



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№4/2014

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:

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

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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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



Редакционный совет:

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

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

Дорогие коллеги!

Глухая стена, отделяющая психиатрические больницы от остального мира способствовала изоляции не только больных, но и психиатрии, которая до сих пор воспринимается интернистами как царство субъективизма, где смутные ощущения, субъективно испытываемые больным, не менее субъективно оцениваются врачом-психиатром. В итоге — разобщенность между психиатрами и представителями других клинических дисциплин и противопоставление «врачей тела» «врачам души».

Термин «психический» (некогда «душевный») со временем приобрел уничижительный смысл. На любые отклонения психики стали смотреть как на позор, а консультация психиатра в глазах окружающих воспринимается как угроза потери престижа, общественная и профессиональная дискредитация. Боязнь этого «клейма» и убежденность в сугубо соматическом характере своего страдания заставляют эмоционально нестабильных людей с психосоматическими расстройствами категорически отказываться от всяких контактов с психиатром (психотерапевтом).

Пограничные невротические состояния («малая» психиатрия) выпадают из поля зрения психиатров, работающих, как правило, в специализированных учреждениях, в то время как до 30% больных с соматическими жалобами нуждаются в коррекции лишь эмоционального состояния (В. Д. Тополянский и М. В. Струковская, 1986). Эти пациенты («знакомые лица», «ходоки по врачам», «больные, у которых ничего нет», «хронические жалобщики»), «заблудившиеся» в соматической клинике оказываются под наблюдением врачей самых разных специальностей. Охваченные «чувством болезни» они снова и снова добиваются не только сложных и дорогостоящих, но и небезопасных диагностических исследований. Они толпятся в поликлиниках и наводняют стационары, скитаются по врачам разных специальностей в поисках материальной причины своего страдания и действенной помощи. В результате многократно увеличивается число посещений поликлиники и время, которое с большей пользой можно было бы употребить на других пациентов.

Психогенные болезненные ощущения, не имеющие определенной «исходной точки» в соматической сфере, и очевидное сходство проявлений страдания с подлинным соматическим заболеванием делают психовегетативную нестабильность наиболее частой причиной диагностических ошибок. Через ипохондрически окрашенный синдром на первом плане клинической картины зачастую трудно «пробраться» к истинному диагнозу, в итоге не только пациенты, но и врачи путают болезни, угрожающие жизни, со страданиями, несущими горести. Целые легионы больных с психосоматическими нарушениями оказываются на «нейтральной полосе», не получая должную помощь ни от психиатра, ни от интерниста. Неэффективность многолетней и порой массивной терапии этих пациентов, покидающих поликлинику или стационар только для того, чтобы, выйдя из них через одну дверь, тут же войти в другую, наносит неимоверный моральный ущерб и ложится тяжелым бременем на всю систему здравоохранения.

В то время как частота эндогенных психотических депрессий остается относительно постоянной, число психосоматических нарушений, обусловленных астенизацией населения вследствие эмоциональных перегрузок, внешних патогенных воздействий, хронических болезней и злоупотреблений медикаментами неуклонно растет. Тревожно-депрессивные расстройства, роль которых до сих пор еще не оценена, приобретают все большее значение во врачебной практике, особенно в первичной медицинской сети (В. Н. Краснов с соавт., 2013).

Современная медицина не должна повторить ошибки микробиологии, забывшей о личности больного в апофеозе все новых и новых открытий. Конечно, нельзя оспаривать важность современных методов исследования на молекулярном и субмолекулярном уровнях. Нужно лишь, чтобы они не подменяли собой изучение целостного организма, чтобы в потоке новейшей научной информации не растворилось представление о страдающем человеке и накопление строго проверенных научных фактов по С. П. Боткину сочеталось с методичным субъективным обследованием больного по Г. А. Захарьину. Психиатрия — не узкая медицинская специальность, не «психиатрия желтых домов», это дисциплина большого лечебного и профилактического значения, необходимая каждому врачу в его повседневной работе.

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

- Гулинская О. В., Цыркунов В. М.** Особенности углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим гепатитом С 4
- Дмитриев В. В., Дмитриев Е. В.** Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных 12

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М., Гавриленко Л. Н.** Фармакоэкономика применения дабигатрана этексилата у пациентов с фибрилляцией предсердий 18
- Самойлович Е. О.** Многолетний опыт надзора за краснухой у беременных и врожденной краснушной инфекцией в Республике Беларусь 25

Лекции и обзоры

- Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Казюлин А. Н., Самсонов А. А.** Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике 31
- Улащик В. С.** Возможности и перспективы применения ультразвука в онкологии 39

Обмен опытом

- Ростовцев В. Н.** Технология экспресс-диагностики на основе спектрально-динамического метода 47
- Гюрджян Т. А., Ворущило Е. А., Антонова Е. В., Макарова Л. П., Потрясова Н. В., Цыганова Е. Г., Синюгина Н. В., Голенко Л. А.** Использование электрофореза ацетилсалициловой кислоты при нарушениях аккомодации у детей и подростков 51

В помощь практическому врачу

- Мазуренко Е. В.** Новые возможности транскраниальной сонографии в диагностике болезни Паркинсона 56

Круглый стол

- Хроническое нарушение мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией 64

Подготовка кадров

- Дубаневич О. В., Манак Н. А.** Аттестация кадров высшей научной квалификации по медицинским наукам в 2013 г. 70

Записки опытного клинициста

- Кондурцев В. А.** Искусство клинического обхода: допалатный этап 73

Юбилеи

- Валерий Степанович Кушниренко (к 60-летию со дня рождения) 77

Медицина Беларуси в лицах

- Улащик В. С.** Федор Оскарович Гаусман (1868—1944) ... 78

Clinical Medicine

- Gulinskaya O. V., Tsyrkunov V. M.** Carbohydrate metabolism specific features in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic hepatitis C
- Dmitriyev V. V., Dmitriyev E. V.** Late hemorrhagic fever of newborns

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Kozhanova I. N., Romanova I. S., Sachek M. M., Gavrilenko L. N.** Pharmacoeconomic rationale for Dabigatran exetilate use in patients with atrial fibrillation
- Samoilovich E. O.** Longstanding experience of surveillance for rubella in pregnant women and for congenital rubella infection in the Republic of Belarus

Lectures and Reviews

- Mayev I. V., Kucheryavy Yu. A., Kazyulin A. N., Samsonov A. A.** Up-to-date recommendations on chronic pancreatitis diagnosis in therapist's practice
- Ulashchik V. S.** Possibilities and prospects of ultrasound use in oncology

Sharing Experience

- Rostovtsev V. N.** Procedure of express diagnosis based on spectral dynamic method
- Gyurdjan T. A., Vorushilo E. A., Antonova E. V., Makarova L. P., Potryasova N. V., Tsyganova E. G., Sinyugina N. V., Golenko L. A.** Acetylsalicylic acid electrophoresis under childish and adolescent accommodation disorders

Help to Practitioner

- Mazurenko E. V.** New possibilities of transcranial sonography for Parkinson's disease diagnosis

Talking at Round Table

- Chronic disorders of cerebral blood circulation in hypertonic patients

Personnel Training

- Dubanevich O. V., Manak N. A.** Certification of higher scientific qualification workers in medical sciences in 2013

Experienced Clinician's Reminiscences

- Kondurtsev V. A.** Art of clinical rounds: before visiting wards

Anniversaries

- Valery Kushnirenko (to the 60th anniversary)

Belarus Medicine in Portraits

- Ulashchik V. S.** Fyodor Gausman (1868—1944)



О. В. ГУЛИНСКАЯ, В. М. ЦЫРКУНОВ

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Установить особенности нарушений углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим гепатитом С.

Материал и методы. Обследовано 169 пациентов с сахарным диабетом, хроническим гепатитом С и сочетанием этих патологий. Изучены основные показатели нарушения углеводного обмена, а также коэффициенты инсулинорезистентности.

Результаты. Выявленная инсулинорезистентность у пациентов с хроническим гепатитом С является внепеченочным проявлением HCV-инфекции, усложняет процесс компенсации углеводного обмена и требует коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический гепатит С, углеводный обмен, инсулинорезистентность.

В настоящее время, по данным ВОЗ, в мире живет более 230 млн пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), что составляет 6% от взрослого населения. По прогнозам экспертов, к 2025 г. их число может достигнуть 330 млн [3]. Ежегодно по причинам, связанным с СД, умирает более 3,2 млн, то есть один человек каждые 10 с [6]. Именно поэтому в 2006 г. ООН приняла специальную резолюцию, согласно которой СД признан реальной мировой угрозой — неинфекционной эпидемией XXI века. К 2025 г. самую большую группу пациентов в развивающихся странах составят пациенты зрелого и наиболее трудоспособного возраста [5].

Вторая эпидемия, инфекционная по своей природе, обусловлена HCV-инфекцией — одной из самых распространенных инфекций, которой страдают в мире около 200 млн человек и еще 350 млн являются так называемыми носителями основного скринингового маркера вируса гепатита С (anti-HCV), частота которого составляет около 3% от населения планеты и 1,5% от населения Республики Беларусь [7]. В последние годы в стране отмечается тенденция к увеличе-

нию частоты заболеваемости хронической HCV-инфекцией при наличии низких показателей регистрации острого гепатита С. В связи с высокой частотой хронизации HCV-инфекции (70—80%) к 2015 г. ожидается 4-кратное увеличение числа лиц с хронической HCV-инфекцией [1].

Взаимосвязь двух пандемий — неинфекционной (СД) и инфекционной (HCV-инфекция) — не могла быть не замечена нами, как и другими исследователями [2, 12, 15]. Распространенность СД 2-го типа у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) без цирроза по разным данным колеблется от 4,9 до 33% [9, 14, 16]. Распространенность ХГС среди пациентов с СД 2-го типа выше по сравнению с таковой в общей популяции, что и определило интерес к данной проблеме [10, 11].

Цель исследования: установить особенности нарушений углеводного обмена у пациентов с СД и ХГС.

Материал и методы

Обследованы 169 пациентов эндокринологического отделения УЗ «Гродненская областная клиническая больница» и инфекционного отделения УЗ «Гродненская областная клиническая инфекционная больница», составившие 3 группы: 1-я группа — 53 пациента с СД 2-го типа; 2-я — 65 пациентов с ХГС; 3-я — 51 пациент с сочетанной патологией — СД и ХГС. Контрольная (4-я группа) представлена 20 здоровыми лицами, не имеющими в анамнезе и при скрининговом обследовании патологии печени, маркеров вирусных гепатитов и признаков поражения поджелудочной железы. Средний возраст всех обследованных составил от 47 до 53 лет.

У всех пациентов с СД 2-го типа проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания, выполнены общеклинические лабораторные исследования, включая определение уровня глюкозы натощак и через 2 ч после еды, подтвердившие диагноз СД. Для выявления избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \frac{масса\ тела}{рост^2}$ (кг/м²). Для уточнения степени компенсации углеводного обмена определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), для дифференцировки типа СД — содержание

инсулина и С-пептида в сыворотке крови. Для диагностики начальных стадий СД, его дебюта или стертых клинических форм у пациентов с ХГС в сыворотке крови определяли уровень аутоантител против антигенов инсулина (ИАА) методом высокочувствительного иммуноферментного анализа (ИФА). У всех пациентов с СД 2-го типа стаж болезни не превышал 15 лет.

Во 2-ю и 3-ю группы наблюдения вошли пациенты со стажем ХГС не более 15 лет, без цирроза (IV стадия фиброза печени). Диагноз ХГС был подтвержден наличием у всех пациентов общепринятых молекулярно-генетических (РНК HCV, генотип, вирусная нагрузка), иммунологических (anti-HCV), морфологических (активность и стадия гепатита) и клинико-биохимических маркеров инфекционного процесса, обусловленного HCV-инфекцией. Помимо прямых значений аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) как основных маркеров лабильности мембран (цитоллиз гепатоцитов) рассчитывали соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса).

У всех пациентов, вошедших в исследование, проводили оценку инсулинорезистентности (ИР) с применением НОМА-индекса — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, который рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{уровень инсулина натощак (МЕ/мл)} \times \text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. ИР диагностировали при индексе НОМА более 2,16 [8]. Для объективизации диагностики ИР совместно с индексом НОМА-IR определяли гомеостатический индекс функции β -клеток поджелудочной железы — индекс НОМА- β -cell, рассчитываемый по формуле: $\text{НОМА-}\beta\text{-cell} = (20 \times \text{уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл)}) / (\text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} - 3,5)$. Идеально нормальной функции β -клеток поджелудочной железы соответствует показатель $\text{НОМА-}\beta\text{-cell} = 100\%$, а признаком гиперфункции этих клеток является увеличение индекса $\text{НОМА-}\beta\text{-cell}$ более 230,76%. О наличии и сте-

пени выраженности ИР судили по коэффициенту ИР по F. Caro, который рассчитывали как отношение уровня глюкозы натощак (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкМЕ/мл). По мнению F. Caro, достоверным критерием наличия ИР считается величина данного отношения менее 0,33 [цит. по 4].

Обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы STATISTICA 6.0. Соответствие распределения количественных данных закону нормального распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для оценки различий между двумя независимыми группами применялся непараметрический U-тест Манна—Уитни. Значения приведены как среднее значение $M \pm$ стандартное отклонение (SD). Достоверность различий в группах принята при уровне статистической значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что во всех группах среди пациентов преобладали мужчины: в 1-й группе — 60,4%; во 2-й — 64,6%; в 3-й — 54,9% и в 4 — 60% (табл. 1). При сравнении среднего возраста мужчин и женщин выявлено, что во всех группах, за исключением контрольной, женщины были старше мужчин приблизительно на 6—8 лет.

Оценка роста и массы тела показала, что у пациентов 1-й группы масса тела была значительно больше по сравнению с лицами из других групп ($P < 0,05$), что повлияло на индекс массы тела (ИМТ), который в 1-й группе был более 30 ($P < 0,05$). У пациентов 2-й группы отмечен самый высокий рост при относительно небольшой массе тела. Самыми низкими и худыми были пациенты контрольной группы (табл. 2).

По индексу Кетле были определены наличие и степень выраженности ожирения, показатели которой в сравниваемых группах приведены в табл. 3.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов по возрасту и полу

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Мужчины	32 (60,4%)	42 (64,6%)	28 (54,9%)	12 (60,0%)
Женщины	21 (39,6%)	23 (35,4%)	23 (45,1%)	8 (40,0%)
Возраст, лет	52,7 \pm 13,3*	47,1 \pm 12,7**	53,1 \pm 10,9	49,9 \pm 10,3

*Достоверность различий показателей у пациентов 1-й и 2-й группы ($P < 0,05$).

**Достоверность различий показателей у пациентов 2-й и 3-й группы ($P < 0,05$).

Таблица 2

Показатели массы тела, роста и ИМТ у обследованных пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	P
Масса тела, кг	95,5±18,36	85,0±12,53	88,2±16,12	79,9±10,60	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₃₋₄ <0,05
Рост, см	172,0±7,63	175,7±8,52	173,3±9,02	171,6±8,28	P ₁₋₂ <0,05
ИМТ	32,3±5,35	27,5±2,82	29,4±4,68	27,0±2,16	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₃₋₄ <0,05

Таблица 3

Показатели ИМТ и степени ожирения у обследованных пациентов

Группа	ИМТ				
	норма 18,5—24,9	избыток 25—29,9	ожирение I степени 30—34,9	ожирение II степени 35—39,9	ожирение III степени 40 и более
1-я	4 (7,5%)	17 (32,1%)	19 (35,8%)	7 (13,2%)	6 (11,3%)
2-я	9 (13,8%)	41 (63,1%)	15 (23,1%)	0	0
3-я	8 (15,7%)	20 (39,2%)	17 (33,3%)	6 (11,8%)	0
4-я	2 (10,0%)	18 (90,0%)	0	0	0

Как видно из табл. 3, показатели ИМТ свидетельствовали об ожирении разной степени у 60% пациентов 1-й группы, у 23% — 2-й и у более 45% пациентов 3-й группы, что предполагало наличие у них обменных нарушений, поражения печени и ИР. Обращала на себя внимание частота ожирения у пациентов с ХГС (45%), которые в повседневной жизни соблюдали диету, не имели вредных привычек, ограничивали физическую нагрузку. В группе контроля по ИМТ ожирение выявлено не было.

Включенные в исследование пациенты имели стаж каждого из заболеваний (СД и ХГС) не более 15 лет. Различия наблюдались лишь меж-

ду мужчинами и женщинами 1-й группы, в которой женщины имели больший стаж болезни СД, чем мужчины (табл. 4).

При хронических гепатитах характерным признаком активности воспалительного процесса в печени является гиперферментемия, которая свидетельствует о лабильности (цитоллизе) мембран гепатоцитов, что имеет важную диагностическую и прогностическую ценность. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Хорошо видно, что при оценке основных показателей активности цитоллиза гепатоцитов выявлены более высокие показатели уровня АСТ и АЛТ по сравнению с допустимой нормой

Таблица 4

Стаж болезни (лет) у пациентов с СД 2-го типа и ХГС

Заболевание	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	муж.	жен.	средний	муж.	жен.	средний	муж.	жен.	средний
ХГС				6,9±5,2	6,2±4,5	6,6±4,9	6,5±3,6	7,0±4,0	6,7±3,7
СД 2-го типа	8,4±4,7	9,2±4,1*	7,5±4,6				5,3±4,6	7,0±4,2	6,1±4,5

*Достоверность различий показателей у женщин и мужчин (P<0,05).

Таблица 5

Частота встречаемости гиперферментемий у обследованных пациентов

Группа	АСТ		АЛТ	
	норма	превышение	норма	превышение
1-я	44 (83,0%)	9 (17,0%)	45 (84,9%)	8 (15,1%)
2-я	8 (12,3%)	57 (87,7%)	4 (6,2%)	61 (93,8%)
3-я	16 (31,4%)	35 (68,6%)	13 (25,5%)	38 (74,5%)
4-я	20 (100%)	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)

Таблица 6

Активность АСТ и АЛТ у обследованных пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	P
АСТ, ммоль/ч.л	30,3±14,7	96,5±76,96	80,9±60,06	20,4±4,02	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05
АЛТ, ммоль/ч.л	30,9±15,9	136,3±91,77	111,9±89,45	20,9±3,98	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05
АСТ/АЛТ	0,9±0,19	0,7±0,19*	0,8±0,17	1,0±0,11	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05

у пациентов 2-й и 3-й групп, у которых имел место ХГС. Средние показатели активности АСТ и АЛТ представлены в табл. 6.

Установлено, что максимальные показатели активности изучаемых ферментов зафиксированы во 2-й и 3-й группах, что свидетельствовало о наличии умеренной биохимической активности стеатогепатита. Незначительное их уменьшение в 3-й группе по сравнению со 2-й могло быть связано с более выраженной степенью жировой дистрофии, выявленной при морфологическом исследовании. Обращало на себя внимание значение показателей АСТ и АЛТ в 1-й группе, которые были самыми низкими, несмотря на наличие повышенной активности этих ферментов, у 17% и 13% пациентов соответственно. С другой стороны, показатели коэффициента де Ритиса у пациентов 2-й и 3-й группы были значительно меньшими (0,7±0,19 и 0,8±0,17), чем у обследованных 1-й

и контрольной групп. У пациентов с СД 2-го типа (1-я группа) значения этого коэффициента достоверно выше, чем у пациентов с ХГС.

Особый интерес представляли пациенты 3-й группы, имеющие сочетание инфекционной (ХГС) и обменной патологии печени (СД, жировой гепатоз, стеатогепатит). В связи с этим важно было проследить динамику изменений показателей лабильности мембран гепатоцитов в зависимости от стажа заболеваний у пациентов данной группы. Результаты представлены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, более половины пациентов 3-й группы имели стаж заболевания до 5 лет, в других подгруппах различий по числу обследуемых не было. Обращало на себя внимание снижение активности органоспецифических ферментов по мере увеличения длительности заболевания СД (P<0,05). Для ответа на вопрос, почему с увеличением стажа СД 2-го типа про-

Таблица 7

Активность АСТ и АЛТ у пациентов 3-й группы в зависимости от стажа СД 2-го типа

Показатель	Стаж СД, лет		
	1—5	6—10	11—15
Количество пациентов	30 (58,8%)	11 (21,6%)	10 (19,6%)
АСТ, ммоль/ч.л	96,3±77,05	70,8±46,99	51,7±42,70
АЛТ, ммоль/ч.л	112,2±87,68	107,6±85,61	59,3±44,66

Таблица 8

Активность АСТ и АЛТ у пациентов 3-й группы в зависимости от стажа ХГС

Показатель	Стаж ХГС, лет		
	1—5	6—10	11—15
Количество пациентов	20 (39,2%)	23 (45,1%)	8 (15,7%)
АСТ, ммоль/ч.л	106,6±84,95	79,7±58,18	70,9±44,69
АЛТ, ммоль/ч.л	131,0±99,74	104,4±67,93	105,1±86,43

исходит снижение показателей активности гиперферментемии, необходимо сопоставить те же биохимические маркеры у пациентов данной группы в зависимости от стажа ХГС (табл. 8).

Выявлено, что большинство пациентов имели стаж заболевания до 10 лет. Как показали многочисленные данные литературы и результаты морфологического исследования печени при ХГС, с увеличением стажа происходит прогрессирующее формирование фиброза печени, сопровождающееся снижением активности ферментов, вплоть до нормализации при циррозе печени [7]. В нашем случае снижение активности АЛТ не было столь заметным в отличие от показателя АСТ, что, вероятно, обусловлено не только прогрессированием инфекционного гепатита, но и неинфекционного стеатогепатита (метаболического), а также трансформацией обоих взаимоотношающихся процессов в фиброз и цирроз у части пациентов 3-й группы со стажем заболевания более 15 лет. Последнее подтвердили результаты морфологического исследования биоптатов печени у пациентов 3-й группы, болеющих более 15 лет.

При оценке функционального состояния печени и поджелудочной железы по основным показателям, характеризующим углеводный обмен, установлено, что у пациентов 1-й и 3-й групп достоверно выше показатели уровня глюкозы, С-пептида и аутоантител против антигенов инсулина по сравнению с пациентами 2-й и контрольной групп (табл. 9).

Уровень инсулина и аутоантител против антигенов инсулина были повышены у пациентов всех групп по сравнению с контролем, не-

смотря на то, что у пациентов 2-й группы не отмечены достоверные изменения уровня гликемии, С-пептида и клинических симптомов СД. В значительной степени изменения у пациентов 3-й группы (СД+ХГС) были схожими с показателями у пациентов с СД. Поскольку у пациентов 2-й группы диагностирован гиперинсулинизм (основной компонент инсулинорезистентности), для уточнения наличия и степени ИР, а также определения характера нарушений углеводного обмена проведен анализ основных коэффициентов, характеризующих ИР. Результаты оценки ИР с помощью НОМА-IR, НОМА- β -cell и индекса CARO представлены в табл. 10.

При подсчете индекса НОМА-IR ИР выявлена у 100% пациентов 1-й группы, у 88% — 2-й и у 84% — 3-й группы. Обращало на себя внимание, что самый высокий показатель отмечался у пациентов 1-й группы, однако у обследованных 2-й и 3-й групп индекс НОМА-IR значительно превышал контроль, а у пациентов с ХГС без СД он не отличался от такового у пациентов с сочетанной патологией (СД+ХГС). Это доказывало наличие ИР у пациентов всех групп, включая лиц с ХГС без СД.

Представлялось важным оценить показатель НОМА-IR и частоту ИР в группах с учетом активности АЛТ и АСТ, так как частота гиперферментемий (см. табл. 5) и показатели НОМА-IR (см. табл. 10) значительно отличались в сравниваемых группах (табл. 11).

Показано, что самые высокие показатели НОМА-IR отмечались у пациентов 1-й группы. Они зависели от активности ферментов, что свидетельствовало о том, что с развитием стеато-

Таблица 9

Основные показатели углеводного обмена у обследованных пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	P
Глюкоза, ммоль/л	7,2±1,43	4,9±0,45	7,5±1,54	4,4±0,39	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
С-пептид, нг/мл	2,1±1,07	1,1±0,81	1,7±0,71	1,1±0,26	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	27,9±15,41	22,4±11,43	17,2±10,55	7,5±1,35	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ <0,05
IAA	1,6±0,62	1,0±0,51	1,2±0,67	0,6±0,16	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05

Таблица 10

Основные показатели ИР у пациентов с ХГС и СД 2-го типа

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P
НОМА-IR	8,9±5,31	5,0±2,74	5,78±3,92	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05
НОМА-IR≥2,16	53 (100%)	57 (87,7%)	43 (84,3%)	
НОМА-β-cell	173,16±106,26	339,73±194,44	101,44±75,96	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
НОМА-β-cell>230,76	17 (32,1%)	46 (70,8%)	4 (7,8%)	
Индекс Caro	0,4±0,25	0,3±0,13	0,6±0,31	P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Индекс Caro≤0,33	31 (58,5%)	41 (63,1%)	16 (31,4%)	

Таблица 11

Зависимость показателей НОМА-IR от активности АЛТ и АСТ

Группа	НОМА-IR					
	АСТ, ммоль/ч.л			АЛТ, ммоль/ч.л		
	норма	<2 норм	>2 норм	норма	<2 норм	>2 норм
1-я	7,8±7,12	4,7±1,82	14,1±16,5	7,9±7,0	3,1±1,55	15,3±14,88
2-я	4,7±2,81	7,0±6,46	5,3±3,28	3,1±1,94	8,1±6,82	5,4±3,38
3-я	4,8±3,75	4,7±2,67	7,1±8,02	4,8±3,93	4,5±2,75	7,5±8,06

гепатита у пациентов с СД нарастает ИР. Эта же тенденция в изменении величины индекса НОМА-IR наблюдалась и в 3-й группе, хотя была не столь выраженной. У пациентов с ХГС (2-я группа) показатель НОМА-IR хотя и свидетельствовал о наличии ИР, однако не был столь зависим от роста активности печеночных ферментов, что может быть связано с наличием фиброза печени.

При сравнении величин гомеостатического индекса НОМА-β-cell установлено, что гиперфункция β-клеток поджелудочной железы отмечалась у 32% пациентов 1-й группы, у 71% — 2-й, и у 8% — 3-й. Во 2-й группе наблюдалось достоверное увеличение данного показателя, подтверждающее гиперфункцию β-клеток поджелудочной железы у пациентов с ХГС (P<0,001). У пациентов 3-й группы выявлено резкое снижение индекса НОМА-β-cell, что могло быть связано с истощением инсулярного аппарата и гибелью части клеток поджелудочной железы. По нашему мнению, причиной таких изменений является непосредственная панкреатотропность возбудителя ХГС, который инициировал патологический процесс в поджелудочной железе, вызывающий ускорение декомпенсации инсулярного аппарата [13, 17].

Подтвердили отягчающее влияние вируса гепатита С на функцию поджелудочной железы показатели индекса Caro, которые были сниже-

ны у 59% пациентов 1-й группы, у 63% — 2-й и у 31% — 3-й. Достоверно наиболее низкий индекс Caro установлен у пациентов 1-й и 2-й групп.

Все три показателя, характеризующие ИР, были изменены у 17 (32,1%) пациентов 1-й группы и у 4 (7,8%) — 3-й. Это доказывало наличие ИР у пациентов с хроническим вирусным поражением печени и указывало на необходимость медикаментозной коррекции данного состояния.

Представлялось важным проследить изменения показателей углеводного обмена (УО) и ИР в 3-й группе (СД+ХГС) с учетом стажа обоих взаимоотягчающих заболеваний (табл. 12).

