всем участникам XII Саммита руководителей Восточно-Европейских диabetических ассоциаций «Единство во благо», организаторами которого выступили Международная диabetическая федерация (IDF) и Белорусская гуманитарная неправительственная организация «Детский диабет», генеральным партнером мероприятия по традиции выступила компания «Ново Нордиск». В саммите приняли участие президенты IDF-Global и IDF-Europe, лидеры диabetических ассоциаций стран СНГ, а также политики, представители министерства здравоохранения Республики Беларусь, ведущие ученые, врачи, делегации стран Западной Европы.

**А. Ю. Холодов, директор представительства АО «Ново Нордиск»:**

— Компания «Ново Нордиск» в сотрудничестве с Международной федерацией диабета в 12-й раз проводит эти мероприятия в странах СНГ, в том числе уже дважды в Беларуси. Приятно, что мы снова помогли объединить усилия всех, кто неравнодушен к проблемам сахарного диабета. И, конечно, важно, что участники отметили поступательное движение как в отношении организации саммита, так и в его содержательной части.

Отмечу, что важен не столько сам факт проведения мероприятия, сколько продуктивность действий, которые саммит повлечет за собой. В каждой стране это происходит по-своему. Например, в прошлом году выступление одного из участников саммита, который в свои 70 лет источает оптимизм, жизнелюбие и положительную энергию, несмотря на длительный «стаж» сахарного диабета, послужило толчком для осуществления интересного проекта в Киргизии. Руководитель общественной организации приложила максимум усилий и добилась результата — организовала детский сад для детей с сахарным диабетом. В Беларуси, к примеру, вскоре после проведения саммита в 2005 г. было налажено производство отечественного генно-инженерного инсулина. В нынешнем году саммит в Минске был открыт в Исполнительном комитете СНГ, что должно послужить поднятию рассмотрения проблемы на принципиально новый уровень.

Известно, что проблема сахарного диабета не только медицинская, но и социальная. Без активных действий всех заинтересованных сторон проблема может перейти в разряд преимущественно социальных. Система здравоохранения способна эффективно помочь в тех случаях, когда заболевание своевременно обнаружено и пациенты ответственно относятся к рекомендациям врачей. Поэтому так важны совместные действия, направленные на раннюю диагностику сахарного диабета и повышение знаний об этом заболевании. С этой целью в Российской Федерации функционирует организованный компанией «Ново Нордиск» мобильный диabet-центр, который оказался настолько востребованным, что многочисленные заявки на его приезд продолжают поступать в течение уже многих лет. Тем более приятно подчеркнуть, что впервые за все время существования мобильный диabet-центр выехал за пределы России, чтобы работать 2 дня в Минске (совпало со временем проведения саммита). Это символическое совпадение позволило еще больше привлечь внимание общественности к проблеме сахарного диабета.

Не могу не коснуться темы инноваций в лечении сахарного диабета. Компания «Ново Нордиск» разработала и в настоящее время успешно внедряет инсулин нового поколения. Данные, полученные как в ходе клинических испытаний, так и в реальной клинической практике, свидетельствуют о появлении новых возможностей для дальнейшего повышения качества лечения. Главным критерием успеха может служить лишь сам пациент, качество жизни которого не должно снижаться из-за развития сахарного диабета.

Как показывает международный опыт, в том числе и экономически наиболее развитых стран, удовлетворительные результаты лечения невозможно достичь только медикаментозным путем. Столь же важны и вопросы мотивации, обучения пациентов и медицинских работников, иначе никакие современные технологии не дадут желаемого результата. Недостаточные знания о факторах, способствующих появлению сахарного диабета, преуменьшение возможностей социальной рекламы способствуют интенсивному распространению заболевания. Очень важно заниматься адресной профилактикой, широко пропагандировать здоровый образ жизни. Компания «Ново Нордиск» совместно с Республиканской научной медицинской библиотекой активно поддерживают движение «Победим диабет!», в ходе которого сформировалась инициативная группа молодых людей и их родителей, являющаяся примером для других. Надеемся, что проведение саммита в Минске станет началом новых инициатив по борьбе с сахарным диабетом в нашей стране. Компания «Ново Нордиск» будет и впредь ставить в центр своей деятельности интересы людей с сахарным диабетом.

**С. А. Захарова:**

— В ходе саммита медалью Джослина «50 лет» впервые в Беларуси награжден человек за успешную жизнь с инсулин-зависимым диабетом — Галина Михайловна Череп, жительница Бобруйска. Эта награда прежде всего позволяет вселить надежду миллионам людей на планете на то, что они не останутся наедине со своим недугом и могут жить долго, получая от жизни все наравне со здоровыми людьми, проявляя свою стойкость и жизнелюбие. В нашей республике много таких людей, которые заслуживают этой награды.

**А. П. Шепелькевич:**

— Поскольку тема заседания круглого стола касается внедрения технологий и стандартизации, представим слово специалистам.

**В. В. Лапа, зам. директора ОДО «Сэйсумед»:**

— Сегодня существует более 30 методов определения уровня гликированного гемоглобина. Какой из методов использовать? Тот, который стандартизирован и сертифицирован! По международным стандартам, в клинической практике мо-

гут использоваться только анализаторы, имеющие европейский сертификат IFCC (Международная федерация клинической химии) и/или сертификат NGSP (Национальная программа по стандартизации гликированного гемоглобина, США). На сайте этих организаций опубликован перечень оборудования, прошедшего стандартизацию, сертификаты подтверждаются ежегодно! Конечно, для применения анализаторов в Республике Беларусь также необходим белорусский сертификат. Более того, чтобы быть уверенным в результате исследований, необходимо проводить внутренний контроль качества.

По результатам Международного саммита Американской диабетической ассоциации (ADA), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Международной федерации диабета (IDF) и IFCC, который состоялся 4 мая 2007 г. в Милане, стороны ратифицировали соглашение, согласно которому метод измерения гликированного гемоглобина должен быть повсеместно стандартизирован и сертифицирован. С тех пор стандарт IFCC является единственной основой для стандартизации измерений. При этом коэффициент вариации при измерении гликированного гемоглобина не должен превышать 4%. При использовании китайских биохимических анализаторов, часто применяемых в лабораториях, в зависимости от вида реагентов погрешность измерения иногда превышает 20%.

**А. П. Шепелькевич:**

— Важно придерживаться принципов стандартизации и использовать сертифицированное оборудование и реагенты.

В конце разговора отмечу некоторые успехи в снижении темпов роста хронических осложнений сахарного диабета. В октябре 2014 г. прошла республиканская акция по раннему выявлению диабетической нейропатии. Предложенная методика может выступать лакмусовой бумажкой успешной

ранней диагностики хронических осложнений сахарного диабета.

**М. М. Шуманская, менеджер по продукции представительства «Вёрваг Фарма» в Республике Беларусь:**

— Наша компания в этом году принимает участие в акции «Импульс» по активизации подходов к ранней диагностике и профилактике развития полинейропатии. Будут использованы инновационные устройства «Вибратип», позволяющие значительно ускорить и упростить процесс диагностики диабетической полинейропатии. Прибор, определяющий тактильную и вибрационную чувствительность, помещается на ладони, очень прост в применении. Отмечены высокие показатели специфичности и точности, основанные на доказательной базе.

**А. П. Шепелькевич:**

— Спасибо. Позвольте завершить заседание круглого стола, подытожив важные моменты. Показатель летальности среди лиц с сахарным диабетом в нашей стране снижается, растет продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом: у женщин данный показатель сравним с популяционным, у мужчин — на 5 лет выше, чем в общей популяции.

Наиболее значимыми направлениями нашей дальнейшей деятельности являются взаимодействие с врачами смежных специальностей по вопросам ранней диагностики сахарного диабета, активизация деятельности школ сахарного диабета с исключением формального подхода, привлечением представителей общественных организаций. В нашей республике в настоящее время имеется научный и практический потенциал, что позволяет успешно внедрять в практику передовые технологии.

**Подготовила Татьяна Ясевич  
Фото автора**



Е. А. ХОЛОДОВА, Т. В. МОХОРТ, И. И. БУРКО,  
Л. И. ДАНИЛОВА, А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ

## РАЗВИТИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусский государственный  
медицинский университет,  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Описана история развития клинической эндокринологии  
в Республике Беларусь.*

**Ключевые слова:** история, клиническая эндокринология,  
Республика Беларусь.

### От истоков до настоящего времени...

Наиболее ранние сведения об эндокринологии в Беларуси известны из рукописных «Медицинских новостей» 1600 г., которые найдены в Несвижской библиотеке. В них приводится рецепт «порошка от диабета». Первая публикация о хирургическом лечении зоба датирована 1812 г. Операция проведена в Могилеве Л. К. Наумовичем. Хирургическое лечение злокачественной надпочечников впервые в Белоруссии осуществлено в 1920 г. (И. Я. Шабунин, Орша; Г. Э. Абрумянц, Гомель).

Известные российские эндокринологи первой половины 20-го столетия — С. М. Лейтес, И. Б. Хавин, М. А. Шерешевский, С. М. Эскин — родом из Белоруссии.

Развитие эндокринологии как отрасли клинической медицины в Белоруссии началось в 1920 г. с изучения эпидемиологии эндемического зоба в отдельных регионах сотрудниками Белорусского государственного университета под руководством профессора С. М. Рубашова. В 1925 г. он сделал доклад в медицинской секции Института белорусской культуры, и по его же инициативе было проведено обследование населения врачом Р. И. Липидусом [1]. В статье Б. Г. Драгуна отмечено, что Р. И. Липидус осмотрел 800 детей, среди которых «зобатых» оказалось 162 (20%). Взрослых осмотрено 300 человек. Из них было 20 (7%) «зобатых». По данным Р. И. Липидуса, дети поражены в большем числе и в более серьезной степени, чем взрослые [2—4].

В 1935 г. Народный комиссариат здравоохранения СССР учредил сеть противозобных учреждений в очагах эндемического зоба.

Систематизированная служба помощи населению была основана в 1938 г., когда по Приказу министра здравоохранения БССР на базе 1-й клинической больницы Минска появилась Республиканская противозобная станция. В штате станции в то время работали только 3 сотрудника: А. А. Грейман — заведующий, А. И. Фалкина — врач, Ю. С. Жамейко — медсестра.

Руководили работой по изучению зобной эндемии профессор Е. В. Корчиц, профессор С. М. Рубашов, доцент П. В. Остапеня.

Изучение распространенности эндемического зоба позволило выделить регионы с разной степенью йодной недостаточности и разработать методы противозобной профилактики. С этого момента работа по изучению зобной эндемии стала систематической, были установлены очаги зобной эндемии в Полесской, Минской, Бобруйской и Могилевской областях. В этих районах начали проводить профилактические мероприятия: источники водоснабжения устраивали в соответствии с требованиями санитарно-гигиенических норм, населению назначали йодистые пилюли [5].

Во время Великой Отечественной войны работы по изучению зобной эндемии были прекращены, в послевоенный период они возобновились с большей активностью. Уже в 1945 г. Республиканская противозобная станция возобновила работы по изучению распространенности зоба, его лечению и профилактике. Определялось содержание йода в питьевой воде, почве и продуктах питания. В сборниках АН БССР и медицинских журналах опубликованы статьи белорусских ученых по данной проблеме [6—14].

В 1949 г. Республиканская противозобная станция получила статус диспансера, в штате которого было 19 сотрудников, в том числе 5 врачей. Сотрудники диспансера систематически выезжали в разные регионы республики для осмотра населения и выявления заболеваний щитовидной железы, среди которых доминировал зоб, преимущественно больших размеров. В этот период наблюдали случаи врожденного гипотиреоза у детей с признаками отставания в физическом и умственном развитии [15—18].

Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы проводилось в областных больницах, а на республиканском уровне — на базе хирургических отделений Белорусского института усовершенствования врачей и Минского государственного медицинского института. Оригинальные методы хирургических операций на щитовидной железе были разработаны и внедрены в практику профессорами Е. В. Корчицем, С. М. Рубашовым, В. Г. Астапенко, И. Н. Гришиным и доцентом Н. С. Гапановичем [19—21].

В результате разработанных и повсеместно внедренных мероприятий по общей и групповой профилактике эндемического зоба (согласно Приказу Министерства здравоохранения от 31.03.1955) заболеваемость им с 1955 г. по 1970 г. сократилась в 2 раза. Если в 1955 г., по данным статистического учета, эндемический зоб был зарегистрирован у 3% населения, что соответствовало критериям легкой степени зобной эндемии, то в 1970 г. количество населения с признаками эндемического зоба составило только 1,5%.

Эти результаты были достигнуты благодаря систематической, слаженной работе по диагностике, лечению и осуществлению профилактических мероприятий с целью ликвидации йодной недостаточности, а также осуществлению постоянного контроля за проведением диагностических, лечебных и профилактических мероприятий в каждом регионе, особенно в населенных пунктах Полесья, где заболеваемость была наиболее высокой.

Наряду со снижением заболеваемости эндемическим зобом в республике отмечалось заметное увеличение числа больных сахарным диабетом.

В 1968 г. Республиканский противозобный диспансер был преобразован в Республиканский эндокринологический диспансер, в котором занимались также и проблемами сахарного диабета. В течение многих лет главным врачом диспансера была врач высшей категории Л. П. Федорова [22, 23].

Объем работы в диспансере существенно увеличился, количество пациентов, нуждающихся в помощи эндокринолога, ежегодно росло. Наряду с разработкой мероприятий по профилактике, диагностике и лечению сахарного диабета и его осложнений не прекращалась работа по контролю за состоянием йодной обеспеченности населения и проведением профилактики йодосодержащими препаратами в группах риска.

Помимо консультативной и диагностической деятельности, сотрудники осуществляли диспансеризацию пациентов, в том числе жителей Минска, поскольку в столице до 1992 г. не было специализированного учреждения для оказания амбулаторной помощи при заболеваниях эндокринной системы.

В диспансере были созданы следующие рабочие структуры: 1) лечебно-диагностическое отделение для взрослых (зав. отд. Л. С. Пушкина); 2) детское отделение (зав. отд. И. В. Кунавич); 3) организационно-методическое отделение (зав. отд. Т. В. Матвейчик, затем О. Б. Салко); 4) отделение статистического учета; 5) клинико-биохимическая и гормональная лаборатория (зав. лаб. И. В. Ананчиков, затем В. Г. Кравчук); 6) офтальмологический кабинет; 7) кабинет гинеколога-эндокринолога (зав. каб. В. И. Осипова); 8) кабинет ультразвуковой диагностики.

Строгая дисциплина, организованность коллектива и выполнение полного объема работы каждым сотрудником способствовали высокому качеству деятельности Республиканского эндокринологического диспансера, который занял ведущее место среди аналогичных учреждений Советского Союза. В 80—90-х годах представители диспансера неоднократно выступали с докладами на Всесоюзных съездах и конференциях эндокринологов, на заседаниях Республиканского научного общества эндокринологов [24].

Уровень работы диспансера, достигнутый при руководстве Л. П. Федоровой, достойно поддержали ее преемники: врач первой категории М. А. Колесников и врач высшей категории В. В. Соловей.

В процессе развития эндокринологического диспансера как учреждения республиканского уровня в связи с увеличением объема работы и потребности в оказании консультативной помощи населению регионов он был преобразован в Республиканский консультативный эндокринологический центр (гл. врач — врач высшей категории, кандидат медицинских наук Т. В. Мохорт). Т. В. Мохорт проделала большую работу по реорганизации подразделений центра в связи с новыми задачами и повышением потребности в консультативно-диагностической помощи на современном научно-практическом уровне.

В 2005 г. Республиканский консультативный эндокринологический центр был закрыт. В качестве учреждения для оказания консультативной и диагностической помощи на республиканском уровне было образовано отделение эндокринологии, которое размещалось на базе Республиканского центра медицинской реабилитации и

бальнеолечения (гл. врач — кандидат медицинских наук С. С. Корытько). Согласно приказу Минздрава Республики Беларусь, 19 декабря 2013 г. был создан Республиканский эндокринологический центр на функциональной основе на базе Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения.

Специализированная эндокринологическая служба на областном уровне была организована в 1948 г. в Могилевской области, в 1951 г. — в Брестской, в 1957 г. — в Гомельской, в 1958 г. — в Витебской, в 1961 г. — в Гродненской, в 1976 г. — в Минской.

В настоящее время эндокринологическая помощь населению на областном уровне осуществляется в областных эндокринологических диспансерах (Гродненская область — гл. врач Л. П. Ковшик; Гомельская — гл. врач М. И. Тулупова; Брестская — гл. врач А. С. Григорович; Витебская — гл. врач Л. В. Педченец), областном эндокринологическом центре (Могилевская область — гл. врач В. Н. Селиванов), в диспансерном и стационарном отделениях при Минской областной клинической больнице (гл. врач диспансерного отделения — О. Г. Залеская).

В 1992 г. в Минске создан Городской эндокринологический диспансер, координирующий оказание эндокринологической помощи населению столицы (гл. врач — кандидат медицинских наук И. К. Билодид, с 2013 г. — кандидат медицинских наук Н. В. Карлович) [25].

Кроме того, в Минске функционируют 2 городских эндокринологических отделения для взрослых на 60 коек каждое в 1-й городской клинической больнице (зав. отделением — врач высшей категории Н. М. Лихорад) и 10-й городской клинической больнице (зав. отделением — врач высшей категории, кандидат медицинских наук Г. Г. Короленко). В эти отделения госпитализируют пациентов со всех городов и районов Беларуси по направлениям местных подразделений или после консультации специалистов кафедр эндокринологии БелаМАПО или БГМУ.

В Республике Беларусь существуют следующие уровни оказания эндокринологической помощи на амбулаторном этапе: районный — врачи-эндокринологи городских поликлиник и поликлинических отделений центральных районных больниц; областной — 4 областных эндокринологических диспансера и 2 диспансерных отделения (Минская областная клиническая больница, Могилевский областной лечебно-диагностический центр); республиканский — Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, а также Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (Гомель).