Как видно из табл. 12, у пациентов 3-й группы с увеличением стажа гепатита происходит снижение уровня С-пептида и инсулина, что, вероятно, обусловлено непосредственным влиянием вируса гепатита С на β-клетки поджелудочной железы и истощением инсулярного аппарата. Угнетение функции β-клеток особенно выражено в первые 5 лет заболевания гепатитом, что характеризует показатель НОМА-β-cell. При этом происходит нарастание ИР, о чем свидетельствует резкое увеличение НОМА-IR и уменьшение индекса Caro, однако уровень натощаковой глюкозы при этом снижается, что вызывает необходимость коррекции гликемии у пациентов данной группы.

С другой стороны, все показатели УО и ИР оставались относительно стабильными и

Таблица 12

Изменение показателей углеводного обмена и ИР у пациентов 3-й группы в зависимости от стажа СД 2-го типа и ХГС

Показатель	Стаж болезни, лет					
	1—5		6—10		11—15	
	СД (n=30)	ХГС (n=22)	СД (n=11)	ХГС (n=23)	СД (n=10)	ХГС (n=6)
Глюкоза, ммоль/л	7,8±1,4	7,97±1,3	6,8±1,7	7,1±1,7	6,99±1,6	6,7±1,5
C-пептид, нг/мл	1,7±0,8	1,78±0,7	1,39±0,5	1,57±0,8	1,6±0,7	1,52±0,6
Инсулин, мкМЕ/мл	19,3±11,9	20,3±12,3	14,3±9,3	15,1±9,2	14,3±5,5	14,1±5,7
Антитела к инсулину	1,2±0,67	1,17±0,64	1,01±0,38	1,2±0,66	1,4±0,9	1,2±0,9
НОМА-IR	6,7±4,31	2,4±0,64	4,5±3,67	5,8±3,38	4,4±1,94	10,8±4,9
НОМА-β-cell	101,7±8,3	33,1±7,5	102,6±65,0	118,3±139,5	99,3±62,7	185,7±105,5
Индекс Саго	0,58±0,33	1,14±0,24	0,63±0,34	0,6±0,3	0,56±0,2	0,3±0,28

существенно не изменялись в зависимости от стажа СД. При этом уровень глюкозы натощак снижался, что, по-видимому, связано с сахароснижающей терапией при СД.

Пациентам 1-й и 3-й групп проводили медикаментозную коррекцию нарушений углеводного обмена. В 1-й группе у 55% пациентов для компенсации углеводного обмена применяли таблетированные сахароснижающие препараты: «Глибенкламид» 5 мг в суточной дозировке от 10 до 20 мг и/или «Метформин» 500 мг в суточной дозировке от 1000 мг до 2000 мг, у 18% — комбинированную терапию (инсулин протамин+таблетки) и только у 28% — моноинсулин и инсулин протамин по базис-болюсной схеме. В 3-й группе, где помимо СД диагностирован ХГС, таблетки использовали 29% пациентов, получали комбинированную терапию — 10%, находились на заместительной терапии инсулином — 61%.

При определении уровня глюкозы через 2 ч после еды было установлено, что средняя постпрандиальная гликемия у пациентов 1-й и 3-й групп составляла 9,3±2,90 ммоль/л и 9,9±2,85 ммоль/л соответственно, на отсутствие компенсации СД указывали показатели HbA1c, которые отмечались у 8,3±2,02% пациентов 1-й группы и у 8,4±1,68% — 3-й (при норме до 6,5%), что явилось основанием для стационарного лечения и коррекции медикаментозной терапии.

Таким образом, у пациентов всех клинических групп диагностированы гиперинсулинизм и ИР, что, по нашему мнению, является закономерной реакцией инсулярного аппарата поджелудочной железы на прямое и опосредованное повреждение вирусом гепатита С. Поражение поджелудочной железы у пациентов с СД и ХГС,

с одной стороны, является внепеченочным проявлением (осложнением) HCV-инфекции, с другой — может быть самостоятельной патологией в виде нарушения толерантности к глюкозе, ИР и проявлением СД инфекционной (вирусной) этиологии. Пациентов с ХГС, особенно со стажем болезни более 5 лет, следует рассматривать как группу риска развития СД.

Существующие математические модели оценки ИР (НОМА-IR, НОМА-β-cell и индекс Саго) позволяют диагностировать скрытую резистентность к инсулину у пациентов с ХГС, подтверждают взаимное отягчающее влияние ХГС и СД, а также необходимость коррекции данного состояния.

Сочетание двух патологий усложняет компенсацию нарушений углеводного обмена: во-первых, за счет формирования латентно протекающей ИР при ХГС и необходимости коррекции данного состояния; во-вторых, за счет истощения инсулярного аппарата и гибели части β-клеток поджелудочной железы под воздействием хронической вирусной инфекции, что зачастую требует госпитализации пациентов в стационар для своевременного перевода на заместительную инсулинотерапию. Идеальные схемы лечения при сочетании СД с патологией печени до сих пор не разработаны, поэтому врачу-интернисту необходимо использовать весь комплекс сахароснижающих препаратов для борьбы с ИР и достижения компенсации углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатит С: консенсус 2002 // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюл.— 2002.— № 2 (15).— С. 16—28.

2. Гулинская О. В., Цыркунов В. М. // Журн. Гродненского гос. мед. университета.— 2013.— № 1 (41).— С. 22—25.
3. Дедов И. И. Национальное руководство по эндокринологии.— М., 2012.
4. Творогова М. Г. // Лаб. медицина.— 2003.— № 6.— С. 24—28.
5. Официальный сайт резолюции ООН о сахарном диабете // Сайт International Diabetes Federation [Электронный ресурс].— 2013.— Режим доступа: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/the-campaign/unite-for-diabetes>.— Дата доступа: 30.12.13.
6. Сахарный диабет в цифрах: действительность и прогнозы // Сайт Диабет. РФ [Электронный ресурс].— 2013.— Режим доступа: <http://диабет.рф/about-diabetes/risk-factors/diabetes-in-figures>.— Дата доступа: 30.12.13.
7. Цыркунов В. М., Матиевская Н. В., Лукашик С. П. HCV-инфекция // Под ред. В. М. Цыркунова.— Минск, 2012.
8. Bortoletto G., Realdon S., Dal Pero F. // Hepatology.— 2007.— Vol. 46.— P. 361.
9. Mangia A. // Am. J. Gastroenterol.— 1998.— Vol. 93, № 12.— P. 2363—2367.
10. Zein C. O. // Hepatology.— 2002.— Vol. 36, № 4.— P. 352—358.
11. Narita R. // J. Hepatol.— 2004.— Vol. 41.— P. 132—138.
12. Knobler H., Schihmanter R., Zifroni A. // Mayo Clin. Proc.— 2000.— Vol. 75, № 4.— P. 335—359.
13. Mason A. L., Lau J. Y., Hoang N. // Hepatology.— 1999.— Vol. 29, № 2.— P. 328—333.
14. Maeno T. // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2003.— Vol. 18, № 12.— P. 1358—1363.
15. Mehta S. H., Strathdee S. A., Thomas D. L. // Epidemiol. Rev.— 2001.— Vol. 23, № 2.— P. 302—312.
16. Petit J.-M. // J. Hepatology.— 2001.— Vol. 35.— P. 279—283.

Поступила 22.01.14.

CARBOHYDRATE METABOLISM SPECIFIC FEATURES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND CHRONIC HEPATITIS C

O. V. Gulinskaya, V. M. Tsyrcunov

Objective. To establish the carbohydrate metabolism specific disorders in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic hepatitis C was the objective of the study.

Materials and methods. One hundred sixty nine patients with diabetes mellitus, chronic hepatitis C and the two pathologies combination were examined. The main indicators of carbohydrate metabolism disorders as well as the insulin resistance coefficients were studied.

Conclusion. The insulin resistance revealed in patients with chronic hepatitis C is found to be an extrahepatic manifestation of the HCV infection, it complicates the process of the carbohydrate metabolism compensation, and needs being corrected.

Key words: diabetes mellitus, chronic hepatitis C, carbohydrate metabolism, insulin resistance.

Адрес для корреспонденции:

Цыркунов Владимир Максимович.
Гродненский государственный медицинский университет.
230017, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, 57;
сл. тел.: (8-0152) 43-42-86.

ХРОНИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Антипенко Е. А. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: Учеб. пособие / Е. А. Антипенко, А. В. Густов; Нижегород. гос. мед. акад.— 3-е изд.— Н. Новгород: Издательский дом НГМА, 2011.— 34 с. (Шифр 586506)

Антонович М. Н. Гипертензивная и дисциркуляторная энцефалопатия: диагностика и лечение / М. Н. Антонович // Здравоохранение.— 2012.— № 12.— С. 38—45.— Библиогр.: 17 назв.

Астапенко А. В. Дисциркуляторная энцефалопатия и нейропротекция: новые возможности лечения / А. В. Астапенко // Мед. новости.— 2011.— № 6.— С. 29—33.— Библиогр.: 23 назв.

Белова Л. А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинко-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии / Л. А. Белова // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.— 2012.— Т. 112, № 6.— С. 8—12.— Библиогр.: 18 назв.

Бова А. А. Что изменяют в клинической практике Европейские рекомендации по артериальной гипертензии ESH/ESC 2013? / А. А. Бова // Мед. новости.— 2014.— № 1.— С. 30—36.— Библиогр.: 13 назв.

Болезнь Бинсвангера // Фарматека.— 2010.— № 7.— С. 78—79.

Варакин Ю. Я. Возможность предупреждения развития и прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с первичной хронической цереброваскулярной патологией / Ю. Я. Варакин // Атмосфера. Нервные болезни.— 2012.— № 4.— С. 39—45.— Библиогр.: 29 назв.

Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / В. И. Шмырев [и др.] // Врач.— 2011.— № 4.— С. 6—11.

Влияние антигипертензивной терапии на клиническое состояние и качество жизни больных с начальными проявлениями гипертонической энцефалопатии / Ю. Я. Варакин [и др.] // Терапевт. арх.— 2010.— Т. 82, № 12.— С. 10—15.— Библиогр.: 35 назв.

В. В. ДМИТРИЕВ, Е. В. ДМИТРИЕВ

ПОЗДНЯЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

Для изучения клинических и лабораторных проявлений, эффективности лечения детей с поздней геморрагической болезнью проведен ретроспективный анализ историй болезни 29 детей, поступивших для лечения в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2001—2012 гг. по поводу поздней геморрагической болезни новорожденных. Использованы клинические, биохимические и коагулологические методы исследования.

После введения концентрата неактивированных факторов протромбинового комплекса кровотечение у всех детей было остановлено в течение 15—60 мин. Препаратом выбора для коррекции нарушений свертывания крови является концентрат неактивированных витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X в комплексе с протееином С и протееином S). Внедрение в практическое здравоохранение мероприятий по профилактике алиментарного дефицита витамина К путем приема кормящей матерью поливитаминных комплексов, содержащих витамин К, позволит избежать развития поздней геморрагической болезни с последующей инвалидизацией новорожденных за счет предотвращения геморрагических осложнений.

Ключевые слова: новорожденные, свертывание крови, поздняя геморрагическая болезнь, диагностика, лечение, профилактика.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГБН) — это заболевание детей неонатального периода, проявляющееся повышенной кровоточивостью вследствие недостаточности факторов свертывания крови, активность которых зависит от содержания витамина К в организме. Геморрагическую болезнь впервые описал в 1893 г. Chartes Townsend. Первоначально термин применяли для того, чтобы отличить геморрагические состояния, наблюдаемые только в период новорожденности (преимущественно 1-я неделя), от геморрагических состояний, продолжающихся всю жизнь, таких как гемофилия [1—3].

Позднюю ГБН впервые идентифицировали в 70-х годах прошлого века. В различных странах врачи-педиатры обращали внимание на то, что у детей, находящихся на грудном вскармливании (обычно в первые 3 мес жизни), многие заболевания чаще осложняются повышен-

ной кровоточивостью, чем у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании. Частота поздней ГБН составляет от 4 до 10 случаев на 10 000 новорожденных (в Англии — 1:1200, Японии — 1:1700, Таиланде — 3:1200) [10].

Поздняя ГБН — заболевание детей первых 5—12 нед жизни вследствие алиментарного дефицита витамина К. Недостаточное поступление этого витамина с грудным молоком и различные сопутствующие заболевания ребенка способствуют нарушению синтеза в его организме «коагулологически» активных факторов свертывания крови, что в ряде случаев приводит к геморрагическим осложнениям, в том числе и кровоизлияниям в головной мозг. Среди сопутствующих состояний или заболеваний в период новорожденности, на фоне которых наиболее часто нарушается пассаж витамина К в организме ребенка, выделяют нарушение бактериальной колонизации желудочно-кишечного тракта, особенно вследствие длительного приема антибактериальных препаратов матерью или ребенком, ферментопатии, синдром мальабсорбции. Нарушению поступления в системный кровоток младенца витамина К и его метаболизма способствуют перенесенная гипоксия, недоношенность и незрелость младенца, состояния, приведшие к нарушению печеночного кровотока, последствия внутриутробной инфекции, гепатиты, билиарная атрезия с исходом в цирроз печени, гепатоцеллюлярные заболевания [11, 12].

Цель настоящего исследования — изучить особенности клинических и лабораторных проявлений нарушений свертывания крови, определить способы профилактики и лечения детей с поздней ГБН.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 29 детей, поступивших для лечения в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь в 2001—2012 гг. по поводу поздней ГБН. Возраст новорожденных составил 4—15 нед, масса тела — 4,1—4,9 кг. Проанализировали результаты общеклинических, биохимических и коагулологических исследований.

Структурные и хронометрические показатели свертывания крови регистрировали с помощью автоматических коагулометров «ACL-200»

и «ACL-9000» с использованием диагностических наборов фирмы «Instrumentation Laboratory». Определяли активированное парциальное тромбoplastинное время (АПТВ) по Саен, протромбиновое время (ПВ) Квика, тромбиновое время (ТВ) по Biggs—Macfarlane, фибриноген, коагулируемый тромбином, методом С. Clauss. Результаты определения ПВ представлены в виде международного нормализованного отношения (МНО) и активности факторов протромбинового комплекса. Дополнительно с использованием одностадийного клоттингового метода регистрировали активность факторов II, V, VII, VIII, IX, X.

Результаты хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволили сравнивать результаты независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей гемостаза у здоровых детей аналогичного возраста. Показатели свертывания крови сравнивали с результатами наблюдений М. Andrew и соавт. [8, 11].

Всем пациентам сразу после подтверждения диагноза назначали викасол 1 мг/кг массы тела (внутри 1 раз/сут) в течение 3 сут. Коррекцию нарушений свертывания крови 17 пациентам осуществляли с использованием лекарственного средства, содержащего концентрат неактивированных факторов II, VII, IX, X, протеина С и протеина S, в дозе 47,0 МЕ/кг в сутки. Оценку эффективности гемостатической терапии у 8 пациентов проводили в течение 1 ч после завершения инфузии лекарственного средства. Свежезамороженную одноклассовую плазму использовали у 12 пациентов для коррекции нарушений свертывания крови. Количество введенной плазмы в среднем составило 21,0 мл/кг — 95% ДИ (17—23) мл/кг. У 6 детей эффективность коррекции оценивали после завершения трансфузии криоплазмы через 8—12 ч от начала лечения. Дополнительно для исключения врожденных нарушений свертывания выполняли контрольное обследование через 1 мес после выписки из стационара без приема лекарственных средств.

Статистический анализ данных выполняли при помощи пакета программ STATISTICA 6.0. Количественные показатели представляли в

виде среднего значения 95% доверительного интервала (95% ДИ). Достоверность различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна—Уитни, а для попарно связанных вариантов — T-критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов поступили в стационар в летне-осенний период (6 детей — в июле, 6 — в августе, 4 — в сентябре, 2 — в октябре, 3 — в ноябре). С декабря по июнь поступили 8 из 29 детей. Из анамнеза установлено, что состояние здоровья матерей на момент родоразрешения было удовлетворительным, сопутствующие заболевания отмечались у 4 (13,8%) из 29 женщин, 25 матерей полностью здоровы. Первая беременность была у 15 женщин, 2-я — у 10, 3-я — у 3, 5-я — у 1 женщины. Первые срочные роды были у 14 женщин, 2-е — у 8, 3-и — у 3 женщин. Первые роды посредством кесарева сечения были у 3 женщин, 2-е — у 1. Длительность гестации у всех женщин составила от 38 до 39 нед. Масса тела детей при рождении составила от 3,3 до 3,7 кг. У всех новорожденных пупок отпал на 3—4-е сутки, их выписали из роддома на 5—6-е сутки, всем в срок выполнили прививку от гепатита В. Прибавка массы тела за 1-й месяц составила 0,63 [0,52—0,75] кг. Дефицит массы тела до 5% на момент поступления в стационар отмечался у 13 детей, превышение массы тела более чем на 5% по сравнению с необходимой массой имели 13 младенцев. Все 29 матерей кормили своих детей грудным молоком. По данным историй болезни, все кормящие мамы находились на диетическом питании (молоко, каша, отварное мясо), 11 из них указали на систематический прием свежих овощей и фруктов. Ни одна из матерей не принимала поливитаминные комплексы.

Среди обследованных детей 25 не имели сопутствующих заболеваний, у 2 отмечалась желтуха, еще у 2 — омфалит. По данным историй болезни, состояние 17 (58%) детей расценивалось как средней тяжести, 11 (39%) — как тяжелое, 1 (3%) ребенка — как удовлетворительное.

Тяжелое состояние 11 детей обусловлено анемией — содержание гемоглобина составило 85,0 [51,0—116,0] г/л, уровень эритроцитов — 2,6 [1,8—3,4] · 10¹²/л. Такие показатели

ниже ($P=0,012$), чем средние значения по группе — $110,0 [97,0—123,7]$ г/л и $3,4 [3,0—3,79] \cdot 10^{12}/л$. Уровень тромбоцитов $370,0 [240,0—490,0] \cdot 10^9/л$ не отличался от средней величины по группе — $411,7 [367,0—456,0] \cdot 10^9/л$. Содержание щелочной фосфатазы $923,0 [1370—476,0]$ МЕ/л увеличено вследствие повышения уровня общего билирубина до $85,0 [62,0—108,0]$ мкмоль/л. Активность гамма-глутамилтранспептидазы составила $51,0 [35,0—76,0]$ МЕ/л. При пальпации край печени выступал из-под края реберной дуги на $1—1,5$ см, селезенки — до $0,5$ см. Другие показатели, отражающие гомеостаз, не отличались от нормы [12]. У 17 детей, чье состояние расценивалось как средней тяжести, уровень гемоглобина составил $125,0 [95,0—140,0]$ г/л, содержание эритроцитов — $3,8 [3,1—3,8] \cdot 10^{12}/л$, уровень тромбоцитов — $430,0 [330,0—530,0] \cdot 10^9/л$. Содержание лейкоцитов в периферической крови ($12,0 [8,0—16,0] \cdot 10^9/л$), активность щелочной фосфатазы ($854,0$ МЕ/л), гамма-глутамилтранспептидазы ($81,0 [30,0—130,0]$ МЕ/л), уровень общего билирубина ($84,5 [48,0—121,0]$ мкмоль/л) были такими же, как и у детей, поступивших в тяжелом состоянии. Край печени при пальпации выступал из-под края реберной дуги на $1—1,5$ см, селезенки — до $0,5$ см. Другие показатели, отражающие гомеостаз, не отличались от нормальных [11, 12, 15].

Клинические проявления заболевания у обследованных были следующими: мелена — у 3 (10,3%) младенцев, кровоточивость из пупочной ранки — у 5 (17,2%), гематома мягких тканей после прививки от гепатита В путем внутримышечной инъекции — у 8 (27,5%), кровотечение после взятия крови для проведения общего анализа — у 7 (24,3%), клинические проявления кровоизлияния в ЦНС, подтвержденные инструментальными методами исследования, — у 6 (20,7%) детей.

Независимо от тяжести состояния у всех детей нарушения свертывания крови были однотипными. На момент поступления в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии зарегистрировано увеличение АПТВ, ПВ при незначительном увеличении ТВ вследствие близкого к норме уровня фибриногена.

Среди пациентов, у которых для коррекции нарушений свертывания крови применяли лекарственное средство, содержащее концентрат неактивированных факторов протромбинового комплекса, нарушения свертывания крови но-

сили более выраженный характер. Активность факторов протромбинового комплекса (8,3 [4,5—12,0]%) и активность фактора IX (3,3 [1,9—4,7]%) были ниже ($P=0,023$, U-критерий), чем у пациентов, получивших криоплазму (27,6 [8,1—47,2]%) и 13 [2,0—40,0]%) соответственно). После введения концентрата факторов протромбинового комплекса зарегистрирована нормализация ПВ до $13,7 [10,5—17,0]$ с и МНО до $1,27 [0,98—1,56]$ по сравнению с исходными значениями, составлявшими $92,0 [79,0—105,0]$ с ($P=0,0012$, T-критерий) и $8,53 [7,1—9,9]$ ($P=0,0017$, T-критерий) соответственно. Активность факторов протромбинового комплекса увеличилась до $75,0 [40,0—110,0]$ % вследствие повышения активности фактора II до $58,9 [28,0—89,0]$ %, фактора VII — до $54,0 [49,0—104,0]$ %, фактора X — до $62,0 [39,0—84,0]$ %. На фоне нормализации ПВ повышение активности фактора IX до $65,0 [30,0—101,0]$ % способствовало уменьшению АПТВ до $43,5 [23,1—48,0]$ с. Относительное увеличение АПТВ по отношению к контролю до $1,45 [0,7—1,6]$ с, зарегистрированное в течение 1-го часа после завершения введения лекарственного средства, могло быть связано с присутствием гепарина, добавляемого в лекарственное средство изготовителем для предотвращения тромботических осложнений [14].

Инфузия донорской криоплазмы в средней дозе $21,0$ мл/кг на протяжении $8—12$ ч и прием внутрь викасола до 1 мг/кг массы тела способствовали нормализации показателей свертывания, зарегистрированной через 12 ч. Отмечено уменьшение ПВ до $13,6 [9,6—17,6]$ с, что не отличалось ($P=0,35$; U-критерий) от аналогичного показателя у детей, получивших концентрат факторов свертывания крови. Повышение активности факторов протромбинового комплекса до $89,0 [45,0—112,0]$ % и уменьшение МНО до $1,13 [0,9—1,36]$ свидетельствовали о восстановлении свертывания крови. На фоне нормализации протромбиновой активности зарегистрировано уменьшение АПТВ до $33,0 [25,0—41,0]$ с. Отношение АПТВ пациента к таковому в контроле, равное $1,12 [0,87—1,37]$, указывало на нормализацию коагуляционного статуса [1, 9].

Через 1 мес после выписки из стационара у детей и их родителей исследовали свертывание крови, чтобы исключить наследственный характер коагулопатии. На момент повторного обследования все дети в течение 2 предшест-

вовавших недель не получали лекарственные средства, способные оказать влияние на свертывание крови. АПТВ составило 31,0 [29,0—35,0] с, R (АПТВ) — 1,0 [0,72—1,18], что является возрастной нормой. ПВ Квика было равным 14,3 [12,0—15,0] с, МНО — 1,2 [1,15—1,3], что исключало врожденный характер имевших ранее нарушений свертывания крови.

Использование концентрата факторов протромбинового комплекса позволило добиться коррекции нарушений свертывания крови в течение 1 ч, не создавая угрозу объемной перегрузки сосудистого русла (таблица). Инфузия

донорской криоплазмы потребовала значительно большего времени.

Болюсное введение криоплазмы со скоростью до 10 мл/кг в час увеличивает суммарную активность факторов протромбинового комплекса на 5—7% [15]. Период полураспада фактора II составляет 72—96 ч, фактора V — до 36 ч, неактивированного фактора VII — 4—5 ч, фактора X — 24—48 ч [1, 9]. При инфузии криоплазмы со скоростью 1,5—2 мл/ч для введения 10 мл плазмы на единицу массы тела понадобится до 7—5 ч. При таком медленном введении препарата достижение гемостатическо-

Эффективность коррекции нарушений свертывания крови у детей с поздней ГБН

Показатель	Средство для коррекции нарушений свертывания			
	концентрат (II, VII, X, IX, Pr C, Pr S)		криоплазма+викасол	
	до коррекции (n=17)	после коррекции (n=8)	до коррекции (n=12)	после коррекции (n=6)
АПТВ, с	98,1 [86,8—109,0]	43,5 [23,1—48,0]*	75,6 [47,5—103,5]	33,0 [25,0—41,0]*
АПТВ пациент/контроль	3,2 [2,75—3,64]	1,45 [0,7—1,6]*	2,4 [1,6—3,3]	1,12 [0,87—1,37]*
ПВ, с	92,0 [79,0—105,0]	13,7 [10,5—17,0]*	67,3 [33,4—101,5]	13,6 [9,6—17,6]*
Активность факторов ПВ, %	8,3 [4,5—12,0]	75,0 [40,0—110,0]*	27,6 [8,1—47,2]	89,0 [45,0—112,0]*
МНО	8,53 [7,1—9,9]	1,27 [0,98—1,56]*	5,7 [2,6—9,0]	1,13 [0,9—1,36]*
ТВ, с	20,7 [18,4—23,0]	24,0 [22,0—26,0]	20,3 [17,3—23,3]	18,9 [10,0—23,0]
ТВ пациент/контроль	1,51 [1,35—1,68]	1,8 [1,53—2,06]	1,4 [1,26—1,62]	1,47 [0,9—1,9]
Фибриноген, г/л	3,8 [2,9—4,6]	3,4 [2,5—4,3]	3,5 [2,5—4,6]	4,55 [3,8—5,2]
Активность фактора II, %	2,7 [1,7—3,7]	58,9 [28,0—89,0]*	18,4 [12,0—30,2]	75,0 (n=1)
Активность фактора V, %	121,0 [108,0—134,0]	128,0 [75,0—180,0]*	128,0 [117,0—140,0]	135,0 (n=1)
Активность фактора VII, %	3,8 [2,3—5,2]	54,0 [49,0—104,0]*	15,0 [5,0—30,0]	66,0 (n=1)
Активность фактора VIII, %	134,0 [120,0—153,0]	119,0 [105,0—150,0]	143,0 [92,0—154,0]	168,0 (n=1)
Активность фактора IX, %	3,3 [1,9—4,7]	65,0 [30,0—101,0]*	13,0 [2,0—40,0]	76,0 (n=1)
Активность фактора X, %	2,5 [0,8—4,2]	62,0 [39,0—84,0]*	12,0 [3,0—39,0]	111,0 (n=1)
Время остановки кровотечения, ч	—	1,0	—	10,0 [8,0—12,0]
— викасол внутрь, мг/кг	0	1	0	1
— число пациентов, %	0	17	0	12
— криоплазма, мл/кг	0	0	0	21,0 [17,0—23,0]
— число пациентов, %	0	0	0	12
Концентрат факторов свертывания крови, МЕ/кг	—	47,0 [42,0—52,0]	—	0

*Достоверность различий для попарно связанных вариантов по парному критерию Вилкоксона (T) (P<0,05).

го эффекта, связанного с восполнением дефицита фактора VII, сомнительно. Пациентам с исходной суммарной активностью факторов протромбинового комплекса, равной 40%, для достижения уровня активности 55—60% понадобится 20—25 мл/кг криоплазмы в течение 1—2 ч. Такой режим инфузионной терапии оправдан для urgentных ситуаций, требующих быстрого восполнения объема циркулирующей крови, в частности при массивном кровотечении [15]. Если состояние центральной гемодинамики не позволяет выполнить трансфузию коллоида в таком объемно-скоростном режиме (или отсутствуют показания для такого режима введения), то для коррекции свертывания необходимо использовать концентрат факторов протромбинового комплекса.