С первых дней после аварии на ЧАЭС эндокринологи Республики Беларусь активно включились в работу по обследованию населения и принятию мер по профилактике пострадиационных поражений щитовидной железы вследствие воздействия ионизирующего излучения. Согласно приказу министра здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский эндокринологический диспансер осуществлял работу с населением с 29 апреля 1986 г. без перерывов и выходных дней. Областные эндокринологические центры в Могилеве и Гомеле также работали непрерывно. Врачи-эндокринологи постоянно выезжали в регионы, пострадавшие от аварии. С началом эвакуации населения из пострадавших районов, бригады эндокринологов и педиатров систематически осуществляли осмотры детей и

взрослого населения, контролировали проведение профилактических мероприятий на местах.

Для координации и углубленного изучения последствий воздействия ионизирующего излучения на население Республики Беларусь и для оказания своевременной медицинской помощи пострадавшим уже в 1987 г. в пос. Аксаковщина было создано специализированное учреждение — Научно-исследовательский институт радиационной медицины (директор — академик АМН СССР В. А. Матюхин). В 1997 г. институт был преобразован в Научно-исследовательский клинический институт радиационной медицины и эндокринологии (директор — доктор медицинских наук, профессор А. Г. Мрочек, в настоящее время академик НАН Беларуси). С целью углубленного изучения патогенеза и эффективного лечения заболеваний, индуцированных радиационным воздействием, разработаны новые технологии и методики для диагностики последствий радиационного воздействия, а также внедрены в практику новые подходы к лечению и реабилитации пациентов, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС. Среди последствий воздействия радиации особое место заняли онкологические и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Большой вклад в изучение различных форм рака щитовидной железы, возникших в результате ионизирующего излучения после аварии на ЧАЭС, внес академик НАН профессор Е. П. Демидчик, имя которого известно медицинской общественности всего мира. Академик Е. П. Демидчик разработал модель дифференцированного хирургического и комплексного лечения разных форм и стадий рака щитовидной железы в отдельных возрастных группах. Его талант и хирургический опыт позволили сохранить жизнь и здоровье многим пациентам, подвергшимся радиационному излучению. Е. П. Демидчик создал школу отечественных хирургов-онкологов, которые успешно решают вопросы лечения и реабилитации при различных формах рака щитовидной железы. Его опыт успешно используется в разных странах, особенно в Японии, столкнувшейся с аналогичными проблемами. С благодарностью вспоминают академика Е. П. Демидчика хирурги Великобритании, Германии и других стран, используя в практической работе предложенные им методы диагностики, комплексного эффективного лечения и реабилитации пациентов. В настоящее время начатое им дело продолжает член-корреспондент НАН Беларуси Ю. Е. Демидчик — директор созданного Е. П. Демидчиком Республиканского центра опухолей щитовидной железы.

Новое научное направление в педиатрической эндокринологии разработано профессором Л. Н. Астаховой на основе изучения влияния радионуклидов после аварии на ЧАЭС на состояние щитовидной железы у детей и подростков. Разные аспекты этой проблемы отражены в 8 кандидатских диссертациях ее учеников, а также ее научных работах.

Заведующей детской лабораторией НИКИ радиационной медицины в течение многих лет работала В. М. Дрозд. С 1997 г. по 2006 г. она руководила 16 различными темами, финансируемыми Госкомчернобылем, Министерством здравоохранения Республики Беларусь, другими организациями. Основным направлением научной деятельности В. М. Дрозд и руководимой ею научной

группы является выявление истинной распространенности заболеваний эндокринных органов, прежде всего щитовидной железы, среди детей и подростков, подвергшихся воздействию радионуклидов, в сравнении с контрольными районами, организация массовых скринингов с использованием ультразвукового метода исследования в различных регионах. По результатам работы лаборатории в 1990—1991 г. впервые получены и опубликованы данные о резком росте заболеваемости радиоиндуцированным раком щитовидной железы у детей.

На основании научных разработок В. М. Дрозд успешно защитила докторскую диссертацию (научный консультант — Е. П. Демидчик) и в 2003 г. получила звание профессора.

В 1993 г. на заседании Республиканского научного общества эндокринологов принято решение о принятии международной программы, разработанной в Сент-Винсенте (Италия), которая предусматривала разработку мероприятий, направленных на профилактику, эффективное лечение и предупреждение осложнений при сахарном диабете. Инициатор программы — Европейское бюро ВОЗ [26]. В рамках Сент-Винсентской декларации разработана программа «Первичная, вторичная и третичная профилактика сахарного диабета в Республике Беларусь» [27, 28]. Согласно программе, раздел первичной профилактики предусматривал разработку мероприятий по выделению групп риска и предупреждению развития заболевания методом скрининга населения. Вторичная профилактика заключалась в обеспечении своевременной диагностики, адекватной терапии заболевания, обучения самоконтролю с целью предупреждения осложнений. Основные задачи третичной профилактики состояли в диагностике осложнений сахарного диабета на ранних стадиях, назначении эффективного лечения, сохранении трудоспособности и медико-социальной реабилитации. Результаты внедрения рассматриваемой программы обсуждались на международных симпозиумах и конгрессах (Лиссабон, Стамбул, Эдинбург, Санкт-Петербург), на заседаниях регионального Европейского бюро ВОЗ (Копенгаген).

В процессе реализации основных положений программы обоснована необходимость следующих мероприятий: разработка и создание регистра «Сахарный диабет»; разработка новых протоколов лечения диабета 1-го и 2-го типов; организация и оснащение школ «сахарного диабета»; разработка программ обучения самоконтролю; оснащение глазных кабинетов для диагностики ретинопатии фундус-линзой; своевременная лазерная коагуляция сетчатки для предупреждения слепоты; ранняя диагностика нефропатии с использованием теста на микроальбуминурию; создание и оснащение кабинетов «Диабетическая стопа» при областных эндокринологических диспансерах и эндокринологическом диспансере Минска; внедрение гемодиализа и перитонеального диализа при хронической почечной недостаточности. За 5-летний период терминальная стадия нефропатии снизилась на 15%, слепота — на 12%, частота высоких ампутаций — на 14%.

С 1999 г. по 2003 г. мероприятия по внедрению положений Сент-Винсентской декларации осуществлялись в рамках комплексной межведомственной программы «Сахарный диабет». Программа осуществлялась в сотрудничестве с Министерством здравоохранения Респуб-

лики Беларусь, Министерством финансов, Министерством экономики, Министерством сельского хозяйства и продовольствия, Министерством социальной защиты, Министерством труда Республики Беларусь.

Согласно Постановлению Совета Министров Республики Беларусь № 1097 от 22.08.03 была утверждена Государственная программа «Сахарный диабет». Ее основные задачи: повышение доступности, качества и эффективности оказания специализированной медицинской помощи гражданам Республики Беларусь при сахарном диабете, увеличение объема мероприятий по его профилактике; повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения; укрепление научной, правовой, организационно-методической, информационной и материально-технической базы организаций здравоохранения, оказывающих специализированную медицинскую помощь при сахарном диабете.

Основы самоконтроля при сахарном диабете были заложены доктором Э. П. Джослиным (США) в конце 20-х годов XX века. Однако в то время они не получили широкого распространения. Только в 50-е годы профессор Эккерблум (Финляндия) и в 70-е годы Ж. П. Ассаль (Швейцария) ввели систему обучения самоконтролю. В 80-е годы профессор Бергер (ФРГ) организовал Центр обучения пациентов при клинике в Дюссельдорфе.

Школа обучения основам самоконтроля для детей и их родителей в республике образована в начале 80-х годов в отделении детской эндокринологии Минска. Систематизированное обучение самоконтролю и развитие сети школ диабета на уровне первичного звена (поликлиника), областного (диспансер) и в эндокринологических отделениях стационаров начались в 1992 г.

В процессе работы школ сахарного диабета с 1994 г. возникли новые проблемы организации системы обучения пациентов и эффективной работы медицинского персонала по вопросам обучения:

— врачи и средний медицинский персонал не всегда имеют навыки преподавания, что отрицательно сказывается на эффективности обучения пациентов;

— врачи-эндокринологи поликлиник не проявляют должного интереса к результатам домашнего мониторинга, что приводит к снижению мотивации больного на самоконтроль;

— врачи смежных специальностей (терапевты, офтальмологи, хирурги, невропатологи, акушеры-гинекологи) недостаточно оценивают преимущества новых подходов к лечению диабета и значение самоконтроля для профилактики осложнений;

— в республике отсутствует специализированный центр комплексной реабилитации больных сахарным диабетом на основе современных технологий, обеспечивающих адекватную адаптацию пациента в обществе.

На основе рекомендаций комитета по образованию при ЕАСД в рамках программы «Сахарный диабет» создан приказ Минздрава Республики Беларусь № 301 от 11.11.1998 «О совершенствовании системы обучения основам диабетологии врачей, средних медицинских работников и пациентов».

С целью внедрения унифицированного подхода к системе обучения больных сахарным диабетом в Республике Беларусь разработаны и изданы «Методические рекомендации для преподавателей школ сахарного диабета» [29].

На базе кафедры эндокринологии БелГИУВ разработана и утверждена РМЦ при Минздраве Республики Беларусь программа месячного цикла по диабетологии с основами обучения самоконтролю пациентов в «Школах диабета». Обучено 188 врачей и 98 средних медицинских работников.

В республике функционируют 237 школ по обучению самоконтролю. Внедрение самоконтроля в домашних условиях позволило уменьшить временную нетрудоспособность, связанную с декомпенсацией сахарного диабета, в 2,5 раза.

Экономические затраты на одного обученного больного в течение 2 лет наблюдения составляют 6 млн 893 тыс. рублей (содержание в стационаре и оплата больничного листа). Затраты на необученного больного составляют 14 млн 43 тыс. рублей (по расчетам 1997 г.).

В результате работы центра «Диабетическая стопа» число высоких ампутаций по Минску уменьшилось с 52 до 36% (данные 1997 г.). Исходы беременности у 22 женщин, наблюдавшихся в центре «Диабет и беременность», свидетельствуют о высокой оценке по шкале Апгар у 17 новорожденных [30]. В результате оптимизации методики инсулинотерапии с внедрением базис-болюсного режима улучшена метаболическая компенсация у 49% детей и подростков Минска (гликированный гемоглобин менее 7,5%).

Налажено сотрудничество с Республиканской ассоциацией больных сахарным диабетом на основе совместной программы по оптимизации самоконтроля в домашних условиях.

Издавался образовательный журнал «Диабетик» в 1994—1996 гг., который в настоящее время называется «Жизнь с диабетом». В журнале в качестве авторов, помимо медицинских работников, активно выступают пациенты и их родственники: делятся опытом жизни с диабетом, рассказывают об участии в общественной, семейной и спортивной жизни на основе полноценной компенсации, достигнутой в процессе мониторинга и самоконтроля заболевания.

В практической деятельности эндокринологическая служба тесно взаимодействует со многими специалистами клинической медицины, что требует от эндокринолога определенных знаний в области различных клинических дисциплин. Именно практической необходимостью обусловлено тесное сотрудничество с врачами разных специальностей, а также организация циклов обучения для специалистов разных профилей на кафедре эндокринологии. Целесообразность такого подхода подтверждается успешным проведением совместных научно-практических конференций и заседаний Белорусской ассоциации эндокринологов с участием кардиологов, ревматологов, нейрохирургов, нефрологов, урологов, офтальмологов, которые неизменно вызывают активную дискуссию и обмен мнениями.

Чрезвычайно важным разделом работы эндокринологической службы является система обучения и подготовки кадров. С целью систематизации учебного процесса в 1958 г. при Белорусском институте усовершенствования врачей организован курс эндокринологии. В 1960 г. он преобразован в кафедру эндокринологии. После преобразования Белорусского института усовершенствования врачей в Белорусскую медицинскую академию последипломного образования (БелМАПО) кафедра эндокринологии работает в ее структуре.

С 1975 г. обучение студентов медицинских институтов Республики Беларусь основам клинической эндокринологии осуществлялось в рамках специализированной программы курсов эндокринологии при кафедрах терапии в Минском, Витебском, Гродненском, затем и в Гомельском медицинских институтах, в дальнейшем преобразованных в университеты.

С сентября 2012 г. курс эндокринологии при БГМУ преобразован в самостоятельную кафедру эндокринологии (заведующая — профессор Т. В. Мохорт). На кафедре проходят обучение студенты 5-го и 6-го курсов медицинского университета, а также врачи-интерны, клинические ординаторы и аспиранты.

### Кафедра эндокринологии БелМАПО

Первым заведующим кафедрой эндокринологии был известный советский ученый профессор Н. М. Дразнин.

Одним из первых ассистентов кафедры был Г. Т. Гельман, который под руководством профессора Н. М. Дразнина защитил кандидатскую диссертацию в Институте ядерной энергетики и продолжил работу на кафедре в качестве доцента.

Заслуженным уважением и признанием пользовалась ассистент кафедры, кандидат медицинских наук ученица профессора Н. М. Дразнина Л. В. Лаптенюк, проработавшая на кафедре до 1992 г. Л. В. Лаптенюк была умелым наставником молодых ординаторов, аспирантов и ассистентов (В. И. Шутовой, З. В. Забаровской, Л. И. Даниловой).

С 1973 г. по 1985 г. руководство кафедрой осуществлял доцент Н. С. Гапанович — один из пионеров хирургической эндокринологии в республике, особенно при заболеваниях щитовидной железы и надпочечников. Он разработал оригинальные подходы к хирургическому лечению узлового зоба. В этот период самая сложная терапевтическая и хирургическая эндокринная патология сосредоточивалась на клинической базе кафедры во 2-й клинической больнице Минска.

С 1985 г. по 1998 г. кафедрой возглавляла доктор медицинских наук, профессор Е. А. Холодова. Под ее руководством начался новый этап в развитии эндокринологии в Республике Беларусь. Были осуществлены новые подходы в подготовке квалифицированных специалистов на основе современных технологий и международных программ; усовершенствованы программы циклов специализации и тематического усовершенствования для врачей-эндокринологов, разработаны программы курсов для терапевтов, реаниматологов и врачей скорой и неотложной помощи. Ежегодно с 1995 г. проводились курсы по диабетологии для средних медицинских работников и по детской эндокринологии для педиатров и детских эндокринологов.

На кафедре разработана систематизированная программа для обучения пациентов самоконтролю и изданы методические рекомендации для преподавателей школ сахарного диабета. Модель 3-ступенчатого обучения «Врач—сестра—больной» признана лучшей в странах СНГ и Восточной Европы.

За заслуги в создании современной белорусской научно-практической школы эндокринологов, получившей широкое международное признание, профессору Е. А. Холодовой Указом Президента Республики Беларусь № 777 от 29.12.1999 присвоено почетное звание «Заслуженный

деятель науки Республики Беларусь». Решением Ученого совета БелМАПО от 09.11.2011 Е. А. Холодовой присвоено звание «Почетный профессор» за заслуги в сфере гуманитарной и инновационной деятельности в области медицинской науки и большой вклад в последиplomное образование врачей, подготовку кадров высшей научной квалификации.

С 1999 г. по настоящее время кафедрой эндокринологии БелМАПО заведует профессор Л. И. Данилова. Кафедра эндокринологии является республиканским центром обучения эндокринологов, терапевтов, педиатров, кардиологов, акушеров-гинекологов, реаниматологов, врачей скорой и неотложной помощи. В последнее десятилетие на кафедре эндокринологии БелМАПО обучаются в ординатуре врачи из Грузии, Казахстана, России, Непала, Ливана, Венесуэлы, Сирии, проходят подготовку врачи из Японии.

Клиническими базами кафедры являются эндокринологическое отделение 10-й городской клинической больницы Минска (с 1986 г.), Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (республиканский уровень эндокринологической консультативной помощи), Минский городской клинический онкологический диспансер, Минский городской эндокринологический диспансер, Метаболический центр БелМАПО. Обучение пациентов с сахарным диабетом и с заболеваниями щитовидной железы проводится на базе 10-й ГКБ Минска и Метаболического центра БелМАПО.

На кафедре создана клиническая лаборатория, где ведутся научные исследования по проблемам сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, репродуктивной эндокринологии, нейроэндокринологии. Работы сотрудников кафедры издаются в республиканских и международных сборниках и журналах, обсуждаются на международных конгрессах. В рамках успешного выполнения международного гранта в 2010—2011 гг. (В. М. Дрозд, Л. И. Данилова, Ж. Л. Сретенская, Ю. Е. Демидчик, М. Л. Лущик) и при поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Представительства ПРООН в республике создан и оснащен Центр метаболических и эндокринных нарушений БелМАПО, где выполняются исследования по проблемам узловых образований щитовидной железы различной природы, ранней диагностики и коррекции метаболических нарушений, моно- и полигенных вариантов эндокринных заболеваний, включая проблемы избыточного веса и ожирения (член-корреспондент НАН Беларуси, профессор Ю. Е. Демидчик, профессор Л. И. Данилова, профессор В. М. Дрозд, кандидаты медицинских наук М. Л. Лущик, А. А. Романовский, Д. В. Радюк, И. И. Бурко, Н. В. Мурашко, Е. Г. Вайнилович, О. В. Забаровская, Н. А. Ярошевич, Н. М. Дудик, Е. В. Жалейко).

Образовательное и научное сотрудничество в разные годы кафедра осуществляла с научными школами академика Е. П. Демидчика и профессора Н. Нагатаки (Япония), профессора В. А. Петерковой (Россия), медицинскими школами Карнельского и Колумбийского университетов, Национальным институтом рака (США). Сотрудники кафедры в течение многих лет работали в тесном сотрудничестве с Центральной научно-исследовательской лабораторией БелГИУВ (заведующий — кандидат медицинских наук М. Н. Романчук). Научные исследования сотрудников проводились при поддержке

доктора медицинских наук, заведующего гормональной лабораторией И. Б. Лившица, который оказывал существенную помощь в руководстве и выполнении сложных диагностических исследований.

В последнее десятилетие гуманитарное образовательное и научное сотрудничество осуществляется с Нагасакской университетской корпорацией и Фукусимским медицинским университетом (профессор Ямаши-та), Вюрцбургским медицинским университетом (профессор Х. Райнерс), Тироидным центром профессора И. Бранована, Токийской медицинской школой (профессор Шимидзу).