В настоящее время показания к применению свежезамороженной плазмы строго ограничены необходимостью коррекции нарушений свертывания крови только у пациентов с кровотечением [16]. Серьезным и опасным для жизни осложнением трансфузии донорской криоплазмы, кроме вероятности передачи реципиентам трансмиссивных инфекций, является трансфузионно-обусловленное поражение легких (transfusion-related acute lung injury — TRALI) [17, 18]. Возможность возникновения таких осложнений заставляет серьезно задуматься об обоснованности назначения донорской криоплазмы младенцам с поздней ГБН. Отказ от использования донорской криоплазмы в качестве лекарственного средства для восполнения дефицита факторов свертывания крови в ряде случаев ставит практического врача перед необходимостью сформулировать показания к применению и выбрать среди лекарственных средств, содержащих концентрат факторов протромбинового комплекса, наиболее оптимальный препарат, после введения которого будет достигнута коррекция свертывания крови при отсутствии нежелательных явлений и осложнений [19].

Трансфузия концентрата неактивированных факторов протромбинового комплекса способствовала коррекции нарушений плазменного звена свертывания крови, не создавая угрозу объемной перегрузки сосудистого русла, развития трансфузионно-обусловленного поражения легких, риска тромботических осложнений. Поэтому препаратом выбора у пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями позд-

ней формы ГБН следует признать лекарственное средство, содержащее концентрат неактивированных факторов II, VII, IX, X, протеин С и протеин S в дозе 40,0—50,0 МЕ/кг в сутки.

Младенцы, поступившие в стационар по поводу поздней формы ГБН, рождены от здоровых матерей, в большинстве случаев не имевших факторов, отягощавших течение беременности и роды. Дети родились доношенными без сопутствующей патологии, все находились на естественном вскармливании. Матери по разным причинам предпочитали мясо-молочную диету, обедненную витамином К.

Потребность в витамине К составляет от 0,03 до 1,5 мкг/кг массы тела, или до 100 мкг в сутки для взрослого пациента. Различные пищевые продукты в 100 г содержат от 100 мкг и более витамина К: говяжья печень — 93 мкг, соевое масло — 193 мкг, капуста брокколи — 175 мкг, капуста белокочанная — 125 мкг, свежий салат — 129 мкг, шпинат — 415 мкг, зеленый чай в виде сухих листьев — 712 мкг. Сливочное масло (30 мкг/100 г), куриное яйцо (11 мкг/1 шт) и коровье молоко (6 мкг/л) содержат намного меньше витамина К.

Потребность новорожденных в витамине К составляет до 1 мкг/кг/сутки. Для ребенка массой тела 4 кг необходимое количество витамина К в среднем составляет 4 мкг. Содержание этого витамина в грудном молоке, по данным различных авторов, составляет от 1,5 мкг/100 мл до 1—4 мкг/1000 мл [10, 12, 13]. Поэтому в ряде случаев при кормлении младенца грудным молоком может возникать алиментарный дефицит витамина К, который должен быть возмещен за счет дополнительного назначения женщине, кормящей грудью, поливитаминового комплекса, содержащего витамин К. Стоимость профилактики с использованием поливитаминового комплекса, содержащего витамин К, в 100 раз ниже затрат на диагностику и лечение. Подобную профилактику необходимо проводить у всех женщин, не имеющих противопоказания для назначения витамина К (угроза тромботических осложнений). Профилактическое включение в диету кормящих грудью матерей поливитаминового комплекса, содержащего витамин К, позволит ликвидировать позднюю ГБН, вызванную алиментарным дефицитом витамина К.

Таким образом, впервые показано, что для профилактики поздней геморрагической болезни новорожденных всем матерям, кормящим

грудным молоком своих младенцев, в первые 6—8 нед после родов необходимо ежедневное употребление поливитаминного комплекса, содержащего суточную потребность витамина К₁.

Препаратом выбора для коррекции нарушенной свертывания крови является лекарственное средство, содержащее концентрат неактивированных факторов протромбинового комплекса (фактор II, VII, IX, X, витамин К-зависимые антикоагулянты — протеин С и протеин S), в дозе до 40—50 МЕ/кг массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenberg C. S., Orthner C. L. // *Wintrobe's Clinical Hematology*.— Philadelphia, 1997.— Vol. 1.— P. 685—764.
2. Hougie C., Barrow E. M., Graham J. B. // *J. Clin. Invest.*— 1957.— Vol. 6, № 3.— P. 485—496.
3. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G., et al. // *Blood*.— 1996.— Vol. 88.— P. 900—906.
4. Dam H. // *Nature*.— 1935.— Vol. 135.— P. 652.
5. Кухта В. К., Морозкина Т. С., Олецкий Э. И., Таганович А. Д. *Биологическая химия: Учебник / Под ред. А. Д. Тагановича.*— Минск, М., 2008.
6. Sutor A. // *Thromb. Haemost.*— 1999.— Vol. 81, № 3.— P. 456—461.
7. Widdershoven J., van Munster P., de Abreu R., et al. // *Clin. Chem. Nov.*— 1987.— Vol. 33, № 11.— P. 2074—2078.
8. Andrew M., Vegh P., Johnston M., et al. // *Blood*.— 1992.— Vol. 80, № 8.— P. 1998—2005.
9. *Practical Hemostasis and Thrombosis / Ed. D. O'Shaughnessy, M. Makris, D. Lillicrap.*— Blackwell Publishing, 2005.
10. Pichler E., Pichler L. // *Wien Med. Wochenschr.*— 2008.— Bd. 158.— S. 385—395.
11. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. // *Blood*.— 1987.— Vol. 70, № 1.— P. 165—170.
12. Ланцковский Ф. *Детская онкология и гематология.*— М., 2005.
13. Booth S. L., Suttie J. W. // *J. Nutr.*— 1998.— Vol. 128, № 5.— P. 785—788.
14. Godier A., Susen S., Samama C. M. // *J. Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 8.— P. 2592—2595.
15. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. *Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях.*— М., 2006.
16. Porretti L. // *Blood Transfus.*— 2012.— Vol. 10.— P. 351—359.
17. Land W. G. // *Transfus. Med. Hemother.*— 2013.— Vol. 40.— P. 3—13.
18. Beckers E. A. M. // *Transfusion*.— 2011.— Vol. 51.— P. 1278—1283.
19. Honickel M., Rieg A., Rossaint R., et al. // *Thromb. Haemost.*— 2011.— Vol. 106, № 4.— P. 724—733.

Поступила 28.11.13.

LATE HEMORRHAGIC FEVER OF NEWBORNS

V. V. Dmitriyev, E. V. Dmitriyev

Case records of 29 children admitted to the Center for Childish Oncology, Hematology, and Immunology in 2001 to 2012 for late hemorrhagic fever of newborns were analyzed retrospectively in order to investigate the late hemorrhagic disease clinical and laboratory signs and therapy efficiency. Clinic, biochemical, and coagulologic methods of study were used. Bleeding was arrested in each child within 15—60 minutes after the prothrombin complex non-activated factors had been administered. The concentrate of non-activated vitamin K-dependent coagulation factors (factors II, VII, X, and IX used in complex with protein C and protein S) may serve a preparation of choice for correcting blood coagulation disorders. Introduction of the vitamin complex containing vitamin K administration by lactating women in the public health practice will allow prevent the alimentary vitamin K deficiency and therefore avoid the late hemorrhagic disease development in newborns followed by their incapacitation thanks to the hemorrhagic complications prevention.

Key words: newborns, blood coagulation, late hemorrhagic disease, diagnosis, treatment, prevention.

Адрес для корреспонденции:

Дмитриев Вячеслав Васильевич.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.
223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;
сл. тел. (8-017) 265-42-22.



И. Н. КОЖАНОВА, И. С. РОМАНОВА,
М. М. САЧЕК, Л. Н. ГАВРИЛЕНКО

ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Оценить целесообразность применения дабигатрана этексилата у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, не связанной с клапанной патологией сердца, на основе фармакоэкономического анализа.

Материал и методы. В соответствии с национальными и международными рекомендациями по применению новых пероральных антикоагулянтов построена модель Маркова использования дабигатрана этексилата у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рассчитаны коэффициенты «затраты-эффективность», «затраты-полезность» и инкрементальный показатель приращения затрат. Определено ориентировочное количество пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в назначении новых пероральных антикоагулянтов, на основании международных эпидемиологических и локальных статистических данных и результатов клинических исследований.

Результаты. В результате разработки базового варианта фармакоэкономического анализа установлено клиническое преимущество дабигатрана этексилата над варфарином и ацетилсалициловой кислотой (АСК). Для модели лечения 10 000 пациентов с временным горизонтом 10 лет общее число развития неблагоприятных событий составило 6617 случаев при назначении дабигатрана этексилата, что на 40 случаев меньше, чем при использовании варфарина, и на 2004 случая меньше, чем при назначении АСК. При применении дабигатрана этексилата удается дополнительно сохранить 1095 QALY и 3337 QALY по сравнению с применением варфарина и АСК соответственно. Число выживших больных к концу анализируемого периода на 81 и 330 человек больше при применении дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином и АСК соответственно. Инкрементальные коэффициенты полезности при сравнении варфарина и дабигатрана этексилата превышают рассчитанные с использованием методологии ВОЗ пороговые значения. В случае сравнения применения дабигатрана этексилата и АСК инкрементальные коэффициенты полезности не превышают рассчитанные пороговые значения.

Заключение. Установлено клиническое превосходство и фармакоэкономическая приемлемость применения дабигатрана этексилата в дозе 300 мг/сут у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которым показано назначение пероральных антикоагулянтов, но применение варфарина по каким-то причинам невозможно. В Республике Беларусь потенциальное количество пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в назначении дабигатрана этексилата, может составить более 20 000 человек.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, дабигатрана этексилат, фармакоэкономика, рандомизированные клинические исследования, затраты-эффективность, затраты-полезность.

Согласно международным эпидемиологическим данным, пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) страдают около 5,1 млн человек (2,5% популяции) в США и 4,5 млн человек (1,5—2,0% популяции) в Европейском союзе [1]. Прогнозируется, что число пациентов с ФП в индустриальных странах (США, Япония, Германия, Италия, Франция, Великобритания, Испания) увеличится с 6,3 млн в 2007 г. до 7,5 млн в 2017 г. Затраты на лечение ФП являются значительными для бюджета здравоохранения. В Европейском союзе ежегодная стоимость лечения ФП оценивается в 6,2 млрд евро, что составляет около 1500—3200 евро на 1 пациента в год [2].

Важность проблемы ФП определяется связью заболевания с такими серьезными осложнениями, как инсульт, сердечная недостаточность (СН), смерть, а также развитием когнитивных нарушений и снижением качества жизни. ФП — независимый фактор риска смерти, который приводит к ухудшению клинического течения СН и способствует увеличению случаев смерти среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [3, 4]. По результатам Фремингемского исследования, наличие у пациентов ФП увеличивает риск общей смертности в 1,7 раза, сердечно-сосудистой — в 2 раза [5].

Консервативное лечение постоянной формы ФП включает медикаментозный контроль ритма и частоты сердечных сокращений, антикоагулянтную терапию для предотвращения риска ишемических событий, изменение и коррекцию факторов риска ФП (снижение АД, снижение массы тела при ожирении, коррекция сахарного диабета и др.).

Наиболее важным вопросом в лечении пациентов остается выбор между антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами. Согласно Европейским рекомендациям, в соответствии с рассчитанным по шкале CHADS₂-VASc уровнем риска при наличии одного большого фактора риска или двух и менее клинически значимых умеренных факторов (≥ 2 балла) отдают предпочтение оральным антикоагулянтам (чаще всего варфарину) с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) 2,0—3,0 [6]. При наличии одного значимого умеренного риска (1 балл) возможно назначение оральных антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75—325 мг/сут [6]. При отсутствии факторов риска (0 баллов) назначают АСК в дозе 75—325 мг/сут или наблюдение пациента без антитромбоцитарной терапии [6].

Результаты рандомизированных клинических исследований указывают на значительное превосходство варфарина над АСК в снижении относительного риска развития инсульта (68% и 21% соответственно) [7]. В клинической практике использование варфарина связано с определенными трудностями в подборе дозы и необходимости мониторинга показателя МНО. Препарат имеет узкий терапевтический индекс, его действие зависит не только от сопутствующей терапии, но и от употребления определенных пищевых продуктов. Эти факторы снижают приверженность пациентов к применению варфарина и способствуют его замене на менее эффективные антитромбоцитарные препараты.

В последнее время на фармацевтическом рынке появились новые пероральные антикоагулянты, в частности дабигатрана этексилат [8]. Дабигатрана этексилат — низкомолекулярное пролекарство, не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и в результате катализируемого эстеразами гидролиза в плазме крови и печени превращается в дабигатран. Последний является активным, обратимым, конкурентным, прямым ингибитором тромбина, который действует в основном в плазме крови. Поскольку тромбин (сериновая протеаза) активирует превращение в процессе каскада коагуляции фибриногена в фибрин, угнетение активности тромбина препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, а так-

же тромбин, связывающий фибрин, и вызванную им агрегацию тромбоцитов.

Преимуществами дабигатрана этексилата перед существующими антикоагулянтами являются сочетание пероральной формы применения с предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой и отсутствие необходимости в лабораторном контроле. Препарат одобрен FDA США для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, не связанной с клапанной патологией сердца [9]. Согласно результатам исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), дабигатрана этексилат в настоящее время является единственным антикоагулянтом, эффективность которого превышает таковую варфарина в отношении профилактики инсультов у пациентов с ФП (доказанная эффективность препарата в дозе 150 мг 2 раза в сутки) [10].

При внедрении в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов важное значение приобретают фармакоэкономические аспекты терапии.

Целью данного исследования явилась оценка фармакоэкономической целесообразности применения дабигатрана этексилата у пациентов с ФП.

Материалы и методы

На основании информации, полученной из литературных источников и эпидемиологических данных, построили модель Маркова (рис. 1) течения ФП и разработали ряд сценариев сравнения включения в схемы терапии дабигатрана этексилата, варфарина и АСК. Подбор группы пациентов и альтернатив лечения выполняли на основании исследования RE-LY [10].

Фармакоэкономические расчеты проводили с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Временной горизонт модели составил 10 лет (10 марковских циклов). В качестве критерия эффективности выбрали число пациентов, выживших к концу последнего цикла модели Маркова. При проведении анализа «затраты-полезность» рассчитывали число лет сохраненной качественной жизни (QALY) для анализируемого в ходе модели Маркова числа циклов. В обоих случаях оценивали прямые медицинские затраты. В качестве дополнитель-

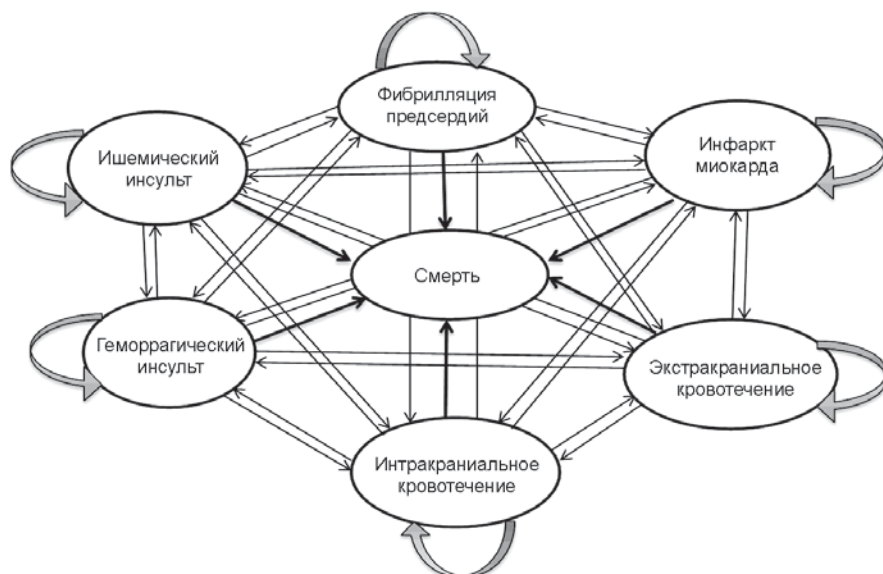


Рис. 1. Модель Маркова течения ФП

ной единицы полезности принимали год качественной жизни (QALY). Поиск информации о стоимости медицинских услуг (консультации врачей-специалистов, клинические лабораторные исследования, диагностические исследования, рентгено-эндоваскулярные хирургические процедуры, кардиохирургические процедуры) проводили систематически в открытых общедоступных интернет-источниках по запросу «прейскурант на лабораторные, инструментальные, диагностические исследования», «перечень возможных лечебных и реабилитационных процедур». Анализ стоимости лекарственных средств проводили путем систематического поиска в электронных ресурсах и базе данных «Фармасервис» по состоянию на март—апрель 2013 г. При расчетах стоимость дабигатрана этексилата определена ценовым диапазоном препарата «Прадакса» («Boehringer Ingelheim Pharma», GmbH&Co. KG, Германия). При проведении анализа чувствительности использовали крайние значения диапазона анализируемых величин (95% ДИ, минимальные и максимальные значения). При проведении дисконтирования затрат коэффициент дисконтирования принимали 5%. Определяли ориентировочный объем целевой популяции пациентов с ФП, нуждающихся в назначении новых пероральных антикоагулянтов, на основании международных эпидемиологических и локальных статистических данных и результатов клинических исследований.

Результаты и обсуждение

На основе разработанной модели Маркова течения ФП (см. рис. 1) определили сценарии применения антикоагулянтов (варфарин и дабигатрана этексилат) и антитромбоцитарных средств (АСК). При построении Марковской модели были сделаны следующие допущения: марковский период равен одному году; любое событие у каждого больного происходит однократно в течение одного марковского периода; стоимость терапии экстракраниальных тромбоэмболических ослож-

нений рассчитывали как стоимость лечения неосложненного ИМ; стоимость терапии экстракраниальных кровотечений рассчитывали как стоимость лечения желудочно-кишечного кровотечения; в случае развития ишемического события (ишемический инсульт (ИИ), ИМ) все пациенты продолжают принимать назначенный антикоагулянт; в случае развития геморрагического осложнения (геморрагический инсульт (ГИ), интракраниальное кровотечение (ИКК), экстракраниальное кровотечение (ЭКК)) больные переводятся на АСК; в случае развития повторного интракраниального события (ИИ, ГИ, ИКК) благоприятный исход невозможен; вероятности развития событий, значения качества жизни рассчитаны как средние значения по обнаруженным при систематическом поиске исследованиям применения антикоагулянтов с определением 95% ДИ (для вероятностей) и минимальных и максимальных значений для качества жизни и стоимостных показателей.

Значения базовых вероятностей перехода из одного состояния в другое, отражающие реальное прогрессирование основного заболевания, представлены в табл. 1

Базовый вариант фармакоэкономического анализа с использованием модели для 10 000 больных и временным горизонтом 10 лет показал клиническое преимущество дабигатрана этексилата над варфарином и АСК (табл. 2).

При применении дабигатрана этексилата удается дополнительно сохранить 1095 QALY

Таблица 1

Значения базовых вероятностей перехода из одного состояния в другое, отражающие реальное прогрессирование основного заболевания

Показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
Дабигатран [10,11]			
ИИ	0,0092	0,0071	0,0119
ГИ	0,001	0,0005	0,0022
ЭКТэ (ИМ+ТЭЛА)	0,0096	0,0074	0,0123
ИКК	0,0032	0,002	0,0048
ЭКК	0,0302	0,0261	0,0347
Варфарин [10,11]			
ИИ	0,0121	0,0096	0,0152
ГИ	0,0038	0,0025	0,0057
ЭКТэ (ИМ+ТЭЛА)	0,0074	0,0056	0,01
ИКК	0,0076	0,0057	0,0101
ЭКК	0,0284	0,0245	0,0329
АСК [12—16]			
ИИ	0,032	0,0287	0,0356
ГИ	0,003	0,0021	0,0043
ЭКТэ (ИМ+ТЭЛА)	0,009533	0,0078	0,0116
ИКК	0,010385	0,0086	0,0126
ЭКК	0,037015	0,0335	0,0409

Примечание. Здесь и в табл. 2 ЭКТэ — экстракраниальное тромбоэмболическое явление.

по сравнению с применением варфарина и 3337 QALY в сравнении с АСК, число выживших больных к концу анализируемого периода на 81 и 330 человек больше при применении дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином и АСК соответственно (см. табл. 2).

Поскольку применение в схемах терапии ФП дабигатрана этексилата требует дополнительных затрат при более высокой эффективности и полезности, рассчитаны инкрементальные показатели полезности и эффективности (ICUR, ICER), показывающие, сколько средств необ-

ходимо дополнительно заплатить за 1 год качественной жизни и за каждого пациента, сохранившего жизнь на протяжении 10 лет болезни (табл. 3).

Внедрение в схемы традиционной терапии нового препарата требует дополнительных финансовых затрат. С течением времени эти затраты компенсируются повышением эффективности терапии. Полученный при проведении базового фармакоэкономического анализа инкрементальный коэффициент (как правило, стоимость одного года качественной жизни —

Таблица 2

Значения базового фармакоэкономического анализа применения пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств в условиях здравоохранения Республики Беларусь (модель для 10 000 пациентов)

Показатель	Варфарин	Дабигатрана этексилат	АСК
Общее число случаев развития неблагоприятных событий (ИИ, ГИ, ИКК, ЭКТэ, ЭКК)	6657	6617	8624
QALY к концу анализируемого периода (10 лет)	68 594	69 690	66 353
Число пациентов, оставшихся в живых к концу анализируемого периода (10 лет)	5112	5193	4863
Общие затраты на ведение одного пациента с ФП в течение одного года, доллары США (без применения коэффициента дисконтирования)	517 [178; 1891]	1629 [1294; 2988]	501 [140; 1917]
Общие затраты на ведение одного пациента с ФП в течение одного года, доллары США (с учетом дисконтирования и временным горизонтом 10 лет)	397 [129; 1464]	818 [550; 1884]	393 [117; 1479]

Таблица 3

Значения инкрементальных коэффициентов при базовом фармакоэкономическом анализе применения пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств в условиях здравоохранения Республики Беларусь

Стоимость ведения пациента, доллары США	ICUR		ICER	
	дабигатрана этексилат vs варфарин	дабигатрана этексилат vs АСК	дабигатрана этексилат vs варфарин	дабигатрана этексилат vs АСК
Минимальная	33 043	11 162	447 202	112 973
Максимальная	33 675	11 263	455 755	114 004
Средняя	33 223	11 229	449 649	113 652

QALY) сравнивается с определенным пороговым значением. Дополнительные затраты, которые ниже порога, считаются допустимыми. Способ лечения включается в программы возмещения (государственные или частные, страховые). В случае превышения допустимого порога способ лечения отвергается (для возмещения). Поскольку в Беларуси официально не определено пороговое значение приемлемости внедрения медицинской технологии в клиническую практику, в качестве пороговых величин для интерпретации результатов фармакоэкономического анализа использовали подходы, разработанные ВОЗ для оценки фармакоэкономической целесообразности применения медицинской технологии [17]. В качестве пороговых значений выбрали значение трехкратного валового внутреннего продукта на душу населения в год (19 973 доллара США) в предшествующем исследованию полном отчетном финансовом году и годовую стоимость гемодиализа (20 288 долларов США) — дорогостоящей процедуры, доступность которой гарантирована государством для любого члена общества. Таким образом, полученные при проведении базового фармакоэкономического анализа инкрементальные коэффициенты полезности (ICUR) при сравнении применения варфарина и дабигатрана этексилата превышают оба пороговых значения (33 043, 33 675, 33 223 доллара США по сравнению с пороговыми значениями — 19 973 и 20 288 долларов США). Полученные при сравнительном анализе дабигатрана этексилата с АСК ICUR-коэффициенты не превышают оба пороговых значения (11 162, 11 263, 11 229 долларов США по сравнению с пороговыми значениями — 19 973 и 20 288 долларов США).

При проведении вероятностного анализа чувствительности установлено, что при сравнении дабигатрана этексилата и варфарина из

1000 симуляций в 27% случаев доминирующей технологией являлся варфарин (при большей эффективности затраты на него были меньше, чем на группу пациентов, получавших дабигатрана этексилат); в 18,8% симуляций более эффективной технологией был дабигатрана этексилат, при этом дополнительные расходы на 1 год качественной жизни не превышали пороговое значение в 20 000 долларов США; в 54,2% симуляций дабигатрана этексилат также показал лучшую эффективность, дополнительные расходы на 1 год качественной жизни превышали пороговое значение в 20 000 долларов США. При сравнении дабигатрана этексилата и АСК установлено, что при всех сценариях развития событий первый препарат превосходит второй по эффективности, но в связи с очень малой стоимостью альтернативного препарата (АСК) во всех случаях требуются дополнительные расходы для достижения эффективности, при этом в 97% случаев эти затраты не превышали пороговое значение в 20 000 долларов США.

С учетом распространенности заболевания, показаний и противопоказаний к назначению пероральных антикоагулянтов итоговое число пациентов с ФП, нуждающихся в назначении новых пероральных антикоагулянтов, в частности дабигатрана этексилата, составило 26 905 человек (при оценке заболевания по отдельным возрастам); от 7436 человек — при минимальной распространенности заболевания в популяции (1,4%) до 26 944 человек — при максимальной (4,8%) (рис. 2).

Установлено отсутствие национальных статистических данных о распространенности ФП, что потребовало использования в работе международных эпидемиологических данных. Это свидетельствует о необходимости создания отечественного регистра пациентов с нарушением ритма и проводимости для

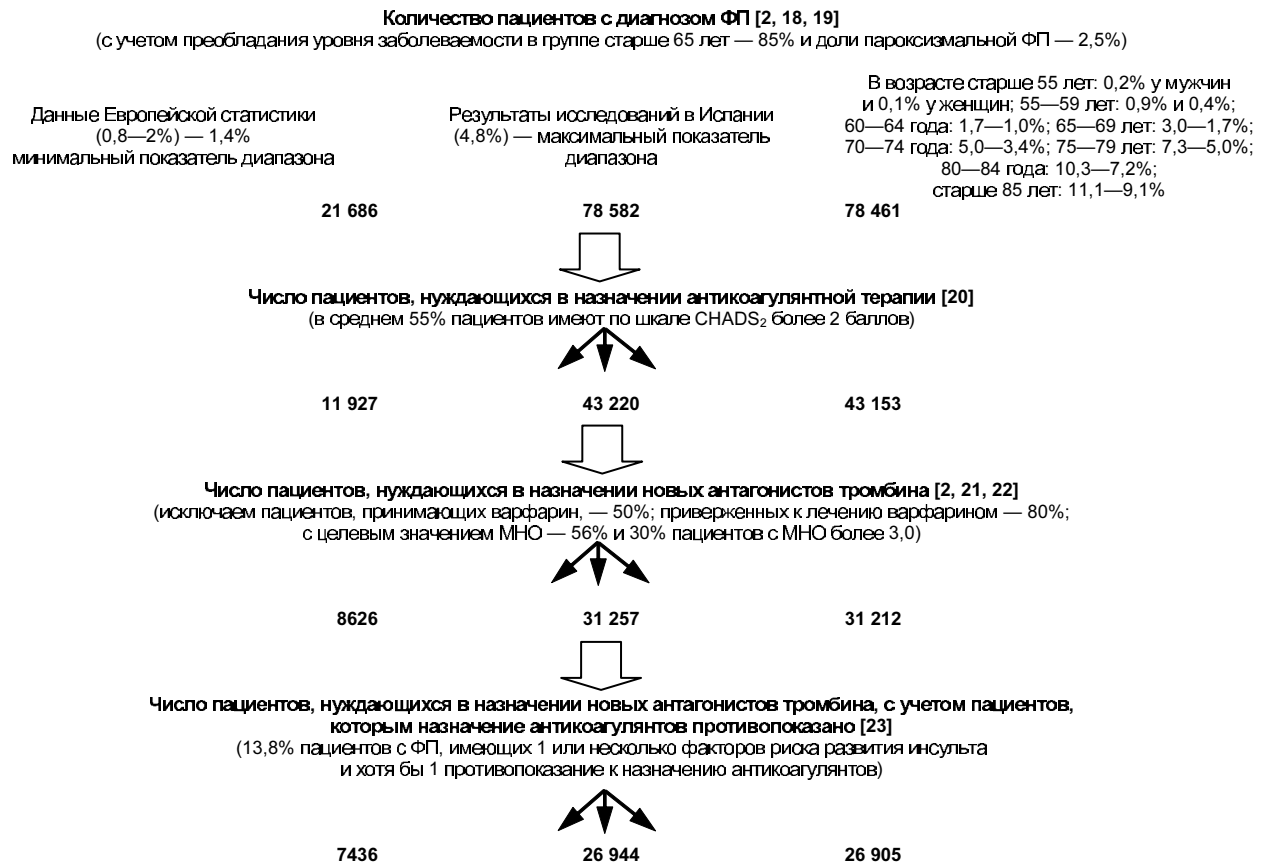


Рис. 2. Число пациентов, страдающих постоянной формой ФП и нуждающихся в назначении новых пероральных антикоагулянтов

объективизации сведений о реальной распространенности заболевания и оптимизации использования медицинских и экономических ресурсов.