Продолжая традиции отечественной эндокринологической школы, кафедра эндокринологии БелМАПО активно сотрудничает со всеми медицинскими университетами Республики Беларусь, РНПЦ, учреждениями здравоохранения, проводя совместные научные конференции, семинары, обследования населения, образовательные школы. Республиканский уровень экстренной эндокринологической помощи полностью обеспечивается сотрудниками кафедры эндокринологии БелМАПО по линии Республиканского центра «Экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» Минздрава Республики Беларусь.

Сотрудники кафедры эндокринологии вовлечены в работу с общественными ассоциациями пациентов по проведению образовательных акций для населения и пациентов с сахарным диабетом в различных регионах страны, участвуют в санитарно-просветительных телевизионных передачах для населения, круглых столах («Комсомольская правда», «Аргументы и факты», «Медицинский вестник», «Звезда» и др.); образовательных акциях-скринингах Мингорисполкома для населения, в ежегодной организации и проведении республиканского Дня сахарного диабета 14 ноября и региональных мероприятий, направленных на повышение информированности населения о значении самоконтроля как фактора снижения осложнений, обусловленных сахарным диабетом.

### Кафедра эндокринологии БГМУ

В рамках учебного плана для студентов лечебного факультета преподавание курса эндокринологии как самостоятельной дисциплины было организовано в 1980 г. на базе кафедры внутренних болезней МГМИ под руководством кандидата медицинских наук доцента В. П. Лисун-Лобановой. В этот период преподавание осуществлялось на базе отделения 2-й клинической больницы Минска, где была расположена кафедра эндокринологии БелГИУВ.

С 1985 г. по 1997 г. курс эндокринологии возглавила кандидат медицинских наук доцент Т. В. Мохорт. В связи с реорганизацией эндокринологической службы курс начал работать на базе отделения эндокринологии 1-й городской клинической больницы Минска. Под руководством Татьяны Вячеславовны параллельно вели занятия у студентов врач эндокринологического отделения 1-й городской клинической больницы В. В. Серегин и ассистент И. И. Бурко. В этот период начал работать студенческий научный кружок, началась подготовка клинических ординаторов по эндокринологии. Первыми клиническими ординаторами были О. Г. Залесская, Р. С. Биканова, И. А. Третьяк, В. А. Горанов.

С 1997 г. по 2011 г. курс эндокринологии возглавила доцент З. В. Забаровская, продолжалась работа студенческого научного кружка, подготовка клинических ординаторов, была открыта аспирантура по эндокринологии. Первым аспирантом 1-й кафедры внутренних болезней была А. П. Шепелькевич.

Кадровый состав курса был малочисленным: доцент З. В. Забаровская, кандидат медицинских наук, ассистент А. П. Шепелькевич, которые активно занимались не только педагогической и лечебной работой, но и одновременно работали над научными исследованиями в области диабетологии и остеопатий, развивающихся на фоне эндокринных заболеваний.

В 2006 г. на курс эндокринологии вернулась Т. В. Мохорт, которая за время работы в других учреждениях защитила докторскую диссертацию на тему «Сахарный диабет типа 1 (особенности развития, течения и оптимизация медицинских технологий по предупреждению прогрессирования заболевания)». На курсе активно работал студенческий научный кружок, которым руководила А. П. Шепелькевич, продолжалась подготовка специалистов по эндокринологии в клинической ординатуре, проводились научные исследования в области клинической эндокринологии. Преподаватели курса эндокринологии представляли результаты своих научных и клинических наблюдений в печати, на различных научных форумах в Беларуси и за рубежом. Они опубликовали 5 монографий, посвященных различным проблемам эндокринологии, более 40 учебно-методических пособий и пособий для врачей. В 2011 г. З. В. Забаровская защитила докторскую диссертацию на тему «Гестационный и прегестационный сахарный диабет (патогенез, клиника, диагностика, мониторинг, прогноз для матери и плода)».

В 2011 г. руководство курсом эндокринологии было передано профессору Т. В. Мохорт, 30 августа 2012 г. с учетом растущей актуальности изучения эндокринологии, увеличения педагогической нагрузки, наличия научно-педагогического потенциала создана кафедра эндокринологии.

С целью оптимизации преподавания клинической эндокринологии в настоящее время кафедра эндокринологии дислоцируется на 3 клинических базах: 1-й городской клинической больницы, Городского эндокринологического диспансера, Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения.

На кафедре работают 7 преподавателей: профессор Т. В. Мохорт; доцент, кандидат медицинских наук А. П. Шепелькевич; ассистенты, кандидаты медицинских наук Е. И. Шишко (заместитель заведующей кафедрой по учебной работе); Н. В. Карлович; И. К. Билодид; Е. Г. Мохорт, доктор медицинских наук И. М. Хмара.

В настоящее время под руководством профессора Т. В. Мохорт продолжаются исследования в области диабетологии и коморбидных диабету патологических состояний. Сферы научных интересов Т. В. Мохорт включают исследования по проблемам патологии паразитовидных желез и йодного дефицита.

Проблемы ожирения являются предметом изучения Е. И. Шишко.

Научные интересы И. М. Хмары связаны с продолжающимися исследованиями дифференцированного рака щитовидной железы, направленными на улучшение качества жизни этой категории пациентов.

Н. В. Карлович занимается сложнейшей проблемой вторичного и третичного гиперпаратиреоза у пациентов на фоне хронической болезни почек.

И. К. Билодид работает над улучшением организационных технологий оказания специализированной помощи пациентам с эндокринными заболеваниями. Она явилась инициатором Минских городских акций, направленных на привлечение внимания к проблеме ожирения, ставших основой для проведения подобных мероприятий республиканского масштаба.

«Мозговым центром» для различных направлений исследований сотрудников кафедры является заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор Е. А. Холодова. В настоящее время ее научные интересы связаны с изучением особенностей развития эндокринных остеопатий.

### **Общественное объединение «Белорусская ассоциация эндокринологов»**

Публикации в журнале «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии» за 1960—1974 г. свидетельствуют об активной деятельности Белорусского общества эндокринологов [31]. В. П. Грицкевич отметил, что в течение 1960 г. проведено 11 заседаний Белорусского общества эндокринологов совместно с кафедрой эндокринологии Белорусского института усовершенствования врачей, Республиканским противозобным диспансером и сектором геронтологии АН БССР [32].

Большинство заседаний было посвящено заболеваниям щитовидной железы, отмечено уменьшение случаев эндемического зоба с 1955 г.

На заседаниях обсуждались практические мероприятия по улучшению деятельности эндокринологической службы, а также рецензии на монографии и статьи отечественных и зарубежных авторов [33].

Председателем общества в то время был профессор Н. М. Дразнин. Под его руководством проводились заседания общества и республиканские конференции, посвященные актуальным проблемам клинической эндокринологии. На заседания общества приглашались врачи смежных специальностей и научные сотрудники институтов АН БССР. Члены республиканского научного общества активно участвовали в решении вопросов практического здравоохранения республики в области эндокринологии. В 1972 г. председателем научного общества эндокринологов был избран профессор В. Г. Астапенко, под руководством которого активно разрабатывались вопросы хирургической эндокринологии [33, 34]. Затем его сменил Н. С. Гапанович, продолживший начинания предшественников. С 1984 г. по 2008 г. научное медицинское общество эндокринологов возглавляла профессор Е. А. Холодова. Члены республиканского научного общества эндокринологов начали активное международное сотрудничество с эндокринологическими общественными организациями стран дальнего и ближнего зарубежья (Российская ассоциация эндокринологов, Украинская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринологов Литвы, Европейская ассоциация по изучению диабета, Европейская ассоциация эндокринологов, Международная федерация диабета, Американская диабетологическая ассоциация). Члены Белорусского научного общества эндокринологов принимают активное участие в работе международных конгрессов, семинаров и сим-

позиумов по различным проблемам эндокринологии, выступая с докладами о достижениях эндокринологической науки республики. Особого внимания заслуживает многолетнее сотрудничество Белорусского научного общества эндокринологов с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета. Результатом сотрудничества было создание Республиканского центра «Сахарный диабет» на общественных началах (1995). Республиканский центр «Сахарный диабет» размещался на базе Республиканского консультативно-эндокринологического центра и осуществлял координацию внедрения программы «Сахарный диабет» с учреждениями областного уровня и региональным Европейским бюро ВОЗ. В рамках работы Республиканского центра «Сахарный диабет» проводились выездные научно-практические семинары по различным аспектам диабетологии в Минске, Бресте, Витебске, Гомеле, Гродно и Могилеве.

В 1987 г. после аварии на Чернобыльской АЭС в Минске состоялось заседание Президиума правления всесоюзного научного общества эндокринологов с участием ведущих эндокринологов Украины, России и Белоруссии, посвященное проблемам профилактики, диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, обусловленных воздействием ионизирующего излучения. Заседание возглавил президент Всесоюзного общества эндокринологов, профессор И. И. Дедов.

На V Конгрессе Европейской федерации эндокринологов (Турин, 2001) Белорусская ассоциация эндокринологов принята в качестве коллективного члена в Европейскую эндокринологическую ассоциацию.