Таким образом, полученные данные показали клиническое превосходство применения дабигатрана этексилата в дозе 150 мг по схеме у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в отношении профилактики ИИ при минимальной вероятности геморрагических осложнений по сравнению с наиболее часто применяемым в клинической практике пероральным антикоагулянтом — варфарином. Проведенный анализ демонстрирует фармакоэкономическую приемлемость использования дабигатрана этексилата в дозе 150 мг по схеме в условиях здравоохранения Республики Беларусь у больных с фибрилляцией предсердий, которым показано назначение пероральных антикоагулянтов, но применение варфарина по каким-то причинам невозможно (имеются противопоказания для назначения варфарина, не удается зафиксировать в терапевтиче-

ском диапазоне 2—3 значения МНО; отсутствует техническая возможность его мониторинга). В Республике Беларусь прогнозируемое количество пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в назначении новых пероральных антикоагулянтов, в частности дабигатрана этексилата, составляет 26 905 человек (от 7436 (1,4%) человек при минимальной распространенности заболевания в популяции до 26 944 (4,8%) — при максимальной). Актуальными для системы здравоохранения Республики Беларусь являются разработка и внедрение системы национального регистра пациентов с нарушениями ритма и проводимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., et al. // *Heart*.— 2001.— Vol. 86.— P. 516—521.
2. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A., et al. // *JAMA*.— 2001.— Vol. 285.— P. 2370—2375.
3. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A. J., et al. // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 2422—2434.
4. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. // *Europace*.— 2009.— Vol. 11.— P. 423—434.

5. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 1987.— Vol. 147.— P. 1561—1564.

6. Лечение и диагностика фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. // [Электронный ресурс] <http://www.scardio.ru>.— Дата доступа: 22.05.2013.

7. Heart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 146.— P. 857—867.

8. Дабигатрана этексилат (Dabigatran etexilate): инструкция, применение и формула // [Электронный ресурс] <http://www.rlsnet.ru>.— Дата доступа: 22.05.2013.

9. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al. // *JACC.*— 2012.— Vol. 59.— P. 1413—1425.

10. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 1139—1151.

11. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363.— P. 1875—1876.

12. Pink J. // *BMJ.*— 2011.— Vol. 343.— P. 6333.

13. Shah S., Gage B. // *Circulation.*— 2011.— Vol. 123.— P. 2562—2570.

14. Gage B. // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. 2287—2292.

15. Walraven C. // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288.— P. 2441—2448.

16. Freeman J. V., Zhu R. P., Owens D. K., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2011.— Vol. 154.— P. 1—11.

17. Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE) // http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html.— Дата доступа: 24.04.2013.

18. Jahangi A., Lee V. // *Circulation.*— 2007.— Vol. 115.— P. 3050—3056.

19. Miyasaka Y., Barnes M. E., Gersh B. J., et al. // *Circulation.*— 2006.— Vol. 114.— P. 119—125.

20. Van Walraven C., Hart R. G., Wells G. A., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2003.— Vol. 163.— P. 936.

21. Roskell N. S. // *Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 104.— P. 1106—1115.

22. Гиляров М. Ю. Тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий: факторы, влияющие на риск их развития и эффективность антитромботической терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2011.

23. Carroll K., Majeed A. // *Br. J. Gen. Pract.*— 2001.— Vol. 51.— P. 884—891.

Поступила 27.12.13.

PHARMACOECONOMIC RATIONALE FOR DABIGATRAN ETEXILATE USE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

I. N. Kozhanova, I. S. Romanova, M. M. Sachek,
L. N. Gavrilenko

Objective. Evaluation of the dabigatran etexilate use advisability for patients suffering from a permanent nonvalvular atrial fibrillation basing on the pharmacoeconomic analysis findings was the objective of the study.

Materials and methods. A Markov's model for patients with nonvalvular atrial fibrillation has been constructed the according to the national and international recommendations for new oral anticoagulants administration. The «cost/benefit», «cost/utility» coefficients and the cost incremental index have been calculated. An approximate target population of patients with atrial fibrillation needing new oral anticoagulants prescription considering the international epidemiological and national statistical data and clinical studies findings has been defined.

Results. Dabigatran etexilate has been determined to be clinically preferable as compared with warfarin and acetyl salicylic acid (ASA) administration as the results of the pharmacoeconomic analysis evidence. The total number of adverse events accounted to 6617 cases having been prescribed dabigatran etexilate being 40 cases less when after warfarin administration and 2004 cases less than after ASA administration per 10 thousand patients for the 10 year time horizon. Dabigatran etexilate addition administration allows retain 1095 QALY compared to the warfarin administration and 3337 QALY compared to the ASA administration. The number of survivors by the end of the analyzed period will be 81 and 330 larger when dabigatran etexilate is administered as compared to the warfarin and aspirin administration, respectively. The incremental utility ratios (ICURs) exceed the values calculated by the WHO methodology when the warfarin and dabigatran etexilate benefits are compared. When the dabigatran etexilate administration has been compared with the ASA administration the incremental utility ratios do not exceed the calculated threshold.

Conclusion. The dabigatran etexilate 300 mg p.d. administration has been established to be clinically advantageous and pharmacoeconomically acceptable for patients with nonvalvular atrial fibrillation oral anticoagulants administration indicated to and warfarin administration is not possible for some reasons. In Belarus, the potential number of patients with atrial fibrillation needing dabigatran etexilate prescription can amount to more than 20 thousand people.
Key words: new oral anticoagulants, dabigatran etexilate, pharmacoeconomics, randomized clinical trials, cost/effectiveness, cost/utility.

Адрес для корреспонденции:

Кожанова Ирина Николаевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110; сл. тел. (8-017) 207-37-40.

Е. О. САМОЙЛОВИЧ

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ НАДЗОРА ЗА КРАСНУХОЙ У БЕРЕМЕННЫХ И ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУШНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Обобщены результаты лабораторного обследования на краснуху беременных и детей первого года жизни за 10-летний период (2003—2012). Выявлено 17 случаев инфицирования вирусом краснухи беременных, из них 14 — в I триместре беременности, и 6 случаев внутриутробного инфицирования. Подавляющее большинство случаев инфицирования женщин во время беременности (15 из 17) и новорожденных детей (5 из 6) выявлены до 2007 г., когда в стране отмечалась высокая заболеваемость краснухой (25 случаев заболевания и более на 100 000 населения). Плановая иммунизация и проведенные в 2006 г. дополнительные мероприятия по иммунизации против краснухи, в рамках которых было привито более 1 млн человек, снизили риск рождения детей с врожденной краснушной инфекцией в 30 раз: с 9 на 100 000 в 2006 г. до менее чем 0,3 на 100 000 населения в 2007—2012 гг.

Ключевые слова: краснуха, беременные, новорожденные, врожденная краснушная инфекция.

Краснуха — вирусное инфекционное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем, протекающее, как правило, в легкой, иногда бессимптомной форме. Возбудителем краснухи является РНК-вирус — единственный представитель рода *Rubovirus* семейства *Togaviridae*. Медицинская и социальная значимость краснухи обусловлена, прежде всего, тератогенным действием вируса. Благодаря небольшим размерам вирус способен проникать через плаценту, что вызывает инфицирование плода и может привести к прерыванию беременности, смерти плода или к рождению детей с врожденной краснушной инфекцией (ВКИ) [1—3].

Новорожденные, инфицированные внутриутробно, могут иметь различные пороки развития, которые объединяют в понятие синдрома врожденной краснухи (СВК). С наибольшей вероятностью (60—90% случаев) подобные осложнения развиваются, если беременная инфицирована вирусом краснухи в первые 12 нед беременности [2].

Клиническими проявлениями СВК являются поражения глаз (катаракта, микрофтальм,

глаукома, пигментная ретинопатия, хориоретинит), нарушения слуха (нейросенсорная тугоухость), пороки сердца (открытый Баталов проток, периферический стеноз легочной артерии или дефекты межжелудочковой перегородки) и черепно-лицевые аномалии (микроцефалия). При СВК могут наблюдаться такие проявления врожденной патологии, как менингоэнцефалит, гепатоспленомегалия, гепатит, тромбоцитопения и повышенная проницаемость костной ткани длинных трубчатых костей (один из характерных рентгенологических признаков СВК). Одним из осложнений, характерных для СВК, является также интерстициальный пневмонит. У детей с СВК отмечается повышенный риск развития аутизма, сахарного диабета, тиреоидита [3].

Лабораторными критериями ВКИ являются наличие IgM-антител к вирусу краснухи в сыворотке крови новорожденного; наличие устойчивого уровня IgG-антител при их определении минимум дважды в возрасте от 6 до 12 мес жизни при отсутствии вакцинации против краснухи; обнаружение вируса краснухи (включая выявление вирусной нуклеиновой кислоты или выделение вируса) в клиническом образце [3, 4].

Понятие ВКИ более широкое, чем СВК. Не всегда при наличии ВКИ имеются клинические признаки СВК. Вероятность появления этих признаков зависит от того, в какие сроки беременности женщина перенесла краснуху. Инфицирование в I триместре беременности чаще всего приводит к спонтанным абортam или формированию пороков развития, между 11-й и 17-й неделями гестации — к единичным порокам развития, в частности к нейросенсорным нарушениям слуха, при инфицировании после 20 нед гестации дефекты развития отмечаются редко [3].

До введения в 1996 г. иммунизации трехкомпонентной вакциной корь-паротит-краснуха (КПК) краснуха в Республике Беларусь являлась неуправляемой инфекцией. Начиная с 1996 г. в стране проводится вакцинация детей 12-месячного возраста с использованием вакцины КПК, с 2000 г. — ревакцинация детей в возрасте 6 лет. Внедрение плановой иммунизации позволило снизить заболеваемость краснухой среди детей младшего возраста, однако у взрослых заболеваемость все еще оставалась высокой [5]. В 2001—2005 гг. в стране ежегодно регистрировали 4000—7000 больных краснухой. Если в допрививоч-

ный период 60—70% от всех зарегистрированных случаев краснухи приходились на детей до 7 лет и только 5—7% — на лиц старше 15 лет, то в 2004—2007 гг. уже 50—70% зарегистрированных случаев краснухи — на лиц старше 15 лет. По данным возрастного распределения заболеваемости краснухой в 2003—2005 гг., наиболее поражаемой возрастной группой населения были лица 1986—1994 гг. рождения (дети, рожденные в 1995 г. и позднее, к этому времени уже получили по крайней мере одну дозу вакцины КПК).

Дальнейшее снижение заболеваемости краснухой достигнуто благодаря проведенной в 2006 г. кампании дополнительной иммунизации, в рамках которой, по данным РЦГЭиОЗ, моновакциной против краснухи привиты 1 022 247 лиц обоего пола в возрасте 11—19 лет. Кроме того, в течение 2007 г. привиты 37 417 лиц женского пола 1985 г. рождения, в 2008 г. — 81 541 лицо женского пола 1982—1984 гг. рождения. Проведение плановой иммунизации детей вакциной КПК в сочетании с дополнительными мероприятиями по иммунизации против краснухи подростков и молодых взрослых с использованием моновалентной вакцины кардинальным образом отразилось на эпидемическом процессе данной инфекции [6, 7]. Начиная с 2007 г. на территории страны выявлялись лишь единичные больные краснухой (2007 г. — 7; 2008 г. — 2; 2009 — 2; 2010 — 0; 2011 — 20; 2012 — 10). В то же время в ряде стран Европейского региона уровень заболеваемости краснухой все еще остается высоким. В течение января—сентября 2013 г. в Европейском регионе ВОЗ было зарегистрировано 37 502 случая краснухи в 22 странах. Самый высокий уровень заболеваемости (965,9 на 1 млн населения) отмечался в Польше [8, 9].

До 2003 г. диагностика краснухи в Республике Беларусь осуществлялась на основании клинических данных. С 2003 г. проводилась лабораторная диагностика этой инфекции в Республиканской лаборатории по кори и краснухе (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии), с 2006 г. — в лабораториях региональных (областных и Минском городском) центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ЦГЭиОЗ). С 2006 г. в стране функционирует система надзора за СВК, целевыми группами которой являются беременные и дети первого

года жизни (утверждена приказом Минздрава Республики Беларусь № 2 от 04.01.2006 «О мерах по совершенствованию эпидемиологического надзора за краснушной инфекцией»). Все IgM-позитивные к краснухе сыворотки крови, выявленные у беременных в любом из регионов страны, направляются в республиканскую лабораторию для верификации результатов исследования. В республиканской лаборатории также проводится исследование материала (сыворотка крови, моча, носоглоточный соскоб) у детей в возрасте до 12 мес с подозрением на ВКИ или СВК, проживающих в любом регионе страны.

Настоящая работа посвящена обобщению данных по лабораторной диагностике краснухи у беременных и новорожденных в Республике Беларусь за 10-летний период.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лабораторного обследования на краснуху в Республиканской лаборатории по диагностике кори и краснухи за 2003—2012 гг. В анализируемый период времени в рамках осуществления надзора за краснухой и СВК лабораторному обследованию на краснуху подлежали беременные с клиническими признаками этой инфекции, без клинических признаков краснухи, но имевшие контакт с пациентами с экзантемой, у которых при плановом обследовании на наличие TORCH-инфекций были выявлены IgM-антитела к вирусу краснухи.

Обследованию на врожденную краснушную инфекцию подлежали дети в возрасте до 12 мес, рожденные от матерей, перенесших краснуху во время беременности, а также имеющие клинические проявления, позволяющие заподозрить СВК.

Всего в течение 2003—2012 гг. в Республиканской лаборатории по диагностике кори и краснухи были обследованы 281 беременная и 169 новорожденных.

IgM- и IgG-антитела к вирусу краснухи в сыворотке крови выявляли с использованием иммуноферментной тест-системы «Enzygnost Anti-Rubella-Virus/IgM» или «Enzygnost Anti-Rubella-Virus/IgG» («Dade Behring», Германия) соответственно. Вирусологическое обследование пациентов осуществляли путем исследования клинического материала (моча, носоглоточный соскоб) с помощью ОТ-ПЦР [10].

Результаты и обсуждение

Беременные. Проведенное в течение 10 лет обследование 281 беременной (из них у 53 имелись клинические признаки краснухи) позволило выявить 17 случаев инфицирования вирусом краснухи: 2004 г. — 2 случая; 2005 г. — 5; 2006 г. — 8; 2011 г. — 1; 2012 г. — 1 случай (таблица). У всех 17 женщин с подтвержденным инфицированием отмечались клинические признаки краснухи. В 14 случаях инфицирование произошло в первом триместре беременности. Учитывая чрезвычайно высокий риск развития у плода СВК при инфицировании в эти сроки беременности, специалистами было предложено прерывание беременности. В 3 случаях инфицирования во второй половине беременности она закончилась родоразрешением с рождением детей без признаков СВК.

Наряду с осмотром женщин с клиническими проявлениями заболевания большое внимание уделялось дополнительному лабораторному обследованию беременных, у которых при проверке на TORCH-инфекции были выявлены IgM-антитела к вирусу краснухи при отсутствии клинических признаков инфекции и при отсутствии эпидемиологических данных, указывающих на возможность инфицирования (посещение неблагополучных по краснухе стран, контакт с заболевшим). Следует отметить, что в каждой из областей страны ежегодно проводились несколько сотен таких исследований, а, как известно, ложнопозитивные IgM-антитела к краснухе во время беременности встречаются примерно в 1% случаев. Для дальнейшего обследования IgM-позитивных

беременных направляли в Республиканскую лабораторию по кори и краснухе.

Учитывая определенные сложности лабораторной диагностики краснухи в период беременности (выявление ложноположительных IgM-антител), проводимое обследование включало динамическое наблюдение за уровнем сыровоточных IgM- и IgG-антител к вирусу краснухи [4]. Известно, что при первичном инфицировании происходит формирование IgM-антител, выявление которых с 4-х по 28-е сутки от начала заболевания считается диагностически значимым. В дальнейшем происходит снижение уровня IgM-антител, при этом IgG-антитела, напротив, в первые дни заболевания отсутствуют или имеются в незначительном количестве, в дальнейшем их концентрация нарастает. В связи с этим параллельное исследование IgM- и IgG-антител было использовано для лабораторной верификации краснухи у IgM-позитивных беременных.

При динамическом наблюдении за беременными с выявленными IgM-антителами к краснухе, но без клинических признаков этой инфекции и без эпидемиологических данных, указывающих на возможность инфицирования, было установлено, что IgM-антитела сохранялись более 4 нед (зачастую на протяжении многих месяцев), при этом оптическая плотность последовательно собранных образцов при ИФА практически не отличалась, то есть снижение уровня антител не происходило. Изменение концентрации IgG-антител также не было зафиксировано ни у одной из этих женщин, а именно ни сероконверсия (появление антител во втором образце при их отсутствии в первом), ни

Результаты лабораторного обследования на краснуху беременных и новорожденных (2003—2012 гг.)

Год	Беременные		Дети первого года жизни	
	число обследованных	число выявленных случаев инфицирования	число обследованных	число выявленных случаев инфицирования
2003	5	0	0	0
2004	28	2	11	0
2005	76	5	18	0
2006	26	8	19	5
2007	31	0	31	0
2008	21	0	9	0
2009	19	0	46	0
2010	25	0	23	0
2011	23	1	4	0
2012	27	1	6	1
Всего...	281	17	167	6

значимое увеличение или снижение концентрации в течение 6—8 нед не наблюдались. Проведение длительного динамического наблюдения за этими женщинами являлось оправданным, поскольку только оно позволило исключить необоснованную постановку диагноза краснухи и последующее вмешательство в ход беременности (прерывание, применение инвазивных методов исследования для уточнения факта инфицирования плода и т. п.).

Следует отметить, что подавляющее большинство случаев инфицирования женщин во время беременности (15 из 17) выявлены до того, как в стране наряду с плановой иммунизацией детей в возрасте 12 мес и 6 лет была проведена кампания по дополнительной иммунизации против краснухи, в рамках которой было привито более 1 млн человек (2006 г.). Иммунизация кардинальным образом снизила заболеваемость, однако единичные случаи краснухи продолжают регистрировать практически ежегодно. В отдельные годы около половины выявленных случаев являлись завозными, после возникновения которых наблюдалось ограниченное местное распространение вируса. Так, в 2011 г. в Минске после вспышки краснухи, в которую были вовлечены 8 иностранных граждан (7 граждан Вьетнама и 1 гражданин Китая), временно проживающих в республике, единичные случаи инфекции ежемесячно регистрировали среди местных жителей. Одной из заболевших оказалась женщина, находящаяся в первом триместре беременности. Среди 10 человек, заболевших краснухой в 2012 г., была женщина на 38-й неделе беременности. Следовательно, несмотря на низкую заболеваемость краснухой в стране в последние годы, определенный (пусть и незначительный) риск инфицирования во время беременности все-таки существует.

Дети первого года жизни. В 2 случаях лабораторного обследования детей, рожденных от матерей с перенесенной лабораторно подтвержденной краснухой во второй половине беременности — в 2006 г. (20 нед) и в 2012 г. (38 нед) — были получены следующие результаты. В 1-м случае IgM-антитела к краснухе в сыворотке крови ребенка не были выявлены, во 2-м — у новорожденного обнаружены сывороточные IgM-антитела к краснухе и РНК этого вируса в носоглоточном мазке, что подтвердило наличие инфицирования. На основании кли-

нико-лабораторных данных у этого ребенка диагностирована ВКИ. Оба ребенка родились без каких-либо клинических признаков внутриутробного инфицирования. Известно, что инфицирование женщины во II триместре беременности является не столь опасным для плода, как в I, и приводит к инфицированию в 25—35% случаев с развитием врожденных нарушений у 16—18% из них [11]. При инфицировании в последующие сроки риск развития клинических последствий для плода еще более снижается.

При обследовании 165 детей первого года жизни с подозрением на СВК, когда у матери не была диагностирована краснуха во время беременности, в 5 случаях инфицирование плода вирусом краснухи подтверждено лабораторно (2006). У всех 5 детей с внутриутробным инфицированием выявлены IgM-антитела к краснухе, у 3 из них в клиническом материале обнаружена РНК вируса краснухи. У 3 из 5 детей имелись типичные для СВК клинические проявления: врожденный порок сердца, катаракта. Кроме того, у детей отмечались другие характерные для СВК признаки в различных сочетаниях: запаздывание в развитии, ослабление слуха, энцефалопатия, внутриутробная пневмония, врожденный гепатит и тромбоцитопения. Следует отметить, что в 4 из 5 случаев у матерей IgM-позитивных младенцев ретроспективно установлены эпизоды острых экзантемных заболеваний на ранних стадиях беременности, однако лабораторное обследование женщин проведено не было.

Таким образом, за 10-летний период (2003—2012 гг.) в Республике Беларусь было лабораторно подтверждено 17 случаев инфицирования вирусом краснухи женщин во время беременности, из них 14 — в I триместре, что потребовало прерывания беременности. В 3 случаях, когда инфицирование произошло на поздних сроках, беременности закончились рождением детей без клинических признаков СВК. При лабораторном обследовании 2 из них у одного не были выявлены лабораторные признаки инфицирования вирусом краснухи, у другого — обнаружены IgM-антитела к краснухе в сыворотке крови и РНК вируса в носоглоточном мазке, то есть подтверждено наличие ВКИ.

Результаты проведенного анализа показали, что частота выявления беременных, инфицированных вирусом краснухи, и частота рождения детей с СВК зависели от эпидемической

ситуации по этой инфекции и уровня организации системы надзора за СВК. Так, 2006 г. стал единственным годом, когда в Беларуси еще сохранялся достаточно высокий уровень заболеваемости краснухой (24,39 на 100 000 населения) и уже функционировала система надзора за СВК [12]. В течение этого года было выявлено 8 случаев инфицирования женщин во время беременности, из них 6 — в I триместре. Учитывая высокий риск инфицирования плода (60—90%) [2] при заболевании женщины краснухой в ранние сроки беременности, можно предположить, что лабораторное обследование позволило предотвратить рождение 4—5 детей с СВК. Кроме того, 5 родившихся детей с СВК были выявлены при осуществлении эпидемиологического надзора. Таким образом, по расчетным данным, в 2006 г. риск рождения детей с СВК в республике составил не менее 9 на 100 000 новорожденных, что согласуется с данными по частоте встречаемости СВК в других странах, осуществляющих надзор за этим синдромом (Италия — 6 на 100 000 детей, родившихся живыми в 2001 г., Греция — 4 на 100 000 в 1999 г.) [13]. По данным, полученным в странах, где не проводится иммунизация против краснухи, в период эпидемического подъема заболеваемости частота случаев СВК составляла от 0,4 до 4,3 на 1000 детей, родившихся живыми [14]. Несомненно, проводимая в Беларуси в течение 10 лет (с 1996 г.) иммунизация детского населения существенно снизила заболеваемость краснухой у детей, однако в 2006 г. риск инфицирования вирусом краснухи во время беременности все еще оставался достаточно высоким. И только проведенные мероприятия по дополнительной иммунизации более 1 млн подростков и взрослых позволили существенно снизить риск инфицирования женщин во время беременности. В течение 2007—2012 гг. одна беременность была прервана по причине инфицирования вирусом краснухи в I триместре (2011) и у одного новорожденного была лабораторно подтверждена ВКИ (2012). Таким образом, риск рождения детей с ВКИ в этот период составил менее 0,3 на 100 000 новорожденных и был в 30 раз ниже, чем в 2006 г. Сравнение полученных в 2007—2012 гг. в Республике Беларусь данных с имеющимися в литературе по частоте случаев СВК в других

странах в довакцинальный период (0,4—4,3 на 1000 детей, родившихся живыми [14]) показывает, что вакцинация (плановая и дополнительные мероприятия по иммунизации) позволила снизить риск внутриутробного инфицирования вирусом краснухи как минимум в 1300 раз.

Анализ полученных данных также свидетельствует о нецелесообразности проведения обследования на краснуху во время беременности женщин без клинических признаков либо без эпидемиологических данных, указывающих на возможность инфицирования. Ни в одном случае у клинически здоровых женщин, у которых IgM-антитела к краснухе были выявлены при плановом обследовании, инфицирование вирусом краснухи подтверждено не было. Наличие ложнопозитивных IgM-антител у беременных отмечается в 1% случаев, и плановое обследование здоровых неинфицированных беременных ежегодно выявляет женщин с ложнопозитивными IgM-антителами. Результат исследования подвергает женщину неоправданному стрессу. Необходимость проведения в дальнейшем многократного динамического обследования беременных, показывающего, что в данном случае выявление IgM-антител к краснухе не свидетельствует об инфицировании ею, является достаточно затратным. Таким образом, ни с эпидемиологической, ни с экономической точки зрения плановое обследование на наличие IgM-антител к краснухе у здоровых беременных, не имевших контакт с инфицированными вирусом краснухи лицами, нецелесообразно. В то же время особое внимание должно быть обращено на необходимость верификации диагноза у беременных с остро возникшей экзантемой и на важность лабораторной дифференциальной диагностики краснухи и других инфекций, в первую очередь инфекции, вызванной парвовирусом В19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dontigny L., Arsenault M. Y., Martel M. J., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*— 2008.— № 2.— P. 152—168.
2. Banatvala J. E., Brown D.W.G. // *Lancet.*— 2004.— Vol. 363.— P. 1127—1137.
3. WHO Regional Office for Europe. *Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region.*— Copenhagen, 2010.
4. WHO. *Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection.*— Geneva, 2006.