В мае 2002 г. в рамках международного сотрудничества с Европейским бюро ВОЗ и Европейской ассоциацией эндокринологов в Минске проведен курс последипломного обучения для врачей-эндокринологов Беларуси и стран Восточной Европы. Рассматривались современные аспекты заболеваний щитовидной железы, надпочечников, заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, сахарного диабета, нарушения функции половых желез, реабилитации при заболеваниях эндокринной системы. В работе приняли участие и выступили с лекциями ведущие эндокринологи из Великобритании, Нидерландов, Германии, Польши, Дании, белорусские ученые-эндокринологи.

В июне 2003 г. в Санкт-Петербурге на выездном заседании Европейского бюро международной диабетической федерации заслушано сообщение Е. А. Холодовой об организации помощи больным диабетом в рамках Государственной программы Республики Беларусь «Сахарный диабет». Участников заседания заинтересовали методические подходы к диабетологическому образованию пациентов, средних медицинских работников и врачей в нашей стране, издание периодической литературы для пациентов, особенно журнал «Жизнь с диабетом».

С 2008 г. по настоящее время председателем Белорусской ассоциации эндокринологов является профессор Л. И. Данилова, ученый секретарь — доцент И. И. Бурко (профессор Е. А. Холодова является почетным председателем).

В рамках сотрудничества с Международной федерацией диабета в 2005 г. в Минске состоялось выездное заседание правления Международной федерации диабета (IDF) совместно с Белорусской гуманитарной не-

правительственной организацией «Детский диабет». Присутствовали представители 18 стран. Среди них были видные ученые-диабетологи и общественные деятели: президент Европейского отделения IDF В. Вентдженс (Нидерланды), вице-президент Всемирного комитета IDF М. Силлинк (Австралия), главный детский эндокринолог России профессор В. А. Петеркова, представители диабетических ассоциаций Украины, Литвы, Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Киргизии, Таджикистана, из белорусских участников — руководители областных эндокринологических служб, практические эндокринологи, активисты БГНО «Детский диабет» во главе с С. А. Захаровой. В программу было включено обсуждение актуальных проблем, связанных с диабетом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Драгун Б. Г. // Бел. мед. думка.— 1927.— № 1—2.— С. 46—56.
2. Андреев И. Д. // Бел. мед. думка.— 1928.— № 1.— С. 39—47.
3. Липидус Р. И. // Бел. мед. мысль.— 1924/1925.— № 4—5.— С. 91—97.
4. Пратусевич Б. А. // Бел. мед. думка.— 1926.— Т. 2.— № 4—6.— С. 117—126.
5. Драгун Б. Г. // Клинич. медицина.— 1932.— Т. 10.— № 11—12.— С. 335—338.
6. Грейман А. А. // Сб. науч. работ Института теоретич. и клинич. медицины АН БССР.— Минск, 1947.— С. 177—186.
7. Дразнин Н. М. Зобная болезнь.— Минск, 1957.
8. Дразнин Н. М., Грицкевич В. П., Залесский В. М. // Материалы II эндокринологич. конф. Белорусской, Латвийской и Литовской ССР.— Вильнюс, 1966.— С. 38—39.
9. Дразнин Н. М. // Научн. сессия по проблеме «Патология щитовидной железы»: Тез. докл.— Минск, 1955.— С. 19.
10. Грейман А. А. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1959.— № 5.— С. 3—7.
11. Котляренко Б. М. Эндемический зоб в Гомельской области: Тез. докл., предназнач. для обсуждения на 1-й респ. науч. конф. практических врачей.— Минск, 1962.— С. 96—98.
12. Круглова Н. П. // XIX итоговая науч. сессия Витебского гос. мед. ин-та.— Витебск, 1961.— С. 105—107.
13. Мокрицкая В. Н. // Научн. сессия по проблеме «Патология щитовидной железы»: Тез. докл.— Минск, 1955.— С. 28.
14. Померанцева Л. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1956.— № 7.— С. 76—77.
15. Грейман А. А. // Сб. научн. работ Минского мед. ин-та.— Минск, 1955.— Т. 15.— С. 217—227.
16. Годес Г. Я., Ромыш Л. Ф., Патент Р. Л. // Межресп. науч.-практ. конф. Украинской, Белорусской и Молдавской ССР по вопросам гигиены питания.— Киев, 1959.— С. 7—9.
17. Дразнин Н. М. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1956.— № 7.— С. 3—7.
18. Котляренко Б. М. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1961.— № 9.— С. 63—64.
19. Котляренко Б. М. // Пробл. эндокринол. и гормонотерапии.— 1961.— № 5.— С. 105—107.
20. Любин Б. З., Глускер М. С. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1972.— № 7.— С. 75—77.
21. Лызилов В. Ф. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1975.— № 8.— С. 37—38.
22. Федорова Л. П. // Вопр. эндокринологии.— Минск, 1973.— С. 16—17.
23. Федорова Л. П., Козюк Г. В., Сухорослова Л. Н. // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической эндокринологии.— Киев, 1982.— С. 174.
24. Федорова Л. П., Козюк Г. В., Сухорослова Л. Н. // Вопросы эндокринологии.— Тарту, 1984.— С. 18—19.
25. Билодид И. К., Холодова Е. А. // ARS Medica.— 2010.— № 6.— С. 5—7.
26. Сент-Винцентская декларация 1989 г. «Современные концепции клинической диабетологии» / Под ред. И. И. Дедова.— М., 1999.
27. Холодова Е. А., Мохорт Т. В., Федорова Л. П., Карлович Н. В. // Материалы X Респ. конф. по истории медицины и здравоохранения.— Минск, 2004.— С. 153—156.
28. Холодова Е. А. // Медицина.— 1997.— № 1.— С. 21—25.
29. Холодова Е. А. Методические рекомендации для преподавателей школ сахарного диабета.— Минск, 2000.
30. Холодова Е. / ARS Medica.— 2010.— № 6.— С. 34—41.
31. Грицкевич В. П. // Пробл. эндокринол. и гормонотерапии.— 1963.— № 1.— С. 125—127.
32. Грицкевич В. П. // Пробл. эндокринол. и гормонотерапии.— 1963.— № 5.— С. 125—126.
33. Астапенко В. Г., Лаптенко Л. В. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1975.— № 6.— С. 82.
34. Астапенко В. Г., Лаптенко Л. В. // Здоровоохр. Белоруссии.— 1976.— № 6.— С. 89—90.

Поступила 03.02.14.

### DEVELOPMENT OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E. A. Kholodova, T. V. Mokhort, I. I. Burko,  
L. I. Danilova, A. P. Shepelkevich

History of the clinical endocrinology development in the Republic of Belarus is described in the article.

**Key words:** history, development, clinical endocrinology, Republic of Belarus.

#### Адрес для корреспонденции:

Холодова Елена Алексеевна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;  
сп. тел. (8-017) 272-61-96.



## РЕЗОЛЮЦИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА»

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 934 от 09.09.2014 на базе Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» 2 октября 2014 г. проведена научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье и окружающая среда».

В работе конференции приняли участие представители органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор, республиканских научно-практических центров и учреждений системы, известные ученые и авторитетные эксперты научных и практических организаций Российской Федерации, Украины, Латвии, Европейского центра ВОЗ по окружающей среде и здоровью, Европейского регионального бюро ВОЗ — всего более 150 участников.

Основные направления конференции: научно-методические и законодательные основы обеспечения профилактического здравоохранения; современные направления в развитии профилактического здравоохранения в Республике Беларусь; методология и результаты изучения воздействия факторов окружающей среды на состояние здоровья населения; оценка влияния новых антропогенных факторов на здоровье населения.

Обсуждаемые на конференции вопросы соответствуют основным направлениям деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь в области гигиены, профилактической токсикологии и клинической профпатологии. Заслушаны и обсуждены 102 доклада на пленарных заседаниях, 7 секциях и стендовых сессиях, которые отражали совокупность современных научных исследований и их результаты.

**По результатам работы конференции участники констатировали следующее.**

— В целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и устойчивого развития страны в самостоятельную приоритетную гигиеническую проблему выделяются разработка и совершенствование на научной основе критериев и методологии оценки безопасности объектов среды обитания, ориентированные на решение актуальных экологических проблем. Использование разработок позволит достичь сбережения здоровья за счет рационального и экономически оправданного управления качеством среды обитания человека.

— Основными направлениями гигиенических исследований, выполняемых в Республике Беларусь, являются выявление и оценка новых (нанотехнологии, электромагнитные излучения, глобальные поллютанты на примере стойких органических загрязнителей, генетически модифицированные источники, препараты биотехнологического производства и др.) и изменяющихся факторов окружающей среды, оказывающих неблагоприятное воздействие на здоровье человека, с акцентом на изучение особенностей специфического, комбинированного и сочетанного воздействия факторов среды обитания, а также разработка современных методов их детекции в окружающей среде, эффективных нормативных правовых мер профилактики заболеваний.

В ходе выполнения заданий государственных и отраслевых научных и научно-технических программ доказана принципиальная новизна результатов научных исследований и предлагаемых способов их реализации.

**В области профилактической токсикологии** изучены молекулярно-генетические, биохимические, иммуноаллергологические, физиологические и другие механизмы и проявления негативного воздействия отдельных факторов окружающей среды на человека, научно обоснованы маркеры воздействия и маркеры эффекта. Получены закономерные количественные зависимости между параметрами воздействия антропогенных факторов различной природы и направленно-изменений в организме.

Научно обоснованы подходы и проведена токсиколого-гигиеническая оценка гигиенической безопасности при производстве и применении отечественных биологически активных препаратов для сельского хозяйства, лекарственных средств, средств защиты растений, новых материалов и технологий.

На основании изучения популяционных, субпопуляционных, культурально-морфологических и метаболических особенностей цито- и генотоксического воздействия химических веществ разработаны инновационные экспериментальные тест-модели и батареи тестов для оценки токсичности, мутагенности и генотоксичности химических веществ *in vitro*.

Научно обоснованы гигиенические нормативы и требования по безопасному производству и применению новых микробных препаратов, лекарственных препаратов для обеспечения безопасности работников биотехнологических и фармацевтических производств. Разработана методология оценки степени токсичности и опасности, степени сенсibiliзирующей активности и классификационной аллергенной опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов.

Разработаны методики оценки токсичности и опасности химических веществ, интегральной токсичности и мутагенности объектов среды обитания человека.

**В области научного обеспечения гигиены труда и профпатологии** проводятся исследования по поиску новых моделей оценки условий труда при переходе санитарной службы на новые формы надзорной деятельности за производственными объектами на основе чек-листов с разработкой доступных методов оценки воздействия профессиональных рисков на здоровье работников. Выполняются исследования по разработке новых методов гигиенической оценки параметров нагревающего микроклимата на основе интегрального показателя тепловой нагрузки среды, по оценке влияния среды на формирование ведущей патологии беременности и родов женщин-работниц репродуктивного возраста с последующей разработкой мер профилактики.

Научно обоснованы и разработаны требования к условиям труда водителей автомобильного транспорта, микроклимату рабочих мест в производственных и офисных помещениях. Актуализированы санитарные нормы и правила, гигиенические нормативы в области гигиены труда, инструкция по применению «Гигиеническая оценка характера трудовой деятельности по показателям тяжести и напряженности труда», внесены изменения и дополнения в санитарные нормы и правила «Гигиеническая классификация условий труда» в части гармонизации положений документа с современной законодательной базой, дополнения по оценке условий труда при использовании цитостатических лекарственных средств. Обоснованы изменения и дополнения в инструкцию о порядке проведения обязательных медицинских осмотров работающих с учетом новых вредных производственных факторов и современных законодательных актов. Выполнена оценка генетического риска профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у работников ряда химических производств.

**В области гигиены детей и подростков** разработаны гигиенические требования к устройству, содержанию и организации образовательного процесса в учреждениях профессионально-технического и среднего специального образования, в том числе с использованием индивидуальных электронных устройств в учреждениях образования, а также требования к организации образовательного и воспитательного процессов для детей-инвалидов, проживающих в учреждениях, осуществляющих стационарное социальное обслуживание.

Выполняются исследования по разработке системы мер, основанной на оценке рисков и направленной на предупреждение неблагоприятного воздействия условий обучения и воспитания на здоровье детей и подростков, проводится работа по обоснованию требований и гигиенических нормативов к учебным изданиям для общего среднего образования.

**В области гигиены окружающей среды** для рационального функционального зонирования урбанизированных территорий разработаны и внедрены в практику гигиенические требования к организации санитарно-защитных зон. Разработан расчетно-программный комплекс по оценке риска воздействия на здоровье населения качества атмосферного воздуха при установлении оптимальной достаточности размеров санитарно-защитных зон.

В настоящее время проводятся исследования по ранжированию основных потенциальных рисков для водозаборов с учетом сложившихся в стране условий водопотребления с целью разработки методики оценки риска организации питьевого водоснабжения на территории Республики Беларусь. По результатам научных исследований будут обоснованы индикаторные показатели безопасности используемых в рекреационных целях поверхностных вод и разработана методология оценки рисков

при рекреационном использовании поверхностных водных объектов. Выполняются исследования по оценке эффективности очистки воды и изменения ее качественных показателей при использовании в водоподготовке новых наноструктурированных фотокаталитически активных материалов.

Ведется работа по научному обоснованию гигиенических нормативов и методов контроля содержания стойких органических загрязнителей (полибромированных соединений) в различных компонентах среды во исполнение плана мероприятий по реализации обязательств, принятых Республикой Беларусь по Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях.

Разработаны методы измерений и гигиенической оценки вибрации, ультразвука, инфразвука для рабочих мест и в условиях проживания населения, а также электромагнитного излучения в условиях проживания населения, метод гигиенической оценки полной транспортной вибрации.

Проводится разработка методологии комбинированной оценки влияния физических факторов в условиях урбанизированной среды, методических подходов к измерению и оценке непостоянного шума во внутренней среде жилых помещений, методологии оценки риска для здоровья населения при воздействии комплекса физических факторов внутренней среды помещений, критерияльных показателей оценки качества жилой среды по физическим факторам.

**В области гигиены питания** обоснованы рекомендуемые величины потребления пищевых веществ и энергии для различных групп населения Республики Беларусь с учетом состояния здоровья, климато-географических условий, экологической обстановки; разработана методология оценки алиментарной химической нагрузки на население, а также метод экспресс-оценки безвредности многокомпонентных биологически активных добавок к пище (БАД) на этапе разработки их состава с учетом комбинированного действия компонентов БАД на тест-модельные организмы.

Разрабатываются методические подходы к оптимизации рациона питания различных половозрастных групп населения республики, гигиенической оценке опасных факторов пищевой продукции и анализу их риска для здоровья. Продолжаются исследования по медико-биологической оценке безвредности, биологической ценности и эффективности пищевой продукции. Проводится апробация методов биотестирования при анализе риска для здоровья опасных факторов пищевой продукции.

**В области санитарной химии и микробиологии** разработаны и внедрены в работу органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор, методики измерения содержания акриламида и гептахлорэпоксида в воде, акрилонитрила и ацетонитрила в воде при чрезвычайных ситуациях, левомицетина в сырье и готовой продукции, олигосахаров в соевых продуктах, 6 антимикробных препаратов в воздухе рабочей зоны, 6 межгосударственных стандартов по определению химических веществ в продукции, необходимых для обеспечения требований технических регламентов Таможенного союза.

Дальнейшее развитие получило **международное сотрудничество**. Заключены 14 договоров с ведущими профильными учреждениями Российской Федерации, Украины, Республики Казахстан, Республики Узбекистан, Республики Молдова.

Развитие научного направления по совершенствованию системы оценки неблагоприятного влияния на здоровье человека факторов среды позволило обосновать требования к управлению качеством окружающей среды, основанные на оценке риска и мониторинга состояния окружающей среды, процессов и производств, обращения потенциально опасной продукции, а также научно обосновать требования по совершенствованию законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, изложенных в санитарных нормах и правилах, гигиенических нормативах. Разработаны и внедрены инструкции по применению методик оценки факторов среды обитания человека, методов измерения содержания контактантов в различных объектах, микробного загрязнения, генно-модифицированных организмов и другие методические документы. Полученные научные результаты использованы при разработке технических регламентов Таможенного союза, устанавливающих требования безопасности к различным видам продукции.

**Вместе с тем, несмотря на успешное решение ряда актуальных проблем**, быстрый прогресс технологий приводит к постепенному изменению условий жизнедеятельности человека, что определяет актуальность проблем комбинированного и соче-

танного действия факторов разной природы, низкодозового их влияния на организм, новых ранее неизученных факторов среды обитания и их комбинаций. Это ставит перед учеными задачу по изучению этих факторов, научному обоснованию и внедрению системы мер, способствующих предупреждению, раннему выявлению и снижению риска развития неинфекционных заболеваний, обусловленных качеством среды обитания, причин и условий их возникновения.

Заслушав и обсудив материалы конференции, определили, что на предстоящий период приоритетными направлениями гигиены и профилактической токсикологии являются:

- изучение закономерностей влияния факторов окружающей среды на здоровье человека и разработка системы мер для принятия управленческих решений по профилактике заболеваемости населения, обусловленной влиянием среды обитания;

- разработка новых и пересмотр существующих нормативов факторов окружающей среды с учетом современных токсикологических, эпидемиологических, биохимических исследований;

- разработка методологии эколого-гигиенического нормирования факторов окружающей среды разной природы и оценки их изолированного, специфического, комплексного, комбинированного и сочетанного действия с учетом региональных особенностей, оценка безопасности новой продукции и технологий;

- содействие экономическому развитию страны посредством сбережения здоровья и обоснования требований по безопасности внедряемых технологий, процессов, производств, товаров, услуг, среды обитания человека в целом (светодиодные источники освещения, методология измерения и система мониторинга геомагнитного поля земли, методология оценки риска электромагнитных излучений, гигиенических требований к архитектурно-планировочным решениям застройки территорий населенных мест и др.);

- разработка объективных методов выявления, характеристики и оценки вредных факторов окружающей природной, производственной и социальной среды, условий жизнедеятельности детей (в том числе организованных детских коллективов, особенно в части условий обучения и учебных нагрузок), гармонизация с международными требованиями;

- разработка новых, соответствующих современному уровню знаний, методов и моделей, позволяющих с высокой степенью чувствительности и достоверности оценить риски негативного воздействия вредных факторов среды обитания на здоровье человека;