5. Самойлович Е. О., Ермолович М. А., Свирчевская Е. Ю. и др. // *Здравоохранение*.— 2005.— № 12.— С. 53—55.
6. Семейко Г. В., Самойлович Е. О., Ермолович М. А. и др. // *Здравоохранение*.— 2008.— № 12.— Р. 20—23.
7. Самойлович Е. О., Ермолович М. А., Семейко Г. В. и др. // *Журн. микробиол.*— 2012.— № 1.— С. 21—30.
8. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region.— 2013.— № 4.
9. Paradowska-Stankiewicz I., Czarkowski M. P., Derrough T., Stefanoff P. // *Eurosurveillance*.— 2013.— Vol. 18, Is. 21.
10. Hubschen J. M., Yermalovich M., Semeiko G., et al. // *J. Gen. Virol.*— 2007.— Vol. 88.— P. 1960—1966.
11. Чешик С. Г. // *Мед. вирусология / Под ред. Д. К. Львова*.— М., 2008.— С. 440—449.
12. Самойлович Е. О., Семейко Г. В., Ермолович М. А., Свирчевская Е. Ю. // *Журн. микробиол.*— 2010.— № 1.— С. 55—60.
13. Pandolfi E., Chiaradia G., Moncada M., et al. // *Eurosurveillance*.— 2009.— Vol. 11.— P. 1—5.
14. Robertson S. E., Featherstone D. A., Gacic-Dobo M., et al. // *Rev. Panam. Salud. Publica*.— 2003.— Vol. 14.— P. 306—315.

Поступила 08.01.14.

LONGSTANDING EXPERIENCE OF SURVEILLANCE FOR RUBELLA IN PREGNANT WOMEN AND FOR CONGENITAL RUBELLA INFECTION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E. O. Samoilovich

The results of a laboratory examination for rubella in pregnant women and in infants covering 10-year period (2003—2012) were summarized. Seventeen cases of pregnant women rubella virus infecting including fourteen cases at pregnancy trimester I and six cases of intrauterine infecting were found. Most cases of pregnant women (15/17) and of newborns (5/6) infecting had been revealed before 2007 when a high rubella occurrence (25 cases and more per 100,000) was registered. The planned immunization and extra immunization actions undertaken against rubella in 2006 when over 1 million persons had been vaccinated reduced the risk of giving birth to babies with congenital rubella in the Republic of Belarus thirty times: from 9 cases per 100,000 in 2006 to less than 0.3 cases per 100,000 in 2007—2012.

Key words: rubella, pregnant women, newborns, congenital rubella infection.

Адрес для корреспонденции:

Самойлович Елена Олеговна.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 263-85-65.

ХРОНИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Гипертонические кризы: как повлиять на проблему / Н. П. Митьковская [и др.] // *Кардиология в Беларуси*.— 2013.— № 3.— С. 115—128.— Библиогр.: 50 назв.

Гороховский Г. И. Важнейшие органы-мишени гипертонической болезни / Г. И. Гороховский, Е. Г. Кадач.— М.: Миклош, 2010.— 640 с. (Шифр 578305)

Гусев Е. И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова.— М.: МЕДпресс-информ, 2013.— 160 с. (Шифр 589831)

Дадашева М. Н. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике / М. Н. Дадашева // *ARS medica. Искусство медицины*.— 2010.— № 7.— С. 33—39.— Библиогр.: 20 назв.

Дисфункция эндотелия и состояние структурно-функциональных уровней сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии / Л. А. Белова [и др.] // *Неврол. вестн. им. Бехтерева*.— 2012.— Т. 44, № 1.— С. 3—9.

Долгова И. Н. Дисциркуляторная (гипотоническая) энцефалопатия у пациентов молодого возраста / И. Н. Долгова, А. И. Стародубцева // *Клинич. неврология*.— 2011.— № 3.— С. 31—32.

Долгова И. Н. О влиянии артериальной гипертензии на развитие дисциркуляторной энцефалопатии / И. Н. Долгова, А. И. Стародубцев // *Неврол. вестн. им. Бехтерева*.— 2010.— Т. 42, № 3.— С. 51—54.

Долгова И. Н. Хроническая цереброваскулярная патология, обусловленная артериальной гипо- и гипертензией в молодом возрасте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / И. Н. Долгова; Ставроп. гос. мед. акад.— Пятигорск, 2012.— 43 с. (Шифр 65854а)

Домашенко М. А. Вазоактивная терапия хронических форм цереброваскулярных заболеваний / М. А. Домашенко, М. М. Танащян // *Атмосфера. Нервные болезни*.— 2012.— № 2.— С. 35—38.— Библиогр.: 16 назв.

Кадыков А. С. Сосудистые заболевания головного мозга: Справочник / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова.— М.: Миклош, 2010.— 192 с. (Шифр 579542)

Кадыков А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная дистония / А. С. Кадыков.— М.: Гэотар-Медиа, 2013.— 231 с. (Шифр 593159)



И. В. МАЕВ, Ю. А. КУЧЕРЯВЫЙ,
А. Н. КАЗЮЛИН, А. А. САМСОНОВ

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ

Представлены практические рекомендации, основанные на положениях ряда зарубежных национальных рекомендаций по диагностике хронического панкреатита (ХП). База данных I класса (уровня) доказательности для диагностики практически отсутствует. Несмотря на недостаточную научную обоснованность, в обзоре этих международных рекомендаций собраны воедино основные имеющиеся данные в контексте текущих мировых стандартов диагностики ХП.

Ключевые слова: панкреатит хронический, рентгенография, ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, диагностические методы визуализации, стеаторея.

В различных странах опубликовано множество рекомендаций по диагностике хронического панкреатита (ХП). Тем не менее до настоящего времени не разработано единое систематизированное руководство. Цель данного обзора состоит в анализе большого числа научных исследований в этой области, при этом основное внимание уделено имеющимся практическим руководствам различных панкреатологических ассоциаций всего мира. Сформулированные в ходе анализа выводы и положения на основе строгого методологического подхода могут быть полезны для гастроэнтерологов и врачей общей практики. Благодаря использованию методов визуализации и разработок молекулярной биологии описаны специфические формы ХП, то есть аутоиммунный панкреатит (АИП) [1, 2], парадуоденальный панкреатит [3] и наследственный панкреатит, обусловленный генными мутациями [4]. Однако в настоящее время отсутствуют международные соглашения об их определении и/или лечении, что позволило нам не включать эти относительно редкие формы ХП в данный обзор, отчасти

в связи с наличием специальных публикаций на эту тему [2, 4—6].

Диагностика. Несмотря на то что морфологическое исследование остается золотым стандартом, относительно которого оцениваются все методы диагностики, с клинической точки зрения оно непрактично. В настоящее время диагностика базируется на сочетании клинических и морфологических признаков, которые характеризуют общий конечный патологический путь многих нарушений в поджелудочной железе (ПЖ).

Клинические проявления. Типичные клинические проявления ХП — боль в животе и недостаточность функции ПЖ. Однако у отдельных пациентов в клинической картине могут доминировать признаки осложнений ХП [7, 8].

Боль в животе. На боль жалуются 80—90% пациентов с ХП, тогда как у оставшихся 10—20% отмечается «безболевого панкреатит» [3, 9, 10]. Именно у этих пациентов в клинической картине могут доминировать признаки недостаточности внешнесекреторной или эндокринной функции ПЖ. Обычно боль локализуется в эпигастриальной области с частой иррадиацией в спину, часто усиливаясь после приема пищи и уменьшаясь в положении сидя вертикально или при наклоне вперед [3]. Боль может быть весьма продолжительной или характеризоваться отдельными сильными болевыми приступами. В связи с этим выделяют 2 типа панкреатической боли [3, 9, 10]:

— тип А: непродолжительные приступы боли с длительностью менее 10 дней на фоне длительных безболевого периодов: более частые при идиопатическом сенильном ХП или ХП с поздним началом;

— тип В: боли носят продолжительный или постоянный характер (более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1—2 мес, чаще при алкогольном ХП и идиопатическом ювенильном ХП или ХП с ранним началом).

До сих пор остается неясным, стихает ли боль спонтанно на поздних стадиях неосложненного ХП [11, 12].

В настоящее время отсутствуют специфические валидированные методы оценки боли при ХП [7]. В ходе клинических испытаний ши-

роко используются числовая шкала градации боли, по которой варьируют от «отсутствие боли» до «наиболее выраженная боль», и визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [12]. Шкала определения интенсивности боли, разработанная специально для ХП, опубликована в 1995 г. [13]. Она основана на 4 критериях, определяющих частоту появления боли, ее интенсивность (по ВАШ), необходимость применения анальгетиков и нетрудоспособность, обусловленную заболеванием; оценка составляет от 0 до 100 баллов, более высокие оценки соответствуют более выраженной боли. Данная шкала успешно применялась в недавнем проспективном контролируемом исследовании, посвященном лечению ХП [14].

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ. Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [15]. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров служат стеаторея и метеоризм. Может также встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и витамина В₁₂, но клинически гиповитаминозы проявляются редко [16].

Недостаточность эндокринной функции ПЖ. Сахарный диабет (СД) обычно развивается на поздних стадиях заболевания. Семейный анамнез СД 1-го или 2-го типа, ранний кальциноз ПЖ и дистальная резекция ПЖ повышают риск развития СД [17]. Большинство пациентов с СД на фоне ХП нуждаются в инсулинотерапии. Вследствие потери продуцирующих глюкагон α -клеток у этих пациентов велик риск развития спонтанной и лекарственной гипогликемии.

Осложнения. У пациентов с ХП могут возникать такие осложнения, как непроходимость двенадцатиперстной кишки (ДПК), стеноз общего желчного протока, псевдокисты ПЖ, ложные аневризмы, тромбоз селезеночной вены, панкреатический асцит, плевральный выпот и рак ПЖ [7, 8].

Таким образом, необъяснимая боль в животе, анамнез, указывающий на синдром недостаточности пищеварения, СД, проявляющийся на терминальной стадии, и длительность заболевания должны указывать на диагноз ХП.

Специальные исследования. ХП может существовать как в терминальной стадии с выраженными изменениями протоков и паренхимы, так и в легкой форме, при которой требу-

ется комбинация сложных методов визуализации и функциональных исследований для установления диагноза. Диагноз может быть установлен только на основании морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев. По результатам только функциональных проб ПЖ (ФППЖ) невозможно дифференцировать ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП.

Методы визуализации. Несмотря на наличие разнообразных методов визуализации, ранняя диагностика ХП остается сложной задачей. Выбор методов визуализации должен быть основан на доступности технологий, наличии соответствующих навыков, инвазивности метода исследования.

Рентгенография брюшной полости. При обзорной рентгенографии кальцификация ПЖ выявляется только у 30% пациентов с ХП [8]. Стандартная рентгенография способна визуализировать конкременты в ПЖ только больших размеров и определенно не позволяет точно определять их топографию [7]. Кальцификация ПЖ чаще всего встречается при алкогольном ХП, наследственном и редко при идиопатическом панкреатите [8].

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ). Метод имеет недостаточную чувствительность и специфичность и ограниченно применим при диагностике ХП. Основное предназначение УЗИ заключается в исключении других причин боли в животе [8]. Трансабдоминальное УЗИ дает возможность подтвердить диагноз прогрессирующего ХП (при наблюдении в динамике), а также выявить истончение паренхимы ПЖ (склероз), неравномерность контуров органа, дилатацию главного панкреатического протока (ГПП) и боковых ветвей и внутрипротоковые кальциевые конкременты [18]. При выполнении трансабдоминального УЗИ нельзя выявить ХП на ранних стадиях, поскольку не определяются изменения паренхимы и протоков, характерные для ранней фазы ХП [18—22]. Трансабдоминальное УЗИ позволяет диагностировать конкременты в ПЖ, особенно диаметром более 5 мм, и их локализацию в головке ПЖ. Однако применение трансабдоминального УЗИ ограничено телосложением пациента и наличием метеоризма. Кроме того, получаемое изображение при данной методике имеет более низкое пространственное и контрастное разрешение. Таким

образом, отрицательный результат УЗИ не исключает наличия конкрементов [23, 24].

Компьютерная томография (КТ). Чувствительность метода составляет 75—90%, специфичность — 85% [25]. В настоящее время КТ является методом скринингового обследования больных для диагностики ХП. Прошлые десятилетия знаменовались значительными достижениями в технологии КТ; в настоящее время должна использоваться мультиспиральная КТ (МСКТ).

Данными КТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, дилатация ГПП, наличие конкрементов в протоках, интра- или перипанкреатические кисты, тромбоз селезеночной вены. Иногда определяется локальное или диффузное расширение ПЖ. Образование пониженной плотности в головке ПЖ может быть принято за рак, лимфому или очаговую форму АИП. К другим признакам, указывающим на ХП, относятся неоднородность структуры ПЖ и наличие образований. Снижение интенсивности характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие.

КТ без внутривенного контрастирования является методом выбора для диагностики конкрементов ПЖ, обычно имеющих на поздних стадиях ХП [23, 24, 26]. Кроме того, благодаря этому методу можно определить локализацию конкрементов в просвете ГПП и/или боковых ветвей, в головке/теле/хвосте ПЖ или диффузном распространении. Количество и размер конкрементов ПЖ определяются при исследовании без внутривенного контрастирования. Внутривенное контрастирование позволяет установить, расположены ли они в ГПП и/или в боковых ветвях. Определение локализации внутрипротоковых конкрементов важно для эндоскопической терапии [7].

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). Метод все чаще используется для диагностики ХП. Показательными для ХП являются комбинация 4 паренхиматозных и 5 протоковых критериев [27—29]:

— паренхиматозные критерии: гиперэхогенные фокусы, гиперэхогенные цепочки, гипоехогенные дольки, кисты;

— протоковые критерии: дилатация ГПП, дилатация боковых ответвлений, неравномерность ГПП, гиперэхогенность стенок ГПП, наличие конкрементов.

Однако сравнение данных опубликованных исследований представляло собой сложную задачу вследствие вариации пороговых величин и критериев диагностики ХП [27—29]. Интерпретация и в дальнейшем осложнялась отсутствием истинного золотого стандарта, вариабельностью результатов у разных исследователей и отсутствием стандартной терминологии. В целом информативность ЭУС сопоставима с таковой КТ в определении локализации и топографии конкрементов ПЖ даже очень мелких размеров (менее 3 мм) [22]. После проведения конференции по соглашению о критериях ЭУС для диагностики ХП были опубликованы так называемые критерии Rosemont [30] для верификации определенного ХП, положительного ХП, неопределенного ХП и нормы.

Несмотря на то что данные критерии еще не валидированы, их появление, вероятно, повысит главным образом специфичность определения ХП [30] (табл. 1, 2).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХГ). Признаками ХП по данным МРТ являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении МРПХГ можно определить с высокой точностью такие заполненные жидкостью структуры, как ГПП и псевдокисты. Поскольку боковые ответвления визуализируются только в 10—25% случаев [31, 32], данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение у пациентов с ХП на ранних стадиях. Контрастная МРТ с использованием хелатов гадолиния по сочетанию с МРПХГ менее пригодна для диагностики конкрементов ПЖ, поскольку они непосредственно не визуализируются, а проявляются только как дефекты наполнения в системе протоков ПЖ. Конкременты, полностью не окруженные жидкостью, могут быть пропущены, особенно при размере менее 3 мм [33]. В настоящее время МРПХГ без стимуляции не обладает такой же чувствительностью и специфичностью, как эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), и по этой причине не играет главной роли в оценке состояния ГПП [7, 8]. МРПХГ с использованием секретина, напротив, имеет очень высокую чувствительность [32] и может быть ценной у небольшой группы пациентов, у которых при выполнении указанных выше

Таблица 1

Критерии Rosemont: основанные на соглашении паренхиматозные признаки ХП [30]

Определение	Описание	Главный критерий	Дополнительный критерий	Ранг	Гистологическая ассоциация
Гиперэхогенные фокусы с тенью	Эхогенные структуры ≥ 2 мм в длину и ширину с тенью	А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером ≥ 5 мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипозоногенным центром	А		2	Неизвестно
С ячеистостью	Наличие ≥ 3 смежных долек	В			
Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные фокусы без тени	Эхогенные структуры, фокусы длиной и шириной 2 мм без тени		Да	3	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закругленной/эллиптической структуры, с или без перемычек		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные линии длиной ≥ 3 мм, по крайней мере в 2 различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Неизвестно

Таблица 2

Критерии Rosemont: основанные на соглашении протоковые признаки ХП [30]

Определение	Описание	Главный критерий	Дополнительный критерий	Ранг	Гистологическая ассоциация
Конкременты ГПП	Эхогенные структуры(а) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура ГПП	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Неизвестно
Дилатация боковых протоков	≥ 3 цилиндрической формы анэхогенных структур, каждая шириной ≥ 1 мм, идущих от ГПП		Да	3	Эктазия боковых протоков
Дилатация ГПП	$\geq 3,5$ мм в теле или $> 1,5$ мм в хвосте		Да	4	Дилатация ГПП
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные, различные структуры $> 50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

исследований невозможно было подтвердить предполагаемый диагноз ХП. При этом секретин труднодоступен для практического применения во многих странах, включая Россию. Выполнение контрастной МРТ с использованием хелатов гадолиния в сочетании с динамической МРПХГ во время введения секретина в последние годы рекомендуется у пациентов с ХП [34—36]. На ранних стадиях ХП динамическая МРПХГ во время введения секретина проводится для подтверждения клинического подозрения; для идентификации причин рецидивирующего ХП, выявления начальных морфологических изменений системы протоков и специфично боковых ветвей ПЖ [35]. При ХП на поздних

стадиях во время введения секретина динамическая МРПХГ проводится для идентификации гидродинамически значимых стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ. Однако анализ стоимости и эффективности метода еще не завершен [34—37].

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, сравнительный анализ методик визуализации на разных стадиях ХП. ЭРПХГ все еще остается ценным методом для диагностики ХП на ранних стадиях, поскольку точно визуализирует изменения протоков согласно Кембриджским критериям [38]. Она может быть наиболее ценной при отсутствии ЭУС или при сомнительных результатах МРПХГ. В целом МРТ

в сочетании с МРПХГ до и после назначения секретина и ЭУС являются предпочтительными относительно ЭРПХГ методами визуализации для диагностики изменения паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП [7, 8].

Контрастная МРТ с использованием хелатов гадолиния в сочетании с МРПХГ в настоящее время полностью заменила диагностическую ЭРПХГ, будучи неинвазивной методикой, позволяющей одновременно оценить изменения протоков и паренхимы, типичные для ХП, особенно на ранних стадиях [34].

МРПХГ имеет более низкое трехмерное разрешение по сравнению с ЭРПХГ, однако использование секретина во время МРПХГ позволяет преодолеть это ограничение. Кроме того, благодаря МРПХГ можно получить динамическое изображение во время внутривенного введения секретина для неинвазивного получения информации о морфологических и функциональных свойствах ПЖ [37, 39, 40].

Недавно некоторые авторы предложили использовать диффузно-взвешенные методы визуализации, динамическую с хелатами гадолиния контрастную МРТ и МРПХГ, выполняемую после внутривенной инъекции секретина: определение кажущегося коэффициента диффузии на диффузно-взвешенных изображениях до и после применения секретина позволяет упростить диагностику ХП на ранних стадиях [37, 41, 42].

Продемонстрирована возможность диагностики ХП на ранних стадиях путем оценки морфологических и структурных изменений паренхимы ПЖ при ЭУС. Значение морфологических изменений паренхимы ПЖ у пациентов без клинических проявлений с нормальными лабораторными показателями функции ПЖ до сих пор не установлено [43—45].

В случае если речь идет о диагностике ХП на поздних стадиях, то трансабдоминальное УЗИ, КТ и МРТ вполне пригодны для этого, что объясняется выраженными структурными изменениями паренхимы ПЖ и протоков. Выбор метода должен быть основан на доступности и стоимости. При ХП на поздних стадиях ЭУС вследствие ее инвазивности также может использоваться, но только с целью детального описания состояния тканей и разработки плана лечения [7]. Ввиду клинических потребностей и доступности наиболее вероятно применение контрастной МСКТ — методики, позволяющей выявить большинство морфологиче-

ских признаков, типичных для ХП на поздних стадиях и его осложнений [19, 22, 44, 46].

В большинстве работ предлагается сочетание различных методов визуализации для получения более точных ответов на клинические вопросы (например, УЗИ, МСКТ с внутривенным контрастированием и МРПХГ).

Наиболее точными методами визуализации при верификации пороков развития ПЖ (нередко являющихся фактором риска развития ХП) являются именно МРПХГ и ЭУС [7]. Исследования хорошего качества с изучением пороков развития протоков ПЖ при ХП пока отсутствуют. Пороки протоковой системы ПЖ при ХП могут выявляться главным образом при МРПХГ с введением секретина или без него; несколько исследований выполнены с использованием ЭУС [19, 47]. Предполагается, что МРПХГ является методом выбора для диагностики пороков развития ПЖ у пациентов с ХП ввиду ее малой инвазивности. Использование секретина и динамическая МРПХГ повышают диагностическую эффективность методики [48]. Контрастная МРТ с хелатами гадолиния в комбинации с МРПХГ в настоящее время заменила диагностическую ЭРПХГ вследствие своей неинвазивности и высокой способности визуализировать пороки развития протоков [7].

У пациента с обострением ХП методом выбора является МСКТ с внутривенным контрастированием [7], позволяющая подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения заболевания тем же путем, что и при остром панкреатите [22, 33, 49]. Контрастная МРТ с использованием хелатов гадолиния в сочетании с МРПХГ полезна для оценки некоторых осложнений ХП и обострения заболевания вследствие своей высокой контрастности. МРТ/МРПХГ позволяют выявить разрушение ГПП, оценить условия для дренирования жидкости в перипанкреатическом пространстве, определить наличие метгемоглобина и выявить торакоабдоминальные свищи вследствие своей более высокой контрастности. В частности, МРПХГ легко выявляет нарушение целостности ГПП с или без свищей ПЖ. Т2-взвешенные МРТ-изображения идентифицируют плотный детрит, сгустки крови и метгемоглобин в скоплениях жидкости в области ПЖ. Вся эта информация полезна для разработки плана лечения [48]. ЭУС может также быть информативной для оценки выполнимости эндо-

скопического дренирования жидкости около ПЖ или подострых псевдокист у отдельных пациентов [7].

ФППЖ. Данные методы имеют ограниченное применение для диагностики ХП вследствие своей низкой доступности, плохой переносимости пациентами и неопределенными результатами валидации проводимых исследований. Кроме того, по их данным невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП. ФППЖ значимы для диагностики недостаточности функции ПЖ, для оценки состояния пациентов с ХП и создания основы для рациональной терапии. Таким образом, ФППЖ могут использоваться для диагностики ХП в случае, если метод визуализации не является определяющим [7].

Прямые пробы включают стимуляцию ПЖ приемом пищи или при применении гормональных стимуляторов секреции с последующим сбором и анализом секрета ДПК. При выполнении секретиновой пробы определяют способность протоковых клеток продуцировать бикарбонаты, а при пробе с холецистокинином — способность ацинарных клеток секретировать пищеварительные ферменты. Секретин-холецистокининовая проба позволяет одновременно оценить секреторную способность протоковых и ацинарных клеток. При исследовании по Лунду техника введения дуоденального зонда и взятия образца после пробного завтрака слишком сложна и не может в достаточной мере быть воспроизводима, чтобы применяться в клинической практике [8].

Непрямые пробы служат для определения последствий недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ, они более доступны, чем прямые пробы. Однако эти методы имеют меньшую чувствительность и главным образом используются для исследования внешнесекреторной недостаточности ПЖ на поздних стадиях.

Метод количественного определения содержания жира в кале чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях [50]. Он проводится на фоне диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 ч. Определение коэффициента всасывания жиров служит золотым стандартом для диагностики стеатореи; он пригоден только для клинических испытаний [51]. Определение кислотного стеатокрита — более при-

влекательная альтернатива этому затруднительному исследованию, поскольку не только выигрывает относительно чувствительности и специфичности, но и является низкочастотным [52]. Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, дурно пахнущий стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ без количественного определения жира [7].

Химотрипсин и эластаза-I сохраняют относительную стабильность при прохождении по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). Их определение легко выполнимо и относительно недорого, но для этих проб характерны низкая чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и низкая специфичность при определенной патологии ЖКТ, не связанной с ПЖ [53, 54].

Панкреатолауриловая проба заключается в приеме внутрь флюоресцеина дилаурата и определении содержания флюоресцеина в сыворотке крови или порции мочи, собранной в течение 24 ч. Как и при других непрямых пробах, определенная патология ЖКТ, не связанная с ПЖ, может снизить специфичность исследования.

Дыхательные пробы заключаются в пероральном приеме различных субстратов, в первую очередь ^{13}C -меченных триглицеридов, которые гидролизуются в просвете тонкой кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Количество выдыхаемого $^{13}\text{CO}_2$ определяют путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых пробах, этот анализ имеет низкую чувствительность и специфичность.

Диагностика эндокринной недостаточности ПЖ. При длительном течении ХП существует высокий риск развития СД; по этой причине рекомендуется периодическое измерение уровня глюкозы в крови натощак [7]. Несмотря на то что существует несколько методов оценки резерва инсулина у пациентов с вторичным СД на фоне патологии ПЖ (пероральный тест на толерантность к глюкозе, определение в сыворотке/моче содержания инсулина или определение С-пептида, максимальная стимуляция β -клеток глюкагоном, аргинином или толбутамидом), их результаты не влияют на принятие решения о необходимости заместительной терапии [55]. Данный факт объясняется результатами специально спланированного сравнитель-

ного исследования, показавшего зависимость результатов эндокринных функциональных проб (содержание в сыворотке С-пептида, а не инсулина, и глюкагона после стимуляции аргинином) от тяжести панкреатита [56] с возможностью улучшения эндокринной функции после стихания проявлений на фоне эффективного лечения ХП.

Заключение. ХП является более распространенным, чем ранее предполагалось, воспалительным заболеванием ПЖ, характеризующимся непрерывно персистирующим и прогрессирующим течением, для диагностики которого имеют значение подробный сбор анамнеза и применение методик визуализации. Диагноз ХП может быть установлен только на основании морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев; однако несмотря на наличие многих методов визуализации, диагностика ХП на ранних стадиях остается сложной задачей.

Обзорная рентгенография брюшной полости и трансабдоминальное УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для скринингового обследования больных в целях выявления ХП. МСКТ, а также МРПХГ и все чаще ЭУС становятся методами выбора для проведения скринингового обследования. Все еще играет определенную роль ЭРПХГ. Одно или все эти исследования могут понадобиться для верификации диагноза. По данным ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП, данное исследование ограничено применимо для диагностики ХП. В целях выявления легкой или умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ могут использоваться инвазивные пробы с максимальной стимуляцией секреции ПЖ гормональными средствами. Подобные ФППЖ имеют высокую чувствительность и низкую специфичность, то есть не являются диагностическими. Беззондовые методы исследования функции ПЖ позволяют выявлять только тяжелую внешнесекреторную недостаточность. В отдельных случаях при подозрении на клинику и наличии минимальных морфологических изменений ПЖ в диагностике могут помочь прямые ФППЖ. Беззондовые методы исследования (определение эластазы, химотрипсина в кале) могут использоваться для динамического наблюдения за отдельными пациентами при выявлении прогрессирующего ухудшения функции ПЖ. Метод определения

эластазы-1 в кале не требует специального сбора его или особенной диеты, имеет высокую прогностическую ценность отрицательного результата для недостаточности ПЖ и хорошую чувствительность у пациентов с умеренной и тяжелой недостаточностью функции ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buscarini E., Frulloni L., De Lisi S., et al. // *Dig. Liver Dis.*— 2010.— Vol. 42.— P. 92—98.
2. Кучерявый Ю. А. Оганесян Т. С. // *Клинич. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*— 2010.— № 6.— С. 3—10.
3. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., et al. // *Gastroenterology.*— 1994.— Vol. 107.— P. 1481—1487.
4. Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Петрова Н. В. и др. // *Клинич. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*— 2012.— № 4.— С. 3—10.
5. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. // *Клинич. медицина.*— 2004.— № 10.— С. 12—17.
6. Кучерявый Ю. А., Бордин Д. С., Шулятьев И. С. и др. // *Эксперим. клинич. гастроэнтерология.*— 2011.— № 10.— С. 87—94.
7. Frulloni L., Falconi M., Cabbrielli A., et al. // *Dig. Liver Dis.*— 2010.— Vol. 42, № 6.— P. 381—406.
8. Bommann P. C., Botha J. F., Ramos J. M., et al. // *S. Afr. Med. J.*— 2010.— Vol. 100, № 12, Pt 2.— P. 845—860.
9. Steer M. L., Waxman I., Freedman S. // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 332.— P. 1482—1490.
10. Witt H., Apte M. V., Keim V., et al. // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 132.— P. 1557—1573.
11. Tringali A., Boskoski I., Costamagna C. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 145—165.
12. Niemann T., Madsen L. G., Larsen S., et al. // *Int. J. Pancreatol.*— 2000.— Vol. 27.— P. 235—240.
13. Bloechle C., Izbicki J. R., Knoefel W. T., et al. // *Pancreas.*— 1995.— Vol. 11.— P. 77—85.
14. Talamini C., Vaona B., Bassi C., et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 31.— P. 314—317.
15. DiMagno E. P., Go V. L., Summerskill W. H. // *N. Engl. J. Med.*— 1973.— Vol. 288.— P. 813—815.
16. Toskes P. P., Hansell J., Cerda J., Deren J. J. // *N. Engl. J. Med.*— 1971.— Vol. 284.— P. 627—632.
17. Malka D., Hammel P., Sauvanet A., et al. // *Gastroenterology.*— 2000.— Vol. 119.— P. 1324—1332.
18. Etemad B., Whitcomb D. C. // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 120.— P. 682—707.
19. Graziani R., Tapparelli M., Malago R., et al. // *JOP.*— 2005.— Vol. 6.— P. 73—88.
20. Hashimoto A., Moritani I., Shimizu A., et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 21.— P. 1496.
21. Siddiqi A. J., Miller F. // *Semin. Ultrasound CT MR.*— 2007.— Vol. 28.— P. 384—394.
22. Elmas N. // *Eur. J. Radiol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 120—132.
23. Chaya C. T., Bhutani M. S. // *Abdom. Imaging.*— 2007.— Vol. 32.— P. 191—199.
24. Yen S., Hsieh C. C., MacMahon B. // *Am. J. Epidemiol.*— 1982.— Vol. 116.— P. 407—414.
25. Buscail L., Escourrou J., Moreau J., et al. // *Pancreas.*— 1995.— Vol. 10.— P. 251—257.
26. Remer E. M., Baker M. E. // *Radiol. Clin. N. Am.*— 2002.— Vol. 40.— P. 1229—1242.

27. Kahl S., Glasbrenner B., Leodolter A., et al. // *Gastrointest. Endosc.*— 2002.— Vol. 55.— P. 507—511.
28. Hollerbach S., Klamann A., Topalidis T., Schmeigel W. N. // *Endoscopy.*— 2001.— Vol. 33.— P. 824—831.
29. Hastier P., Buckley M. J., Francois E., et al. // *Gastrointest. Endosc.*— 1999.— Vol. 49.— P. 705—709.
30. Catalano M. F., Sahai A., Levy M., et al. // *Gastrointest. Endosc.*— 2009.— Vol. 69.— P. 1262—1263.
31. Yamaguchi K., Chijiwa K., Shimizu S., et al. // *Am. J. Surg.*— 1998.— Vol. 175.— P. 203—208.
32. Kinney T. P., Punjabi G., Freeman M. // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— № 4.— P. 148—159.
33. Hakime A., Giraud M., Vullierme M. P., et al. // *J. Radiol.*— 2007.— Vol. 88.— P. 11—25.
34. Matos C., Metens T., Deviere J., et al. // *Radiology.*— 1997.— Vol. 203.— P. 435—441.
35. Manfredi R., Costamagna G., Vecchioli A., et al. // *Radiol. Med.*— 1998.— Vol. 96.— P. 226—231.
36. Nicaise N., Pellet O., Metens T., et al. // *Eur. Radiol.*— 1998.— Vol. 8.— P. 16—22.
37. Manfredi R., Costamagna G., Brizi M. G., et al. // *Radiology.*— 2000.— Vol. 214.— P. 849—855.
38. Sarner M., Cotton P. B. // *Gut.*— 1984.— Vol. 25.— P. 756—759.
39. Balci N. C., Alkaade S., Magas L., et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.*— 2008.— Vol. 27.— P. 125—131.
40. Matos C., Cappeliez O., Winant C., et al. // *Radiographics.*— 2002.— Vol. 22.— P. 2.
41. Sugiyama M., Haradome H., Atomi Y. // *J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42 (Suppl. 17).— P. 108—112.
42. Akisik M. F., Aisen A. M., Sandrasegaran K., et al. // *Radiology.*— 2009.— Vol. 250.— P. 103—109.
43. Raimondo M., Wallace M. B. // *JOP.*— 2004.— Vol. 5.— P. 1—7.
44. Draganov P., Toskes P. P. // *Cur. Opin. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 18.— P. 558—562.
45. Catalano M. F. // *J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42 (Suppl. 17).— P. 78—84.
46. Gleeson F. C., Topazian M. // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2007.— № 9.— P. 123—129.
47. Morteale K. J., Rocha T. C., Streeter J. L., et al. // *Radiographics.*— 2006.— Vol. 26.— P. 715—731.
48. Matos C., Bali M. A., Delhaye M., et al. // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 20.— P. 157—178.
49. Kim D. H., Pickhardt P. J. // *Surg. Clin. N. Am.*— 2007.— Vol. 87.— P. 1341—1358.
50. Luk G. D. // *Gastroenterology.*— 1979.— Vol. 76.— P. 891—892.
51. Dominguez-Munoz J. E., Jglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— № 5.— P. 484—488.
52. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99.— P. 1350—1354.
53. Niederau C., Grendell J. H. // *Gastroenterology.*— 1985.— Vol. 88.— P. 1973—1995.
54. Gullo L., Vetrucci M., Tomassetti P., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1999.— Vol. 44.— P. 210—213.
55. Wakasugi H., Funakoshi A., Jguchi H. // *J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 33.— P. 254—259.
56. Von Tirpitz C., Glasbrenner B., Mayer D., et al. // *Hepatogastroenterology.*— 1998.— Vol. 45.— P. 1111—1116.

UP-TO-DATE RECOMMENDATIONS ON CHRONIC PANCREATITIS DIAGNOSIS IN THERAPIST'S PRACTICE

I. V. Mayev, Yu. A. Kucheryavy, A. N. Kazulin, A. A. Samsonov

Practical recommendations based on provisions of a number of foreign national recommendations on chronic pancreatitis (CP) diagnosis are presented. A base of class (level) I evidence data for diagnosis is practically absent. Despite the insufficient scientific substantiation the international recommendations review has summarized the major data available considering the current world standards of CP diagnosis.

Key words: chronic pancreatitis, X-ray examination, endoscopic retrograde ultrasound pancreatocholangiography, visualization diagnostic procedures, steatorrhea.

Адрес для корреспонденции:

Маев Игорь Вениаминович.
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ.
E-mail: proped@mail.ru.

Статья опубликована в журнале
«Терапевтический архив».— 2013.— Т. 85, № 4.— С. 84—89.
Печатается с разрешения издательства «Медиа Сфера» (Москва).

В. С. УЛАЩИК

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКА В ОНКОЛОГИИ

Институт физиологии НАН Беларуси

Рассмотрены возможные и реальные направления использования ультразвука в комплексном лечении злокачественных опухолей. Обобщены данные по применению в онкологии как низкоинтенсивного, так и высокоинтенсивного ультразвука. Наибольшее внимание уделено таким методам, как ультрафонофорез противоопухолевых средств, ультразвуковая гипертермия и ультразвуковая абляция, а также использованию физического фактора в реабилитации онкологических больных.

Ключевые слова: опухоль, ультразвук, ультрафонофорез лекарств, ультразвуковая гипертермия, ультразвуковая абляция.

Среди разнообразных физических факторов, получивших применение в медицине, большое значение имеет ультразвук, выгодно отличающийся своим физиологическим и лечебным действием на организм. Благодаря обезболивающему, противовоспалительному, фибромодулирующему, спазмолитическому, иммунобиологическому и другим эффектам, ультразвук широко используется в клинической медицине [32, 33, 51]. Он показан при лечении травматических и дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, заболеваний внутренних органов, воспалительных заболеваний периферических нервов, кожных болезней, заболеваний мочеполовой системы и др. [5, 20, 24, 32]. Разработка аппаратов, генерирующих низкочастотный ультразвук, значительно расширила клиническое применение ультразвуковой терапии [29, 31].

Уже многие годы в эксперименте и клинике изучаются возможности использования ультразвуковых колебаний в комплексной терапии злокачественных новообразований [11, 19, 41, 50]. Настоящая статья посвящена обзору основных работ, касающихся терапевтического применения ультразвука в онкологии. Эта тема актуальна, поскольку в последнее время во многих странах, в том числе и в Беларуси, значительно возрос интерес и активировались исследования по данной проблеме.

Ультразвук низкой и средней интенсивности

Применению ультразвука в онкологии предшествовало тщательное изучение его влияния

на канцерогенность. Исключив канцерогенный эффект ультразвуковых колебаний, исследователи стали предпринимать попытки лечения ультразвуком различных новообразований [10].

Следует отметить, что сведения о противоопухолевом действии низко- и среднеинтенсивного ультразвука весьма противоречивы [10, 11, 33]. Впервые ультразвуковые колебания для разрушения злокачественных новообразований применяли в эксперименте японские исследователи, отметившие усиление роста внутрикожно перевитой аденокарциномы у мышей при озвучивании ее в течение 1 мин при интенсивности $2,2 \text{ Вт/см}^2$ [цит. по 33]. К. Woeber наблюдал замедление роста карциномы Уокера, а в некоторых случаях полное рассасывание саркомы Йенсена при воздействии ультразвуком интенсивностью $1,7\text{—}2,6 \text{ Вт/см}^2$ (1000 кГц) и при экспозиции $6\text{—}10$ мин [72, 73]. Незначительное торможение опухолевого роста отмечалось при действии ультразвука ($1,5 \text{ Вт/см}^2$, 800 кГц) на эпителиому у мышей, саркому Уокера, лимфосаркому у цыпленка, карциному у собак [42]. При озвучивании асцитной карциномы Эрлиха ультразвуком интенсивностью $0,5 \text{ Вт/см}^2$ при частоте 3000 кГц наблюдалось изменение лишь клеточного состава опухоли и деструкция ее клеток без увеличения продолжительности жизни животных [70]. Отсутствие видимого эффекта при озвучивании ультразвуком небольшой интенсивности экспериментальных опухолей отмечали и другие авторы [33, 35, 45]. Противоречивость полученных данных, по-видимому, обусловлена использованием разных моделей экспериментальных опухолей, имеющих различную чувствительность к ультразвуковому воздействию, а также различиями применяемых дозировок физического фактора.

Проанализировав известные к тому времени работы, В. С. Свичун пришел к заключению, что применение ультразвуковых волн в диапазоне интенсивности $0,5\text{—}2,0 \text{ Вт/см}^2$ не дает отчетливого противоопухолевого эффекта, а в ряде случаев стимулирует рост новообразований [цит. по 10]. В связи с тем, что ультразвуковые колебания малой интенсивности являются недостаточно эффективными, с целью деструкции опухолей стали разрабатывать методики с использованием ультразвука высокой интенсивности, а также применять его для сенсibilизации новообразований. Сведения о применении ультразвука большой мощности

обобщены в ряде работ [8, 10, 11, 33], в связи с чем в данной статье на этом вопросе останавливаться нет смысла. К тому же простые методы, основанные на применении мощного ультразвука, не получили практического распространения. Сенсibiliзирующие же свойства как низкоинтенсивного, так и мощного ультразвука используют в клинической практике, в том числе и при разработке современных технологий.

Одним из основных методов лечения злокачественных опухолей является лучевая терапия. Однако ее отрицательное влияние на весь организм заставляет искать возможность уменьшения лечебной дозы лучевой энергии без одновременного снижения ее эффективности. Среди различных методов повышения избирательности действия ионизирующей радиации (оксигенация опухоли, введение сосудорасширяющих препаратов, повышение температуры тканей и др.) нашла применение и ультразвуковая терапия. Первым исследованием такого рода была работа Н. Theismann, который изучал комбинированное действие рентгеновских лучей и ультразвука на кожные злокачественные опухоли у людей. На основании своих исследований он пришел к заключению, что сочетанное действие этих двух факторов способствует более быстрому рассасыванию опухоли кожи у человека [64]. В дальнейшем были выполнены многочисленные экспериментальные и клинические исследования на различных типах опухолей, которые подтвердили повышение чувствительности опухолевых клеток к ионизирующему излучению после применения ультразвука малой интенсивности [73]. Основательные исследования действия ультразвука на противоопухолевый эффект рентгеновского излучения проводились в Институте проблем онкологии АН УССР. Согласно полученным сотрудниками института данным, при лечении саркомы 45 ультразвуком малой интенсивности в сочетании с рентгеновским излучением при некоторых режимах озвучивания наблюдается торможение опухолевого процесса. Совместное применение ультразвука высокой интенсивности (50 Вт/см^2) и рентгеновского излучения значительно усиливает терапевтический эффект последнего при лечении подкожно развивающейся опухоли Брауна—Пирса [33].

В исследованиях сотрудников РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова отмечено, что радиосенсибилизирую-

щим действием обладает ультразвук частотой $0,8\text{—}1,0 \text{ МГц}$ и интенсивностью $1\text{—}2 \text{ Вт/см}^2$. В опытах с перевитым опухолевым штаммом М-1 показано, что лучевая терапия увеличивает продолжительность жизни по сравнению с контролем на $162,5\%$, а сочетанное применение ультразвука и радиационного воздействия (РОД 5 Гр , 4 фракции) — на $283,1\%$. У животных, получавших сочетанную терапию, средний прирост опухоли составил $0,050 \pm 0,038 \text{ мл/2 дня}$, в то время как в контроле — $3,602 \pm 0,805 \text{ мл/2 дня}$ [22]. В целом литературные данные свидетельствуют, что при совместном действии ультразвука и облучения наблюдается более выраженный антибластический эффект, чем при их раздельном применении.

Для направленной доставки лекарств, в том числе и противоопухолевых, в настоящее время начинают активно использовать различные транспортные системы [28, 31]. Для их высвобождения и активизации антибластического действия пробуют применять низкоинтенсивный высокочастотный ультразвук [71]. Согласно нашим исследованиям, ультразвук можно использовать и для повышения проникновения вводимых внутривенно лекарств в озвучиваемые ткани [27, 31]. При этом предпочтение следует отдавать низкочастотному ультразвуку, который обладает более глубоким проникновением и сильнее влияет на проницаемость гистогематических барьеров. Уместно упомянуть, что ультразвук можно использовать для активирования (вместо света) фотосенсибилизаторов (например, диоксида титана), которые находят все большее применение в нанотехнологиях, в том числе и в онкологии. При лечении опухолей может найти применение и способность ультразвука средней интенсивности ($2\text{—}3 \text{ Вт/см}^2$) повреждать питающие опухоль сосуды, которые менее прочны в отношении механических воздействий, чем сосуды в нормальных тканях.

В онкологии может применяться технология акустического капельного парообразования (acoustic droplet vaporization). В основе данной технологии лежит использование додекафторпентана, заключенного в альбуминовую оболочку. Под влиянием акустических воздействий происходит образование газовых пузырьков, которые вызывают терапевтическую эмболизацию сосудов, питающих опухоль [18, 56].

В связи с тем, что ультразвук не обладает канцерогенностью, его можно использовать у

онкологических больных для лечения сопутствующих заболеваний, а также в реабилитации после специфической комплексной терапии. Например, А. Г. Жуковец и соавт. предложили и успешно апробировали применение низкоинтенсивного ультразвука для профилактики и лечения послеоперационных осложнений при реконструктивно-восстановительных операциях [12].

Таким образом, ультразвук малой и средней интенсивности можно использовать в качестве вспомогательного средства при комплексной традиционной противоопухолевой терапии, включающей хирургическое, радиологическое и лекарственное лечение. Однако его применение в клинической практике требует еще серьезных научных исследований.

Фонофорез лекарственных веществ

Одним из методов использования ультразвуковых колебаний в медицине является лекарственный фонофорез (ультрафонофорез), то есть сочетанное использование ультразвука и лекарственных веществ. Этот метод нашел широкое применение в различных областях клинической медицины [6, 32, 33]. В связи с тем, что многие авторы доказали свойство ультразвука малой интенсивности сенсibilизировать новообразования, благодаря чему увеличивается эффективность последующей терапии, началось изучение возможностей использования этого метода в онкологии [10, 11].

Приоритет в экспериментальной разработке и изучении метода введения препаратов в опухолевую ткань, по-видимому, принадлежит сотрудникам Института проблем онкологии АН УССР. Попытки использования ультразвука для введения отдельных противоопухолевых препаратов предпринимались и ранее [13, 15], однако системную разработку этого вопроса осуществили К. П. Балицкий и соавт. [4, 33]. В результате их исследований, выполненных на различных типах экспериментальных опухолей и при варьировании параметров ультразвука, установлено следующее:

а) импульсный ультразвук интенсивностью 2 Вт/см² и частотой ультразвуковых колебаний 880 кГц вызывает торможение роста подкожно привитых опухолей и является хорошим проводником цитостатических препаратов в опухолевую ткань;

б) введение сарколизина в опухолевую ткань с помощью импульсного ультразвука способст-

вует частичной регрессии саркомы 45 и метилхолантреновой саркомы у крыс; фонофорез с тиофосфамидной мазью приводит к полному рассасыванию карциномы Герена при отсутствии выраженного побочного эффекта и рецидивов опухолевого роста [33].

Полученные результаты экспериментальных исследований позволили авторам перейти к клинической апробации фонофореза цитостатических противоопухолевых препаратов с целью лечения поверхностно расположенных злокачественных новообразований.

Периодически появляются работы, подтверждающие эффективность использования фонофореза противоопухолевых препаратов в комплексном лечении новообразований поверхностной локализации. Так, в работе Е. Г. Гончаровой показано, что низкочастотный ультразвук (45 кГц, 1 Вт/см², 3—10 мин) не изменяет фармакологическую активность цитостатиков (циклофосфон, метотрексат, проспидин). Согласно клиническим наблюдениям, применение низкочастотного ультразвука в сочетании с химиопрепаратами приводит к полной регрессии опухоли у 84% больных раком нижней губы с достижением еще большей эффективности лечения у больных с рецидивными опухолями (92%), а также при раке кожи (93—97%). При этом ультразвуковое воздействие не повреждает окружающие опухоль здоровые ткани, не вызывает метастазирование и стимуляцию опухолевого роста, а также отрицательное влияние на течение сопутствующих заболеваний. Отдаленные результаты лечения фонофорезом химиопрепаратов также можно считать благоприятными: рецидивы выявлены только у 1,7% больных при сроках наблюдения от 3 до 5 лет и более [9].

Ультразвук (880 кГц, 0,4—0,7 Вт/см², 10 мин) применялся для введения фотолон, используемого при фотодинамической терапии в онкологии. В экспериментах *in vitro* установлено, что фотолон может быть использован для ультрафонофореза, поскольку не изменяет свои оптические свойства, сохраняет нативную структуру и не разрушается под действием ультразвуковых колебаний. При фонофорезе мази «Фотолон» у животных-опухоленосителей отмечено усиленное (в 2,4—2,6 раза по тесту флюоресценции) поступление препарата в опухоль. Использование фонофореза мази «Фотолон» усиливало противоопухолевое действие фото-

динамической терапии, что выражалось в увеличении площади некроза опухолей до 46—53% (в контроле — 16,9%) [23].

Таким образом, как экспериментальные, так и клинические исследования указывают на возможность и эффективность использования фонофореза лекарственных средств в лечении некоторых видов опухолей. Вне сомнения, метод подлежит дальнейшей разработке, особенно в клинике.

Ультразвуковая гипертермия

Среди аппаратных методов гипертермии в последнее время весьма активно развивается ультразвуковая гипертермия, применяемая в основном в онкологии. Ультразвуковая гипертермия опухолей основывается на использовании высокоинтенсивного ультразвука (преимущественно фокусированный ультразвук), обеспечивающего локальное повышение температуры до 42—43,5°C. Использование фокусированного ультразвука позволяет четко локализовать нагрев области, соответствующей фокусной точке ультразвукового датчика [8]. В последнее время акустическую аппаратуру для гипертермии опухолей совмещают с ультразвуковой техникой для визуализации глубоких тканей организма, в частности опухолей, либо ультразвуковую гипертермию проводят под контролем магнитнорезонансной томографии [17, 34]. Это позволяет осуществлять более точное и контролируемое воздействие ультразвуком.

Основное значение в противоопухолевом действии ультразвука имеет преобразование акустической энергии в тепловую, сопровождающееся повышением температуры, которое вызывает гибель клеток опухоли. Вне сомнения, в онкоцидном эффекте высокоинтенсивного ультразвука определенную роль играют кавитация, а также происходящее при озвучивании опухоли повышение проницаемости клеточных мембран, сосудистое и иммуностимулирующее действие, изменение микроциркуляции и др. [76].

Специфика ультразвуковой гипертермии состоит в том, что в неоднородных по структуре тканях наибольшее количество тепла выделяется на границах раздела различных тканей, а не в толще однородных структур. Воздействие ультразвуком вызывает обратимые повреждения, или «открытия», клеточных мембран, которые временно, до их последующей репарации, стано-

вятся проницаемыми для больших молекул [63, 64], что, очевидно, и определяет его способность интенсифицировать транспорт лекарственных веществ и повышать эффективность противоопухолевой терапии, не изменяя их токсические свойства. Существует ряд работ, в той или иной степени подтверждающих эту точку зрения.

Н. В. Андропова и соавт. провели экспериментальную оценку эффективности и безопасности сочетания локальной ультразвуковой гипертермии, ифосфамида и уропротектора у мышей с карциномой легкого Льюис и меланомой В16. В рамках доклинического изучения эффективности установлено, что термохимioterapia с УЗГТ, уропротектором бикарбонатом натрия и ифосфамидом эффективно (в 7—11 раз) ингибирует рост развившихся опухолей при отсутствии характерной для ифосфамида уротоксичности и гематотоксичности с удовлетворительной переносимостью лечения [2].

Изучалось влияние локальной ультразвуковой гипертермии на токсические свойства цисплатина и доксорубицина. Исследование проводилось на здоровых крысах-самцах массой тела 280—300 г. Согласно полученным данным, ультразвуковая гипертермия в сочетании с доксорубицином не усиливает токсические свойства противоопухолевых препаратов, а морфологические изменения возникают в тех же органах, что и при применении препаратов в монорежиме. Более того, проявления токсического действия могут быть несколько отсрочены [26].

В различных публикациях сообщается об успешном применении локальной ультразвуковой гипертермии при раке мочевого пузыря, предстательной железы, прямой кишки, саркоме забрюшинного пространства, меланоме, раке молочной железы, яичников, почек и печени, а также при метастазах в печень и паховые лимфоузлы. Ультразвуковая гипертермия успешно применяется также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, миоме матки и других доброкачественных опухолях [17, 18].

Анализ результатов, полученных при применении ультразвуковой гипертермии, позволяет отметить следующее:

— ультразвук способен прогревать глубоко расположенные ткани организма до температуры 42—45°C без нагрева поверхностных тканей;

— ультразвук может быть сфокусирован в любом заданном участке глубоко расположенных мягких тканей объемом от 0,3 до 30 см³;

— равномерное температурное распределение можно создать в объемах до 100—150 см³;

— при использовании ультразвуковой гипертермии опухолей по сравнению с применением рутинных методик в аналогичных клинических ситуациях не наблюдаются существенные побочные эффекты (метастазирование опухолей, иммунологические нарушения);

— нагрев пораженных опухолью тканей достигается в большей степени, чем здоровых;

— противоопухолевый эффект ультразвука может быть связан не только с тепловым, но и с механическим действием (повышение проницаемости клеточных мембран, активизация микроциркуляции и т. д.);

— совместное применение ультразвука, ионизирующего излучения и химиотерапии существенно усиливает их эффективность [7].

Для повышения эффективности ультразвуковой гипертермии и снижения используемой при этом интенсивности ультразвука предлагается применение на основе нанотехнологий термосенсибилизаторов (соносенсибилизаторы), что открывает новые перспективы для метода. Это направление использования ультразвука называют еще «ультразвуковой наномедициной» [16]. Работы в области ультразвуковой наномедицины для терапии онкологических заболеваний принято делить на 3 группы, в которых:

— ультразвук в сочетании с наночастицами является основным разрушающим фактором опухоли;

— наночастицы используются для визуализации исследуемого участка в зоне действия ультразвука;

— наночастицы являются средством доставки лекарственных веществ в опухоль, а ультразвук стимулирует их выход.

К проблеме применения сенсбилизаторов прямое отношение имеет лишь первое направление. И здесь следует упомянуть, прежде всего, метод ультразвуковой нанотерапии злокачественных опухолей, развиваемый А. Л. Николаевым и сотр. [19]. Он характеризуется 2 отличительными особенностями:

— наночастицы и их агрегаты образуются непосредственно в опухоли из нетоксичного и нелекарственного вещества, введенного в кровотоки в виде раствора;

— воздействие ультразвуком на опухоль, содержащую агрегаты наночастиц, приводит к эффектам, вызывающим торможение ее роста,

а в некоторых случаях — к полной ее ремиссии. Явления, лежащие в основе метода, авторы назвали твердофазной сенсбилизацией, а сами наночастицы и их агрегаты — твердофазными соносенсибилизаторами (ТФС).

В Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН проводятся исследования, направленные на изучение возможности использования эффекта твердофазной сенсбилизации для ультразвуковой терапии онкологических заболеваний [1, 3]. Как показали исследования, выполненные на животных с различными типами опухолей, терапевтическая эффективность действия ультразвука в присутствии ТФС существенно повышается, и она сопоставима с результатами лечения по оптимальным химиотерапевтическим схемам [19].

Л. А. Осминкина и соавт. в качестве соносенсибилизатора предложили использовать кремниевые нанокластеры [21]. В опытах *in vitro* было установлено, что наличие нанокластеров кремния в исследуемой суспензии при воздействии ультразвуком (35 кГц, 2 Вт/см²) увеличивает температуру окружающей их среды на 2—3°C, следовательно, температура гипертермического уровня может быть достигнута при меньшей мощности излучения. Результаты биомедицинских экспериментальных исследований подтвердили способность кремниевых нанокластеров повышать эффективность ультразвуковой гипертермии. В качестве соносенсибилизаторов при ультразвуковой гипертермии могут быть использованы также наночастицы золота, диоксида титана и др.

Приведенные данные указывают на перспективность использования и необходимость дальнейшей разработки метода ультразвуковой гипертермии в онкологии.

Ультразвуковая абляция

Высокоинтенсивный ультразвук используется не только для гипертермии, но и для абляции тканей. Ультразвуковая абляция (HIFU) — это новый высокотехнологичный метод лечения опухолей человека, основанный на применении высокоинтенсивного фокусированного ультразвука.