- разработка методов оценки социально-экономической эффективности превентивных мер (предотвращенный ущерб);

- внедрение моделей и методов клеточного и геномного анализа, альтернативных методов *in vitro* при проведении медико-биологических исследований;

- гармонизация нормативной правовой базы с требованиями Таможенного союза и международными требованиями;

- продолжение работы по гармонизации методов химических, микробиологических, токсикологических, биохимических исследований (испытаний) и измерений, принятых в Евросоюзе, в Евразийском экономическом и Таможенном союзе с национальными, участие в выполнении международных обязательств Республики Беларусь (ВОЗ, МАГАТЭ, ВТО);

- совершенствование законодательной и нормативной правовой базы оценки и управления рисками для здоровья населения, включая законодательное закрепление и внедрение в практику гигиенических нормативов качества среды обитания, продукции и товаров на базе методологии оценки риска (стандарты Risk-based);

- совершенствование методологии комплексной оценки риска влияния различных неблагоприятных факторов среды обитания на здоровье населения, методов и направлений прогнозирования тенденций состояния здоровья;

- совершенствование методологии оценки рисков, связанных с профессиональной деятельностью при переходе органов государственного санитарного надзора на новые формы ведения контроля за деятельностью производственных объектов;

- расширение международного и межведомственного сотрудничества по эффективному решению актуальных проблем сохранения здоровья населения, определению приоритетных и первоочередных направлений совместной работы.

**Резолюция обсуждена и единодушно одобрена участниками научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда».**



В. С. УЛАЩИК

## АНДРЕЙ ЯКОВЛЕВИЧ ПРОКОПЧУК (1896—1970)

Институт физиологии НАН Беларуси

У истоков отечественной дерматовенерологии стояли многие выдающиеся врачи и ученые. Однако особую роль в развитии этой области медицины сыграл академик А. Я. Прокопчук.

А. Я. Прокопчук родился 4 (16) июля 1896 г. в с. Чемеры Слонимского павета Гродненской губернии в семье крестьянина. В 1912 г. окончил Слонимское городское училище, в 1913 — учительские курсы. Работал учителем начальных классов в Трокайском уезде (1913—1914). Во время Первой мировой войны служил вначале рядовым, а после окончания курсов ротных фельдшеров — фельдшером Петроградского полка, а затем — военного госпиталя (1914—1917). В 1917 г. он возвратился в Белоруссию, работал учителем начальной школы в м. Лань Слуцкого уезда, был военным комиссаром в Несвиже, членом революционного комитета в Пинске и Бресте. Однако медицина манила, и в 1923 г. А. Я. Прокопчук окончил медицинский факультет 2-го Московского университета. Работал в Москве ординатором клиники кожных и венерических болезней университета, с 1927 г. — старшим ассистентом кафедры кожных и венерических болезней медицинского факультета БГУ, по совместительству — заместителем декана. В 1928—1929 гг. А. Я. Прокопчук проходил научную стажировку во Франции по серологии и патофизиологии кожи (Пастеровский институт, Сорбонна), по окончании которой работал научным сотрудником Института экспериментальной медицины в Ленинграде (1929—1931). В 1931 г. его избрали заведующим кафедрой кожных и венерических болезней Минского медицинского института, которой до этого руководил профессор В. Ю. Мронговиус (1864—1938). В этом же году ему было присвоено звание профессора. В 1932 г. он принимал самое деятельное участие в организации Белорусского научно-исследовательско-



**«Дар воскрешать прошедшее  
столь же изумителен и драгоценен,  
как и дар предвидеть будущее».  
А. Франс**

го кожно-венерологического института, бессменным директором которого был до 1963 г. В 1935 г. А. Я. Прокопчук успешно защитил докторскую диссертацию на тему «О воспалительных изменениях кожи под влиянием физико-химических раздражителей». Уже через 1 год его избрали членом-корреспондентом, а в 1940 г. — академиком и членом Президиума АН БССР.

В годы Великой Отечественной войны А. Я. Прокопчук служил вначале военным врачом на Западном фронте, затем заведовал кафедрами кожных и венерических болезней Казанского медицинского института (1941—1942), Душанбинского медицинского института (1942—1943), Белорусского (Минского) медицинского института (1943—1970). После переезда в Минск он вновь был назначен директором Белорусского научно-исследовательского кожно-венерологического института (1943—1963). К сожалению, это детище А. Я. Прокопчука в годы перестройки и распада СССР сохранить не удалось.

А. Я. Прокопчук до последних дней жизни гармонично соединял научную, педагогическую, врачебную и общественную деятельность. Имя его было хорошо известно как отечественным, так и зарубежным ученым. Высококвалифицированный диагност, человек большой души, чуткий и внимательный к страданиям больных, он пользовался заслуженной любовью и уважением. Попасты к нему на консультацию стремились пациенты со всех уголков Советского Союза.

Студенты и врачи уважали Андрея Яковлевича не только как известного ученого, но и как блестящего лектора, доклады, выступления и лекции которого всегда отличались доступностью изложения, высоким научным уровнем и насыщенностью новыми данными, прежде всего зарубежными (он знал 4 европейских языка).

А. Я. Прокопчук оставил заметный след в отечественной дерматовенерологии. Свои первые научные исследования он провел под руководством известных профессоров Г. И. Мещерского (1874—1936) и А. П. Иордана (1866—1945). Они были посвящены изучению сифилитического поражения кожи, костей

и внутренних органов. Особенно большое внимание он уделял сифилису аорты и центральной нервной системы. В дальнейшем под руководством академика Н. Н. Аничкова он исследовал физико-химические и биохимические изменения в коже при различных кожных и венерических заболеваниях. Андрей Яковлевич одним из первых в мире описал нарушения липидного обмена, происходящие одновременно как в организме, так и в пораженной коже при некоторых кожных болезнях. Он разработал ряд методов лечения венерических и кожных заболеваний, в том числе и физическими факторами. Наибольшую известность и мировое признание получил разработанный А. Я. Прокопчуком метод лечения красной волчанки акрихином.

Впервые в стране А. Я. Прокопчук провел электроно-микроскопическое исследование нормальной и патологически измененной кожи, а также возбудителей кожных и венерических болезней и описал их. Он был пионером в использовании в дерматологии искусственных радиоактивных изотопов (цезий, церий, таллий, фосфор, индий и др.). А. Я. Прокопчук и его ученики изучали роль нарушений активности ферментов (пептидазы, диастазы, трансаминазы, холинэстеразы и др.) белкового и углеводного обмена при некоторых хронических дерматозах. Было установлено увеличение скорости обновления клеток эпидермиса и активности пептидаз при псориазе, красной волчанке, пузырьчатке и снижении ферментативной активности при экземе.

В течение ряда лет под его руководством изучались профессиональные дерматозы у рабочих промышленных предприятий и работников сельского хозяйства. Предложенные организационные и медицинские мероприятия позволили заметно снизить заболеваемость дерматозами в стране. Ряд научных исследований А. Я. Прокопчук посвятил изучению вопросов лечения и профилактики гнойничковых заболеваний кожи, которые обобщены в работе «Гнойные заболевания кожи». Развитию и совершенствованию

дерматовенерологической службы в БССР способствовали его работы научно-методического характера. Он более 30 лет возглавлял эту службу.

А. Я. Прокопчук опубликовал более 300 научных работ, 11 из них за рубежом. Был научным редактором 13 сборников научных работ сотрудников Белорусского научно-исследовательского кожно-венерологического института. Много внимания уделял подготовке научных кадров: только под его непосредственным руководством выполнены 3 докторские и 26 кандидатских диссертаций.

А. Я. Прокопчук много выступал с докладами на различных научных форумах, в том числе и за рубежом (Будапешт, Краков, Женева и др.), которые с большим интересом воспринимались участниками съездов, конгрессов и конференций. Являясь долгие годы председателем Белорусского и Минского городского научных обществ дерматовенерологов, он большое внимание уделял повышению научных знаний врачей, внедрению научных достижений в практику. Этому же содействовала и его работа редактором журнала «Практическая дерматология», а также членом редколлегий и Советов журналов «Здравоохранение», «Медицинская радиология», «Вестник дерматологии и венерологии». Большую работу он вел, являясь депутатом ряда созывов Минского городского Совета народных депутатов.

За большую и плодотворную деятельность А. Я. Прокопчук награжден 4 орденами, в том числе 2 орденами Ленина, медалями, Почетной грамотой Верховного Совета БССР, удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки БССР».

Умер А. Я. Прокопчук 13 апреля 1970 г. и похоронен на Восточном кладбище в Минске. Память о выдающемся ученом, замечательном враче и видном общественном деятеле хранят благодарные пациенты, практические врачи-дерматовенерологи, а также многочисленные ученики и последователи, периодически организующие Минские дерматологические чтения имени академика А. Я. Прокопчука.

#### ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

© «Здравоохранение» (Минск), № 11 2014 г.

Рецензируемый научно-практический журнал  
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

#### Регистрирующий орган:

Министерство информации Республики Беларусь

#### Учредитель

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

#### Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

#### Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

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

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 24.10.2014.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,5 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 11,9

Тираж 1816 экз. Зак. 2980

#### 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](http://www.zdrav.by)

#### Типография:

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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