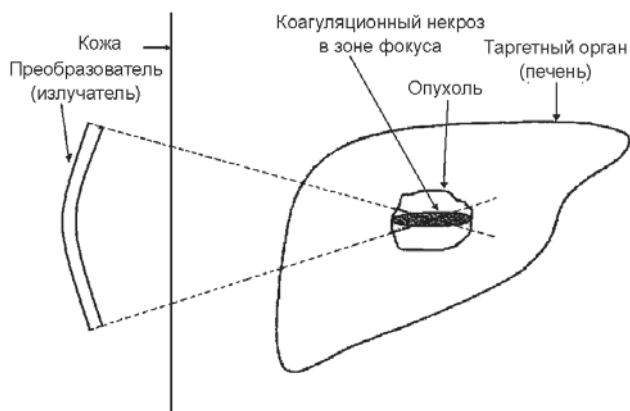
HIFU-терапия основана на тех же принципах, что и традиционная ультразвуковая терапия. Ультразвук высокой энергии проникает через ткани, не повреждая их, однако при фокусировании в небольшой зоне вызывает достаточное для развития тканевого некроза (локального

тканевого повреждения) повышение температуры [50]. Схематическое изображение очага абляции при использовании фокусированного ультразвука представлено на рисунке. Повреждение ткани ультразвуком вызывает за счет действия двух механизмов. Первый механизм — это превращение механической энергии в тепловую, второй — кавитация. При HIFU-воздействии температура очень быстро поднимается до 56°C и выше, что создает цитотоксический эффект, вызывая необратимые изменения в клетках через механизм коагуляционного некроза [46, 50]. При этом имеет место выраженный градиент температуры ткани опухоли и рядом расположенных тканей, что проявляется четкой демаркационной линией между некротизированной и нормальной тканями [40].

Акустическая кавитация — более сложный биофизический процесс, также приводящий к тканевому некрозу. Под ультразвуковой кавитацией понимают образование разрывов жидкой среды под действием ультразвука в фазе разрежения [8]. Возникновение кавитации сопровождается повышением температуры, образованием активных свободных радикалов и другими явлениями, оказывающими повреждающее действие на опухолевую ткань. Биологическое действие кавитации зависит от длительности импульса, его частоты и интенсивности [47].

Ряд авторов в повреждающем действии HIFU большое значение придают прямому повреждению питающих опухоль сосудов, что нарушает трофику опухолевой ткани [43, 60].

В настоящее время в медицинской практике контроль за проведением процедуры



Схематическое изображение образования очага абляции опухоли с помощью высокоэнергетического фокусированного ультразвука [50]

осуществляется ультразвуковым методом [39, 74] или с помощью МРТ [48]. Ультразвуковой метод является более доступным и простым, но он дает худшее качество визуализации, чем МРТ.

Существует большое количество устройств, используемых в экспериментальных исследованиях, но всего несколько — для клинического применения [14, 50]. Все они делятся на 2 типа: для экстракорпорального применения, используемые для лечения опухолей многих органов; для лечения трансректальным доступом. Экстракорпоральные датчики работают, как правило, на более низких частотах с более высокой интенсивностью, чем трансректальные. Характеристика различных устройств для HIFU-терапии представлена во многих работах [38, 53, 62, 74]. HIFU активно изучали в отношении лечения опухолей печени как в эксперименте, так и в клинике [50, 75, 76]. Обзор экспериментальных работ дан К. К. Кореску и соавт. [54] и другими авторами [36, 61]. О полной абляции опухолей печени у пациентов сообщалось в ряде работ [67—69, 74].

В отношении рака предстательной железы HIFU в настоящее время рассматривается как метод терапии в тех случаях, когда хирургическое лечение не показано, а также при рецидивах после открытого хирургического вмешательства или после лучевой терапии [50]. Самые полные европейские данные по указанному методу при раке предстательной железы приведены в работах С. Chaussy и соавт. [37—39].

Положительно оценивается эффективность применения УЗ-абляции при поверхностно расположенных опухолях мочевого пузыря [57—59]. На основании проведенных исследований высказывается предположение, что HIFU может стать реальной альтернативой хирургическому лечению опухолей почек [52, 59]. Описаны хорошие результаты применения метода в лечении злокачественных опухолей молочных желез [14, 49]. HIFU-абляция успешно применялась также для лечения остеосаркомы, саркомы мягких тканей, опухолей яичка и др. [57, 68]. Самый большой опыт УЗ-абляции для лечения новообразований различной локализации накоплен в Китае [55, 77].

Небезынтересно, что данная технология вне сферы онкологии используется для снятия опистезистентных болей, остановки кровотечений из органов и сосудов и др. [44, 65, 66].

Нельзя не отметить, что HIFU имеет некоторые ограничения. Данный метод нельзя исполь-

зовать для лечения опухолей легких, поскольку ультразвук не проникает через газ в полых и других органах. Время проведения УЗ-абляции достаточно продолжительное и может превышать длительность воздействий при других методах лечения. УЗ-абляцию желательно проводить под спинальной или общей анестезией, поскольку это не только обеспечивает комфорт и лучшую иммобилизацию пациента, но и повышает эффективность лечения экранированных не проводящими ультразвуком структурами опухолей [50].

Несмотря на успехи в исследованиях в области HIFU, применение ее как метода неинвазивного лечения доброкачественных и злокачественных опухолей находится еще на очень ранней стадии развития. Метод доказал свою безопасность, неспособность увеличивать риск метастазирования в эксперименте на животных, подтвержденные в первых клинических исследованиях [58]. Если в Европе HIFU становится принятым методом лечения заболеваний предстательной железы, то в Китае, например, она достаточно широко используется для лечения опухолей печени, молочных желез, мягкотканых сарком и остеосарком. Еще большие перспективы сулит, по всей видимости, комбинация HIFU с другими общепринятыми методами лечения новообразований. Дальнейшее развитие технологии метода, определение в широкомасштабных клинических испытаниях его безопасности и эффективности может привести к тому, что HIFU станет альтернативой хирургическому лечению в различных областях медицины.

Таким образом, ультразвук, обладающий термическим, механическим и физико-химическим действием, представляет интерес для онкологии как лечебный фактор. В зависимости от дозиметрических параметров (мощность, интенсивность, частота, режим генерации и др.) его можно использовать в лечении онкологических больных по различным направлениям. Ультразвук малой и средней интенсивности находит пока неширокое применение — в основном для ультрафонофореза противоопухолевых средств и в реабилитации онкологических больных. Представляется весьма перспективным использование низко- и среднеинтенсивного ультразвука для управления нанотранспортом противоопухолевых средств и высвобождения их из различного типа переносчиков (контейнеров). Высокоинтенсивный ультразвук обильно используется в онкологии (в ряде

стран довольно широко) для ультразвуковой термоабляции опухолей. Наиболее перспективно применение этих методов в комплексе с традиционными методами лечения злокачественных новообразований. Вне сомнения, уточнение механизмов и особенностей действия ультразвука на опухолевую ткань и развитие ультразвуковых технологий должны способствовать дальнейшему расширению использования этого физического фактора в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Н. В., Николаев А. Л., Трещалина Е. М. и др. // *Рос. биотерапевтич. журн.*— 2004.— Т. 3, № 2.— С. 12.
2. Андропова Н. В., Трещалин И. Д., Николаев А. Л. и др. // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.*— 2012.— № 2.— С. 48—56.
3. Андропова Н. В., Филоненко Д. В., Божевольнов В. Е. и др. // *Рос. биотерапевтич. журн.*— 2005.— Т. 4, № 3.— С. 101—105.
4. Балицкий К. П., Векслер И. Г. // *Тезисы докл. V съезда онкологов УССР.*— Запорожье, 1975.— С. 233—234.
5. Богданович Л. И. *Ультразвук при лечении кожных болезней.*— Минск, 1967.
6. Бусаров С. Г. *Фонофореза.*— Пловдив, 1968.
7. Вероман В. Ю., Шабров А. В., Денисов Г. А. и др. // *Vivat Academia.*— 2002.— № 58.— С. 1—2.
8. Гаурилов Л. Р., Цирульников Е. М. *Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине.*— Л., 1980.
9. Гончарова Е. Г. *Разработка метода низкочастотной ультразвуковой терапии рака кожи и губы в сочетании с химиопрепаратами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Ростов-н/Д, 1996.
10. Грушина Т. И. *Физиотерапия у онкологических больных.*— М., 2001.
11. Грушина Т. И. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2013.— № 1.— С. 70—79.
12. Жуковец А. Г., Улащик В. С., Залуцкий И. В. *Применение лечебных физических факторов для профилактики и лечения местных послеоперационных осложнений при регенеративно-восстановительных операциях: Инструкция по применению.*— Минск, 1995.
13. Карпов В. С. // *Вопросы бальнео- и физиотерапии.*— М., 1970.— С. 174—177.
14. Карпов О. Э., Ветшев П. С., Животов В. А. // *Вестн. национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова.*— 2008.— Т. 3, № 2.— С. 77—82.
15. Лазаретник А. Ш., Шевченко И. М., Пинчук Л. Б., Пивнюк В. М. // *Фізіол. журн.*— 1969.— Т. 15, № 65.— С. 842—846.
16. Маков Ю. Н. // *Физическая акустика. Оптика акустика. Нелинейная акустика. Геоакустика: Сб. тр. XIX сессии Рос. акустического общества.*— Т. 3.— М., 2007.— С. 97—100.
17. Максимова Д. Ж. // *Проблемы репродукции.*— 2009.— № 2.— С. 30—36.
18. Минченя В. Т., Бобровская А. И., Чиж Д. В. // *Наука и техника.*— 2012.— № 1.— С. 33—39.
19. Николаев А. Л., Гопин А. В., Божевольнов В. Е. и др. // *Акустический журн.*— 2009.— Т. 55, № 4—5.— С. 565—574.
20. *Общая физиотерапия / Под ред. Г. Н. Пономаренко.*— СПб., 2008.
21. Осминкина Л. А., Кудрявцев А. А., Базыленко Т. Ю. и др. *Способ усиления действия ультразвука при лечении гипертермией опухолевых тканей путем использования нанокластеров кремния. Патент RU, № 2447915; 2006.*

22. Пономаренко Н. В., Крутилина Н. И., Минченя В. Т. и др. Способ комбинированной терапии саркомы у крыс. Патент РБ, № 13765; 2009.
23. Полова Н. А. Местное применение фотолона при фотодинамической терапии базально-клеточного рака (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2008.
24. Сперанский А. П., Рокитянский В. И. Ультразвук и его лечебное применение.— М., 1970.
25. Степанов В. М. // Актуальные вопр. клинич. медицины.— Вып. 2.— Кемерово, 1966.— С. 309—312.
26. Трещалин И. Д., Переверзева Э. Р., Бодягин Д. А. и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.— 2011.— № 2.— С. 66—73.
27. Улащик В. С. // Физиотерапевт.— 2009.— № 2.— С. 30—37.
28. Улащик В. С. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2009.— № 4.— С. 3—11.
29. Улащик В. С. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2010.— № 6.— С. 3—9.
30. Улащик В. С. // Физиотерапевт.— 2012.— № 8.— С. 3—10.
31. Улащик В. С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии: Справочное пособие.— Минск, 2013.
32. Улащик В. С., Чиркин А. А. Ультразвуковая терапия.— Минск, 1983.
33. Ультразвук в терапии злокачественных опухолей / Под ред. К. П. Балицкого.— Киев, 1977.
34. Шевченко Л. Н. // Вестн. РНЦРР МЗ РФ.— 2010.— Вып. 10. // [Электронный ресурс].— Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm.
35. Ahlon D., Herrick G. // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 1957.— Vol. 38, № 3.— P. 148—156.
36. Arefiev A., Prat F., Chapelon J. Y., et al. // Ultrasound Med. Biol.— 1998.— Vol. 24, № 7.— P. 1033—1043.
37. Chaussy C., Thuroff S., Zimmermann R. // J. Urol.— 1999.— Vol. 161.— P. 331—334.
38. Chaussy C., Thuroff S. // Mol. Urol.— 2000.— Vol. 4, № 3.— P. 179—182.
39. Chaussy C., Thuroff S., Lacoste F., Gelet A. // Proceedings of the 2nd International Symposium of Therapeutic Ultrasound.— Seattle, 2002.
40. Chen L., Rivens I., ter Haar G., et al. // Ultrasound Med. Biol.— 1993.— Vol. 19, № 1.— P. 67—74.
41. Cobuy E. // Reliable Cancer Ther.— 2011.— Vol. 1, № 2.— P. 1—48.
42. De Forest R. // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 1953.— Vol. 34, № 1.— P. 21—31.
43. Delon-Martin C., Vogt C., Chignier E., et al. // Ultrasound Med. Biol.— 1995.— Vol. 21, № 1.— P. 113—119.
44. Foldes K., Hynynen K., Shortkroff S., et al. // Scand. J. Rheumatol.— 1999.— Vol. 28, № 4.— P. 233—237.
45. Fry W. // Acoust. Soc. Am.— 1958.— Vol. 30, № 5.— P. 387—393.
46. Hill C. R., ter Haar G. R. // Br. J. Radiol.— 1995.— Vol. 68, № 816.— P. 1296—1303.
47. Hynynen K. // Ultrasound Med. Biol.— 1991.— Vol. 17, № 2.— P. 157—169.
48. Hynynen K., Pomeroy O., Smith D. N., et al. // Radiology.— 2001.— Vol. 219, № 1.— P. 176—185.
49. Gianfelice D. C., Hail M., Lepanto L. // Abstr. of the 86th Meeting of Radiol. Soc. North.— 2000.— CO4—273.
50. Kennedy J. E., ter Haar G. R., Cranston D. // Br. J. Radiol.— 2003.— Vol. 76, № 909.— P. 590—599.
51. Knoch H. G., Knaugh K. Therapie mit Ultraschall.— Jena, 1991.
52. Kohrmann K. U., Michel M. S., Fruhauf, et al. // J. Urol.— 2000.— Vol. 163, № 4.— P. 156.
53. Kohrmann K. U., Michel M. S., Steidler A., et al. // Br. J. Urol. Int.— 2002.— Vol. 90, № 3.— P. 248—252.
54. Kopecky K. K., Yang R., Sanghvi N. T., Rescorla F. J. // Sem. Intervent. Radiol.— 1993.— Vol. 10.— P. 125—131.
55. Li C. X., Xu G. L., Jiang Z. Y., et al. // World J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 10, № 15.— P. 2201—2204.
56. Lo A. N. Acoustic droplet vaporization: strategies for control of bubble generation and its application in minimally invasive surgery: PhD dissertation.— University of Michigan.— Ann. Arbor, 2007.
57. Madersbacher S., Kratzik C., Susani M., et al. // Eur. Urol.— 1998.— Vol. 33, № 2.— P. 195—201.
58. Oosterhof G. O., Cornel E. B., Smits G. A., et al. // Eur. Urol.— 1997.— Vol. 32, № 1.— P. 91—95.
59. Ravery V. // Br. J. Urol. Int.— 2001.— Vol. 87, № 2.— P. 141—143.
60. Rivens I. H., Rowland I. J., Denbow M., et al. // Eur. J. Ultrasound.— 1999.— Vol. 9, № 1.— P. 89—97.
61. Ruan X., Du Y., Kong F., et al. // Chin. J. Exp. Surg.— 1999.— Vol. 16.— P. 263—264.
62. Schlosser J., Vallancien G. // Atlas Urol. Clinics N. Am.— 1997.— Vol. 5.— P. 125—141.
63. Ter Haar G. T. // Ultrasound Med. Biol.— 2000.— Vol. 26 (Suppl. 1)— P. 51—54.
64. Theismann H. // Strahlentherapie.— 1948.— Bd 80.— S. 599.
65. Vaezy S., Martin R., Schmiel U., et al. // Ultrasound Med. Biol.— 1997.— Vol. 23, № 9.— P. 1413—1420.
66. Vaezy S., Martin R., Yaziji H., et al. // Ultrasound Med. Biol.— 1998.— Vol. 24, № 6.— P. 903—910.
67. Vallancien G., Chartier-Kastler E., Chopin D., et al. // Eur. Urol.— 1991.— Vol. 20, № 3.— P. 211—219.
68. Vallancien G., Harouni M., Veillon B., et al. // J. Endourol.— 1992.— Vol. 6.— P. 173—181.
69. Vallancien G., Harouni M., Guillonneau B., et al. // Urology.— 1996.— Vol. 47, № 2.— P. 204—207.
70. Weiss U., Schenneten F. // L. ges innere Med.— 1958.— Bd 13, № 11.— S. 371—375.
71. West J. L., Halas N. J. // Ann. Rev. Biomed. Eng.— 2003.— Vol. 5.— P. 285—292.
72. Woeber K. // Arch. Dermatol. Syphilis.— 1950.— Bd. 188, № 6.— S. 656—675.
73. Woeber K. // Arch. Klin. Exp. Dermatol.— 1955.— Bd 200, № 3.— S. 349—354.
74. Wu F., Chen W. Z., Bai J., et al. // Ultrasound Med. Biol.— 2001.— Vol. 27, № 8.— P. 1099—1106.
75. Wu F., Wang Z. B., Chen W. Z., et al. // Ann. Surg. Oncol.— 2004.— Vol. 11, № 12.— P. 1061—1069.
76. Wu F., Wang Z. B., Lu P., et al. // Ultrasound Med. Biol.— 2004.— Vol. 30, № 9.— P. 1217—1222.
77. Wu F., Wang Z. B., Chen W. Z., et al. // Radiology.— 2005.— Vol. 235, № 2.— P. 659—667.

Поступила 19.12.13.

POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF ULTRASOUND USE IN ONCOLOGY

V. S. Ulashchik

Possibilities and actual directions of ultrasound use for malignant tumors complex management have been considered. The data concerning use of both the low-intensity ultrasound and the high-intensity ultrasound in oncology have been summarized. The attention has been focused on such methods as antitumor drugs ultraphonophoresis, ultrasound hyperthermia, and ultrasound ablation as well as on physical factor use in oncologic patient rehabilitation. **Key words:** tumor, ultrasound, drugs ultraphonophoresis, ultrasound hyperthermia, ultrasound ablation.

Адрес для корреспонденции:

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



В. Н. РОСТОВЦЕВ

ТЕХНОЛОГИЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ НА ОСНОВЕ СПЕКТРАЛЬНО- ДИНАМИЧЕСКОГО МЕТОДА

РНПЦ медицинских технологий, информатизации,
управления и экономики здравоохранения
Минздрава Республики Беларусь

Описана технология экспресс-диагностики на основе спектрально-динамического метода, разрешенного для применения в Республике Беларусь и Российской Федерации.

Характеристики предлагаемой технологии являются приемлемыми для ее практического использования. Отмечается потенциальная эффективность нозологической экспресс-диагностики в работе врача общей практики и в проведении профилактических осмотров.

Возможности диагностики нозологических рисков открывают новые подходы к реализации принципа профилактической направленности здравоохранения.

Ключевые слова: экспресс-диагностика, нозологическая форма заболевания, комплекс медицинский спектрально-динамический.

Существует множество методов лабораторной и функциональной экспресс-диагностики. Строго говоря, это методы экспресс-измерения отдельных диагностически значимых лабораторных или функциональных показателей. Диагностика как таковая к процедурам измерения не относится, она является процедурой распознавания. Измеряют величины количественных признаков (показателей). Выявляют наличие качественных признаков (в том числе симптомов). Распознают образы. В медицине — это образы болезней как нозологических единиц. Для распознавания образа болезни врач использует симптомы и патогномичные показатели.

Нозологическая экспресс-диагностика — это экспресс-распознавание самого заболевания или нозологического риска. Она позволяет быстро, неинвазивно и пассивно выявлять нозологические риски, латентные формы, ранние стадии и манифестные случаи заболеваний. Из указанных четырех позиций наиболее ценной является возможность определения нозологических рисков. Именно это обеспечивает основу

для своевременной, а следовательно, наиболее эффективной профилактики заболевания.

Данный вид экспресс-диагностики способствует выявлению распространенных заболеваний и соответствующих нозологических рисков. Экспресс-диагностика первичных и вторичных рисков создает основу для первичной и вторичной профилактики, экспресс-диагностика латентной и манифестной патологии — для углубленного диагностического анализа и последующего лечения.

Нозологический риск суммирует остальные индивидуальные риски, включая генетический и культурный, онтогенетический и экологический, конституциональный и физиологический [1, 2]. Нозологический риск — это общий итоговый индивидуальный риск, суммирующий частные промежуточные риски, последняя инстанция в иерархии сложения частных промежуточных рисков, реальный индивидуальный риск заболевания, и, соответственно, он является наиболее надежной основой для индивидуальной профилактики.

В конце 90-х гг. XX века доктор-изобретатель С. М. Закиров создал принципиально новый способ диагностики на основе распознавания спектрально-динамических образов и устройство для его реализации. В 2005 г. эта новая волновая технология физической медицины была представлена читателям журнала «Здравоохранение» [3]. На основе новой фундаментальной технологии были разработаны прикладные медицинские технологии спектрально-динамической диагностики [4, 5], оздоровительно-профилактического консультирования [5] и диспансеризации [6]. Были также разработаны теоретические и практические основы диагностики нозологических рисков, то есть индивидуальных рисков возникновения конкретных заболеваний [2, 6, 8, 9].

Возможность практического применения нозологической экспресс-диагностики появилась благодаря созданию, организации производства и регистрации в Республике Беларусь и Российской Федерации «Комплекса медицинского спектрально-динамического» (КМСД) [10]. Он представляет собой новую аппаратуру для функциональной диагностики, принцип работы которой основан на распознавании образов

волновой компоненты протекающих в организме процессов, включая процессы рискогенеза (процесс возрастания риска заболевания) и патогенеза (процесс развития заболевания).

В настоящей статье мы предлагаем вниманию врачей и организаторов здравоохранения практическую технологию нозологической экспресс-диагностики.

В зависимости от конкретной задачи, выдвигаемой врачами или организаторами здравоохранения, программа нозологической экспресс-диагностики может включать различные по числу и составу системы организма.

Практика показала, что оптимальный объем нозологической экспресс-диагностики включает восемь систем организма: пищеварительная, сердечно-сосудистая, мочеполовая, бронхолегочная, нервная, костно-суставная, иммунная, ЛОР-органы.

Нозологическая экспресс-диагностика, выполняемая с помощью КМСД, имеет четыре технологических этапа:

1-й этап — заполнение краткой анкеты пациентом;

2-й этап — запись пакета динамических спектров пациента;

3-й этап — проведение врачом экспресс-диагностики;

4-й этап — оформление заключения.

На 1-м технологическом этапе пациент заполняет краткую анкету для проведения экспресс-диагностики, полный текст которой приводится ниже.

Ответы пациента на вопросы анкеты необходимы врачу в процессе проведения диагно-

стики по данным спектрально-динамического обследования. В частности, информация о принимаемых лекарствах позволяет судить об адекватности терапии по уровню компенсации патологического процесса, а ответ на последний вопрос анкеты помогает врачу в диагностике риска развития сахарного диабета.

На 2-м технологическом этапе нозологической экспресс-диагностики проводится запись пакета динамических спектров пациента, которая осуществляется в зависимости от организационного варианта работы либо врачом, либо медицинской сестрой. Пациент кладет ладонь на электрод КМСД, и в течение 35 с записываются динамические спектры. Важно, что КМСД имеет электрод антенного типа, который является пассивным, то есть не оказывает абсолютно никакого воздействия на организм пациента. Это позволяет проводить запись пакета динамических спектров с целью нозологической экспресс-диагностики или с другими диагностическими целями у маленьких детей и у беременных.

На 3-м технологическом этапе врач осуществляет экспресс-диагностику и выявляет нозологические риски или признаки патологии по тем системам организма, которые включены в программу. Норма времени, затрачиваемого врачом на экспресс-диагностику по одной системе организма, составляет до 3 мин.

Врач проводит экспресс-диагностику в отсутствие пациента, что позволяет обеспечить реализацию нескольких организационных вариантов нозологической экспресс-диагностики.

Основными организационными вариантами являются следующие.

АНКЕТА ПАЦИЕНТА ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ

с применением метода функциональной спектрально-динамической диагностики
(в соответствии со ст. 42 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении»)

Ф.И.О. _____ Возраст _____ Пол _____ Телефон _____

1. Жалобы _____

2. Перенесенные операции _____

3. Ранее перенесенные заболевания _____

4. Заболевания, имеющиеся в настоящее время _____

5. Постоянно принимаемые лекарства _____

6. Лекарства, принимаемые в последние дни _____

7. Вы пришли на экспресс-диагностику натощак? (нужное подчеркнуть) да нет

Дата обследования _____

Подпись пациента _____

1. Медицинская сестра в определенные часы записывает пакет динамических спектров у ряда пациентов, врач в любое иное время проводит экспресс-диагностику, а затем медсестра по указанию врача готовит диагностические заключения.

2. Медицинская сестра проводит запись пакетов динамических спектров на выезде (в детском саду, школе, вузе, организации, на предприятии и т. д.), врач проводит экспресс-диагностику на своем рабочем месте, после чего медсестра по указанию врача готовит диагностические заключения. В рамках данного технологического варианта возможна пересылка врачу записанных пакетов динамических спектров пациентов по электронной почте.

3. Врач проводит запись пакетов динамических спектров, осуществляет экспресс-диагностику и оформляет заключения.

На последнем, 4-м, технологическом этапе экспресс-диагностики оформляют заключения с помощью отдельного персонального компьютера. Заключение подписывает врач.

Предлагаемый (условно оптимальный) перечень рисков, состояний и заболеваний для восьми систем организма, по которым проводится экспресс-диагностика, приведен в таблице. Этот перечень, разумеется, не исчерпывает все виды патологии, которые может выявить врач в процессе экспресс-диагностики.

Условно оптимальный объем экспресс-диагностики имеет следующие технологические характеристики. Затраты времени на запись пакета динамических спектров одного пациен-

та до 3 мин и на экспресс-диагностику по 8 системам организма — до 25 мин.

В случае наличия одного комплекса КМСД и двухсменной работы (две бригады, в составе каждой врач и медсестра) производительность экспресс-диагностики по 8 системам организма составит не менее 400 человек в месяц и, соответственно, более 4000 человек в год.

Основными направлениями практического применения нозологической экспресс-диагностики следует считать ее использование:

1) в качестве первого этапа диспансеризации населения. Это позволит повысить эффективность системы диспансеризации в целом;

2) в работе врача общей практики;

3) в качестве отдельного вида диагностической помощи населению в отделениях или кабинетах профилактики амбулаторно-поликлинических учреждений, в диспансерах и других учреждениях с целью совершенствования профилактической работы участковых терапевтов, педиатров, кардиологов и других специалистов;

4) при проведении профилактических медицинских осмотров;

5) при обязательных периодических осмотрах работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными производственными факторами. В этом случае программу экспресс-диагностики адаптируют к профилю производства;

6) в диагностическом скрининге по актуальным позициям. Например, скрининг латентных и ранних стадий менингита у детей в период вспышки соответствующей инфекции. Заметим, что скрининговая экспресс-диагностика по

Основные риски, состояния и заболевания, выявляемые при использовании нозологической экспресс-диагностики

№	Система организма	Предмет экспресс-диагностики
1	Желудочно-кишечный тракт	Гастрит, дуоденит, энтерит, колит, аппендицит, холецистит, гепатит (А, В, С и др.), панкреатит, язвенная болезнь, сахарный диабет
2	Сердечно-сосудистая	Артериальная гипертензия, анемия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, миокардит, атеросклероз
3	Мочеполовая	Цистопиелит, пиелонефрит, сальпингит, простатит, эндометрит, гиперплазия простаты
4	Бронхолегочная	Трахеит, бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, саркоидоз
5	Нервная система	Менингит, энцефалит, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, энцефалопатии, невралгии
6	Костно-суставная	Артриты, полиартриты, подагра, артроз, остеопороз, патология позвоночника
7	Иммунная	Напряженность (функциональное напряжение иммунной системы), истощение (адаптационное истощение иммунной системы), отягощенность (вирусная, бактериальная, грибковая)
8	ЛОП-органы	Тонзиллит, отит, гайморит, фронтит, фарингит, ларингит

одной позиции (моноскрининг) требует не более 5 мин на одного пациента и может осуществляться в его присутствии.

Перечисленные основные направления применения нозологической экспресс-диагностики показывают практическую целесообразность и полезность использования предлагаемой технологии в системе первичной медицинской помощи населению, а также в системе контроля и наблюдения диспансерных контингентов больных.

Выявление риска и латентных форм является основой профилактики, при этом первичная индивидуальная профилактика предупреждает манифестацию первичного заболевания и способствует снижению заболеваемости. Вторичная профилактика позволяет избегать рецидивов и осложнений заболевания, что позволяет снизить уровень инвалидизации и смертности.

Надежность спектрально-динамической диагностики нозологических рисков (процессы рискогенеза) составляет от 85 до 95% в зависимости от нозологической формы заболевания, а диагностики патологии (процессы патогенеза) — 90—95% [11].

Нозологическая экспресс-диагностика является конкретным способом ориентации служб здравоохранения на профилактику и контроль неинфекционных заболеваний в системе первичной медицинской помощи в соответствии с целями глобального плана действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний Всемирной организации здравоохранения на 2013—2020 гг. [12].

Таким образом, предлагаемая технология нозологической экспресс-диагностики заболеваний и рисков их возникновения может являться ключевым звеном для организации индивидуально-массовой первичной и вторичной профилактики заболеваний как главного средства снижения уровня заболеваемости, инвалидизации и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ростовцев В. Н. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения.*— 2013.— № 3.— С. 47—50.
2. Ростовцев В. Н. *Классификация медицинских рисков* / В. Н. Ростовцев [Электронный ресурс]: *Статья.*— 2011.— Режим доступа: <http://www.kmsd.su>, <http://www.kmsd.by>.— Дата доступа: 17.05.11.

3. Ростовцев В. Н., Улащик В. С. // *Здравоохранение.*— 2005.— № 5.— С. 10—14.

4. Ростовцев В. Н., Рубан А. П. *Метод спектрально-динамической диагностики: Инструкция по применению: Утв. Минздравом Республики Беларусь 14.07.05 (рег. № 72-0705).*— Минск, 2005.

5. Зиборова Н. В., Воинова В. М., Кобринский Б. А., Ростовцев В. Н. *Технология спектрально-динамической диагностики (новая медицинская технология) // Разрешение на применение новой медицинской технологии (выдано на имя ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России»): утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 12.05.11 (ФС № 2011/086).*

6. Ростовцев В. Н. // *Современная медицина: тенденции развития: Материалы Международ. заочной науч.-практич. конф.*— Новосибирск, 2013.— С. 68—72.

7. Ростовцев В. Н. // *Современная медицина: актуальные вопросы: Материалы XXII Междунар. заочной науч.-практич. конф.*— Новосибирск, 2013.— С. 113—120.

8. Ростовцев В. Н., Улащик В. С. // *Новости медико-биол. наук.*— 2009.— № 4.— С. 129—133.

9. Ростовцев В. Н., Улащик В. С. // *Новости медико-биол. наук.* 2011.— Т. 3, № 2.— С. 213—220.

10. *Комплекс медицинский спектрально-динамический [Электронный ресурс].*— Минск, 2009.— Режим доступа: <http://www.kmsd.by>.

11. Ростовцев В. Н., Рубан А. П., Круковская А. В. *Диагностическая эффективность КМСД / [Электронный ресурс]: Статьи.*— 2010.— Режим доступа: <http://www.kmsd.su>, <http://www.kmsd.by>.— Дата доступа: 01.02.10.

12. *Обновленный пересмотренный проект «Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013—2020 гг.» (версия от 15 марта 2013 г.) / ВОЗ.*— Женева, 2013.

Поступила 17.12.13.

PROCEDURE OF EXPRESS DIAGNOSIS BASED ON SPECTRAL DYNAMIC METHOD

V. N. Rostovtsev

Procedure of express diagnosis based on the spectral dynamic technique permitted for appliance in the Republic of Belarus and Russian Federation is described. The procedure proposed characteristics are acceptable for its practical appliance. The nosologic express diagnosis potential efficiency when a general practitioner uses the technique in his/her work and for prophylactic examinations is stressed. Possibility to diagnose nosologic risks allows develop new approaches to the public health prophylactic principle realization.

Key words: *express diagnosis, disease nosologic form, spectral dynamic medical complex.*

Адрес для корреспонденции:

Ростовцев Владимир Николаевич.
Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 7А; сл. тел. (8-017) 290-75-52.

Т. А. ГЮРДЖЯН, Е. А. ВОРУШИЛО, Е. В. АНТОНОВА,
Л. П. МАКАРОВА, Н. В. ПОТЯСОВА, Е. Г. ЦЫГАНОВА,
Н. В. СИНЮГИНА, Л. А. ГОЛЕНКО

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ НАРУШЕНИЯХ АККОМОДАЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Минская областная детская клиническая больница, РНПЦ оториноларингологии Минздрава Республики Беларусь, 4-я городская детская клиническая больница Минска, Жодинская центральная городская больница

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность лекарственного электрофореза 1% раствора кислоты ацетилсалициловой (КАС) и сравнить ее с таковой при использовании традиционных методов лечения у пациентов с нарушениями аккомодации.

Материал и методы. Проведено динамическое наблюдение 129 пациентов в возрасте 5—17 лет, имеющих нарушения аккомодации (спазм, слабость аккомодации). Всем обследованным назначали сочетанное лечение с использованием глазнично-затылочного электрофореза 1% раствора КАС по стандартной методике. В контрольной группе (60 пациентов) использовали традиционные методы ортоптического лечения.

Критериями эффективности терапии являлись повышение остроты зрения, увеличение резервов аккомодации, уменьшение динамической миопической рефракции глаза.

Результаты. После курса лечения электрофорезом 1% раствора КАС у пациентов с различными нарушениями аккомодации при разных видах рефракции глаза установлено достоверное повышение остроты зрения без коррекции, увеличение резервов аккомодации и уменьшение динамической рефракции глаза. Такой эффект был особенно выражен у детей со спазмом аккомодации, а также со слабостью аккомодации при миопии I степени. В среднем острота зрения и резервы аккомодации увеличивались в 2 раза ($P < 0,01$). Полученные результаты были значительно выше в основной группе по сравнению с контрольной.

Заключение. Электрофорез 1% раствора КАС улучшает функции аккомодационного аппарата органа зрения у детей и подростков при всех видах нарушений аккомодации и достоверно эффективнее ортоптического метода лечения. Данный метод является доступным, простым и безопасным и может быть использован для профилактики развития и прогрессирования миопии. Сочетанный метод лечения нарушений аккомодации эффективнее традиционного медикаментозного и ортоптического лечения этой патологии органа зрения, что расширяет возможности его применения.

Ключевые слова: нарушения аккомодации, компьютерный синдром, спазм аккомодации, слабость аккомодации, миопия, острота зрения, резервы аккомодации, рефракция глаза, глазозатылочный электрофорез, 1% раствор кислоты ацетилсалициловой.

Внедрение компьютерной техники в жизнедеятельность человека влечет за собой большие нагрузки на работу аккомодационного аппарата глаза, а именно вызывает такие варианты зрительной утомляемости, как компьютерный зрительный синдром, спазм и слабость аккомодации.

Развитие и прогрессирование школьной миопии у детей также патогенетически связаны с нарушениями в аккомодационном аппарате глаза, а именно со слабостью аккомодационной мышцы глаза. Эту взаимосвязь признают большинство офтальмологов. Кроме того, российские детские офтальмологи установили, что у детей с прогрессирующей миопией отмечается затруднение венозного оттока в сосудах головного мозга [1]. Поэтому положительное воздействие на микроциркуляцию глаза и зрительных центров головного мозга должно способствовать улучшению аккомодации. Первый опыт применения препарата, улучшающего микроциркуляцию в глазу (электрофорез 1% раствора кислоты ацетилсалициловой офтальмологического назначения по глазнично-затылочной методике), подтвердил это положение [2].

Аспирин (кислота ацетилсалициловая — КАС) является одним из самых применяемых лекарственных средств в мире благодаря своей уникальной биологической активности, сочетающей сложные механизмы противовоспалительного и дезагрегационного действия. Его недостатком для эффективного использования в офтальмологии является плохая растворимость в воде [3].

Новая растворимая инъекционная лекарственная форма КАС представляет собой лиофилизированный порошок для приготовления 1% раствора, который можно использовать в офтальмологии инъекционно, в инстилляциях, а также с помощью физиотерапевтических методов введения (электро-, фоно- и магнитофорез). Препарат имеет патент Республики Беларусь [4]. Выпускается РУП «Белмедпрепараты» с 2003 г.

Применяемый растворитель, одним из компонентов которого является низкомолекулярный поливинилпирролидон, позволил увеличить

растворимость препарата, пролонгировать и потенцировать механизм его действия и получить дополнительные лечебные эффекты — дегидратационный и дезинтоксикационный.

КАС является средством патогенетически направленного антиагрегационного, противовоспалительного, жаропонижающего, анальгезирующего действия.

В экспериментальных исследованиях доказано эффективное уменьшение количества медиаторов воспаления (простагландин Е) и циклических нуклеотидов (цАМФ) в увеоретинальной ткани, включая цилиарное тело, при прободных ранениях глаз у кроликов, которым в ранний посттравматический период субконъюнктивально вводили данный препарат [5]. Это свидетельствует о его положительном действии на воспалительные и метаболические процессы в тканях глаза.

В эксперименте и клинике доказана эффективность локального применения инъекционной формы препарата (парабульбарно) при вазокклюзионных оптикоретинальных заболеваниях, которая заключалась в улучшении микроциркуляции в тканях глаза и реологии крови, ускорении рассасывания кровоизлияний, достоверном повышении зрительных функций [6].

Поскольку растворимую лекарственную форму КАС можно вводить с помощью электрофореза, который потенцирует и пролонгирует действие, а также улучшает фармакодинамику и фармакокинетику препаратов, для введения данного препарата использовали этот эффективный в офтальмологической практике физиотерапевтический метод. Предполагая положительное воздействие КАС на микроциркуляцию и метаболические процессы в аккомодационной мышце глаза, провели исследования клинического воздействия данного метода на зрительные и аккомодационные функции органа зрения [7].

Материал и методы

Офтальмологическое обследование, которое проводили до и после курса лечения, включало визометрию без коррекции и с коррекцией, рефрактометрию, определение резервов аккомодации.

Общеклиническое обследование пациентов заключалось в проведении общего анализа крови и мочи, консультации педиатра, ЛОР-врача, при необходимости — других методов обследования.

Под динамическим наблюдением находились 129 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — 11 лет).

Детей распределили по группам в зависимости от вида рефракции. В 1-ю группу вошли 44 пациента с миопией I степени, во 2-ю — 42 пациента с миопией II степени, в 3-ю — 16 детей с миопией III степени, 4-ю группу составили 27 пациентов с эмметропией.

Виды нарушений аккомодации у пациентов: спазм аккомодации — у 27 детей, слабость аккомодации — у 102 пациентов.

Основанием для назначения электрофореза 1% раствора КАС явились астенопические жалобы у детей, а также снижение остроты зрения и диагностированные нарушения аккомодации.

Электрофорез проводили по стандартной глазнично-затылочной методике (по Бургиньону) в соответствии с утвержденной Минздравом Республики Беларусь инструкцией [8]. Курс лечения составил 10 дней (10 процедур).

В 3 контрольные группы вошли дети с миопией I, II степени и спазмом аккомодации (по 20 пациентов в каждой) с аналогичными видами нарушений аккомодации. Им проводили сочетанное ортоптическое лечение по традиционным методикам А. И. Дашевского и В. В. Волкова. Длительность курса лечения составила 14 дней.

Клиническими критериями эффективности лечения являлись повышение остроты зрения без коррекции, уменьшение динамической рефракции глаза, восстановление резервов аккомодации.

Результаты и обсуждение

У 92% обследованных пациентов с аномалиями рефракции и астенопическими жалобами до проведения лечения отмечалась слабость аккомодации, что выражалось в отсутствии или значительном уменьшении резервов аккомодации.

В результате проведенного курса лечения во всех основных группах в 100% случаев установлено увеличение резервов абсолютной и относительной аккомодации при миопии I, II, III степеней и при спазме аккомодации у детей с эмметропией.

При миопии I степени увеличение резервов абсолютной аккомодации составило в среднем 3,6 диоптрии (Д), при миопии II степени — 1,25 Д, при миопии III степени — 1,7 Д. В некоторых слу-

чаях отмечалось значительное повышение резервов абсолютной аккомодации (от 0 до 10,0 Д).

Повышение остроты зрения без коррекции регистрировали у 89% детей с миопией I степени, у 93% — со II степенью миопии и у 75% — с миопией III степени. При спазме аккомодации повышение остроты зрения установлено у 100% пациентов.

Уменьшение динамической миопической рефракции глаза отмечалось у пациентов всех групп и оказалось достоверным только при спазме аккомодации и миопии I степени и составило в среднем 1,0 Д.

Основные результаты лечения разных видов нарушений аккомодации у детей основной группы представлены в таблице.

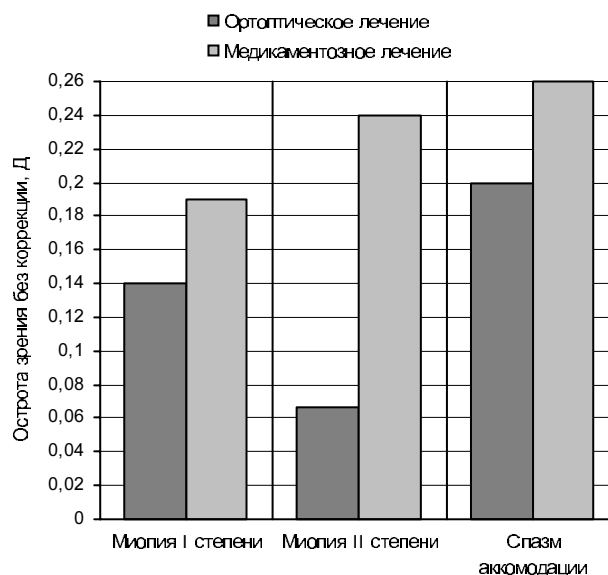
Наиболее высокими и достоверными результатами проведенного курса лечения являются повышение остроты зрения без коррекции и уменьшение динамической рефракции у пациентов со спазмом аккомодации и миопией I степени. У пациентов с миопией II и III степени отмечена аналогичная тенденция: повышение остроты зрения без коррекции и уменьшение динамической рефракции. Однако статистически достоверным оказалось только повышение остроты зрения без коррекции при миопии III степени.

Проведено сравнительное исследование разных методов лечения слабости аккомодации в контрольных группах. Результаты применения разных методов лечения нарушений аккомодации у детей без коррекции представлены на рисунке.

Полученные результаты лечения в контрольных и основных группах детей показали

явные преимущества предложенного сочетанного метода лечения, особенно при миопии II степени. Так, повышение остроты зрения при миопии II степени у пациентов основной группы превосходило результаты у пациентов контрольной группы в среднем в 2 раза. По другим изученным показателям отмечены такие же статистически достоверные различия ($P < 0,05$). Побочные явления не наблюдались ни у одного пациента.

Таким образом, использование комбинированного лечения нарушений аккомодации (сочетание ортоптического и физико-фармакологического лечения) оказывает более выраженный терапевтический эффект и является наиболее рациональным.



Результаты применения разных методов лечения нарушений аккомодации у детей

Результаты применения КАС методом электрофореза в лечении нарушений аккомодации у детей

Вид астенопии	Острота зрения без коррекции, Д		Миопическая рефракция	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Слабость аккомодации при миопии I степени	0,181±0,134	0,329±0,205	2,43±1,021	1,706±0,877
	t=3,813 P<0,01		t=-3,4 P<0,01	
Слабость аккомодации при миопии II степени	0,1±0,093	0,14±0,116	4,93±0,874	4,44±0,873
	t=1,34 P=0,33		t=-1,94 P=0,33	
Слабость аккомодации при миопии III степени	0,064±0,038	0,118±0,053	8,0±1,414	7,313±1,53
	t=2,197 P>0,05		t=-0,874 P>0,5	
Спазм аккомодации	0,275±0,071	0,838±0,074	1,313±0,116	0,344±0,129
	t=14,5 P<0,001		t=-14,765 P<0,001	

Поскольку патология аккомодации и связанные с ней развитие и прогрессирование миопии у детей являются актуальными в детской офтальмологической практике, то физиотерапевтические методы введения новой лекарственной формы КАС могут найти более широкое применение.

Полученные положительные результаты применения метода сочетанной терапии нарушений аккомодации свидетельствуют о его достоверной эффективности благодаря биостимулирующему действию электрического тока и фармакологическому действию растворимой лекарственной формы КАС с пролонгированным и потенцированным механизмом действия.

Применение предлагаемого метода лечения позволяет улучшить аккомодативную функцию органа зрения, растворимую лекарственную форму КАС можно использовать методом электрофореза для лечения слабости аккомодации, которая лежит в основе развития и прогрессирования миопии у детей, а также при пресбиопии и компьютерном зрительном синдроме у взрослых [9, 10]. Препарат может быть востребован в амбулаторной офтальмологической практике у лиц с аномалиями рефракции и нарушениями аккомодации, которые составляют около 50% от общего числа пациентов на приемах в поликлиниках.

При наличии противопоказаний к проведению электрофореза офтальмологическую растворимую лекарственную форму КАС можно применять с помощью метода магнитофореза или фонофореза [7].

Наиболее рациональным явилось комбинированное лечение пациентов с нарушениями аккомодации с применением как традиционно ортоптического лечения или оздоровительной гимнастики для глаз, так и сочетанного физико-фармакологического метода в виде лекарственного электрофореза 1% раствора КАС.

Выводы

1. Применение глазнично-затылочного электрофореза 1% раствора растворимой пролонгированной лекарственной формы кислоты ацетилсалициловой при спазме аккомодации повышает остроту зрения без коррекции у 100% детей, при миопии I, II и III степени — у 89%, 93% и 75% пациентов соответственно.

2. Использование предлагаемого метода позволяет улучшить аккомодативную функцию

органа зрения у 100% пациентов, поскольку способствует достоверному и стойкому повышению резервов абсолютной и относительной аккомодации (в среднем в 2 раза от исходной величины) и уменьшению миопической рефракции глаза в среднем на 1,0 Д.

3. Наибольшая эффективность в лечении спазма аккомодации и слабости аккомодации при миопии I степени установлена при применении электрофореза 1% раствора КАС по глазнично-затылочной методике.

4. Предлагаемый метод лечения является патогенетически обоснованным, безопасным, простым и доступным для всех лечебных учреждений, что позволяет рекомендовать его для более широкого использования в офтальмологической практике.

5. Растворимую лекарственную форму КАС можно использовать для профилактики развития и прогрессирования миопии у детей и «компьютерного зрительного синдрома» у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ястребцева Т. Я., Демидова Т. Е., Поликарпова В. Е. // *Рос. педиатрич. офтальмология.*— 2008.— № 3.— С. 18—21.
2. Гюрджян Т. А., Колтович Г. К., Макарова Л. П. *Первый опыт лечения спазма аккомодации, близорукости и другой патологии органа зрения методом лекарственного электрофореза с 1% раствором ацетилсалициловой кислоты* // *Материалы съезда физиотерапевтов Республики Беларусь.*— Минск, 2008.— С. 171—175.
3. *Лекарственные препараты в России: справочник Видаль.*— М, 2000.— С. 541—43.
4. *Противовоспалительное, жаропонижающее, антикоагулянтное, анальгезирующее средство. Патент 6282 Республики Беларусь, МПК (2004) А61Р 29/00, 7/02, А61К 31/60 / Т. А. Гюрджян, А. И. Бондаренко, П. Т. Петров, Л. Н. Дунец, В. М. Царенков; заявитель: Открытое акционерное общество «Белмедпрепараты».*— № а20000397; заявл. 26.04.00; опубл. 30.06.04.
5. Гюрджян Т. А. *Окуло-окулярные реакции в остром периоде проникающих ранений глаза и факторы, влияющие на их течение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Минск, 1988.
6. Кардаш О. Н. *Обоснование применения инъекционной формы ацетилсалициловой кислоты при вазо-окклюзионных оптикоретинальных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Минск, 2012.
7. Волотовская А. В., Гюрджян Т. А., Колтович Г. К. и др. *Сочетанные физико-фармакологические методы применения кислоты ацетилсалициловой в офтальмологии: Учеб.-метод. пособие.*— Минск, 2012.
8. Гюрджян Т. А., Колтович Г. К. *Метод лечения пациентов с аккомодативными астенопатиями с использованием глазозатылочного электрофореза кислоты ацетилсалициловой: Инструкция по применению*

нию: Утв. МЗ РБ 12.02.2010. № 001-0110; БелМАПО.— Минск, 2010.

9. Гюрджян Т. А., Ворушило Е. А. Лечение компьютерного синдрома: Сб. науч. трудов юбилейной Всероссий. конф. с международным участием, посвящ. 25-летию С.-Петербургского ФГБУ.— СПб., 2012.— С. 95—97.

10. Гюрджян Т. А. // Новости отечественной фармаци.— 2013.— № 1.— С. 24—25.

Поступила 10.12.13.

ACETYSALICYLIC ACID ELECTROPHORESIS UNDER CHILDISH AND ADOLESCENT ACCOMMODATION DISORDERS

T. A. Gyurdjan, E. A. Vorushilo, E. V. Antonova,
L. P. Makarova, N. V. Potryasova, E. G. Tsyganova,
N. V. Sinyugina, L. A. Golenko

Objective. The objective of the study consisted in analyzing the drug electrophoresis of 1% of acetylsalicylic acid (ASA) efficiency and comparing the method with the conventional methods of treating patients having changed accommodation.

Materials and methods. One hundred and twenty nine patients aged 5 to 17 years and demonstrating changed accommodation (spasm, weak accommodation) were observed in the dynamics. Each examined patient was prescribed a complex therapy including orbito-occipital drug electrophoresis of 0.1% ASA solution in accordance with the standard procedure. Traditional orthoptic methods were used in the control group (60 patients). The vision acuity improvement, accommodation reserve increase, myopic

dynamic ocular refraction reduction were used as the treatment efficiency criteria.

Results. The course of treatment using drug electrophoresis of 0.1% ASA resulted in a reliable vision acuity improvement avoiding correction, accommodation reserves increase and myopic dynamic ocular refraction reduction in all patients having various types of accommodation changes their ocular refractions being different. The effect was the most evident in children having spasms as well as in case of weak accommodation at myopia grade I. The vision acuity and the accommodation reserves were shown to increase in the average twice ($P < 0.01$). The results were in the basic group better than in the control group.

Conclusion. Drug electrophoresis of 0.1% ASA improves the accommodative functions of childish and adolescent vision organ in case of any accommodation change kind and is reliably more efficient than the orthoptic method. The method is available, simple and safe and may be used for preventing myopia development and progress. The complex method of the changed accommodation management is more efficient than the conventional drug and orthoptic methods of treating the vision organ pathology making possible expansion of its application.

Key words: changed accommodation, computer syndrome, accommodation spasm, weak accommodation, myopia, accommodation reserves, ocular refraction, orbito-occipital drug electrophoresis, 1% acetylsalicylic acid.

Адрес для корреспонденции:

Гюрджян Татьяна Айрапетовна.

Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения.

220114, г. Минск, ул. Макаенка, 17; сл. тел. (8-017) 237-07-59.

ХРОНИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Камчатнов П. Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения и возможности их фармакологической коррекции / П. Р. Камчатнов, Г. С. Сальникова, Н. А. Михайлова // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.— 2012.— Т. 112, № 6.— С. 72—75.— Библиогр.: 43 назв.

Князькина Ю. А. Оценка выраженности антиастенического эффекта препарата Метапрот у пациентов с хронической ишемией мозга / Ю. А. Князькина // Рус. мед. журн.— 2013.— Т. 13, № 30.— С. 1577—1581.— Библиогр.: 9 назв.

Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга / З. А. Сулина [и др.] // Неврология и нейрохирургия в Беларуси.— 2011.— № 2.— С. 55—64.— Библиогр.: 14 назв.

Котова О. В. Гипертензивная энцефалопатия: патогенез и общие принципы профилактики / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова // Фарматека.— 2010.— № 12.— С. 66—71.

Коцюба А. Е. Иммуногистохимическое исследование H₂S-позитивных нейронов в некоторых структурах головного мозга человека при артериальной гипертензии / А. Е. Коцюба, В. М. Черток // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.— 2012.— Т. 112, № 1.— С. 54—59.— Библиогр.: 28 назв.

Кугаевская Е. В. Ангиотензин превращающий фермент и болезнь Альцгеймера / Е. В. Кугаевская // Биомед. химия.— 2013.— Т. 59, вып. 1.— С. 5—24.— Библиогр.: 163 назв.

Кусткова А. С. Особенности мозгового кровообращения у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / А. С. Кусткова; Нац. мед. акад. последиплом. образования им. П. Л. Шупика.— Киев, 2013.— 20 с. (Шифр 69649а).

Левин О. С. Алгоритм диагностики и лечения дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин, Т. А. Макотрова // Фарматека.— 2012.— № 11.— С. 57—62.— Библиогр.: 35 назв.

Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом / Н. Н. Яхно [и др.] // Неврол. журн.— 2012.— Т. 17, № 4.— С. 49—55.



Е. В. МАЗУРЕНКО

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Выявить корреляции между ультразвукографическими показателями и клиническими проявлениями болезни Паркинсона (БП).

Материал и методы. Обследованы 89 пациентов с БП (1-я группа) и 20 здоровых человек (контрольная группа), сопоставимых по возрасту и полу. Оценена выраженность двигательных, немоторных нарушений, когнитивных и аффективных расстройств. Транскраниальная сонография (ТКС) проведена на ультразвуковом сканере «Aplio XG» («Toshiba», Япония).

Результаты. У 82 (98,7%) пациентов с БП при ТКС выявлена гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС) хотя бы с одной стороны (34,0 мм² справа и 33,5 мм² слева), в группе контроля площадь ГЧС составила 15,5 мм² с каждой стороны. Значимая корреляция обнаружена между суммарной площадью ГЧС и выраженностью немоторных симптомов, ГЧС и возрастом пациентов, выраженностью двигательных симптомов, а также длительностью заболевания. Выявлена значимая обратная зависимость между суммарной площадью ГЧС и результатами тестирования по всем применяемым шкалам, шириной III желудочка и результатами тестирования. У пациентов, имеющих ширину III желудочка более 7 мм, в 89% случаев отмечались когнитивные нарушения. Выявлено, что курение в анамнезе оказывает влияние на течение БП: курившие пациенты имеют меньшую площадь ГЧС и меньшую выраженность двигательных нарушений.

Заключение. Выявленные значимые клиничко-сонографические зависимости позволяют применять ТКС для оценки и объективизации когнитивных нарушений у пациентов с БП. ГЧС является не только маркером функциональной несостоятельности nigrostriарной системы, но и отражает степень выраженности нейродегенеративного процесса при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, транскраниальная сонография, гиперэхогенность черной субстанции, III желудочек.

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из самых распространенных возрастных нейродегенеративных заболеваний, частота которого среди лиц старше 65 лет составляет 950 случаев на 100 000 населения [1]. В связи с постарением населения, в том числе в Республике Беларусь,

БП приобретает особую актуальность. Научные исследования последнего десятилетия показали, что БП — это мультисистемное заболевание, имеющее на начальных стадиях скрытый характер [2]. Согласно современным представлениям, в течении заболевания выделяют 3 периода: латентная фаза, премоторная и фаза моторных проявлений. Диагноз заболевания выставляют через 1—2 года после появления характерных моторных проявлений БП (ригидность, брадикинезия, тремор, постуральная неустойчивость), то есть в 3-ю фазу заболевания, когда уже большая часть nigrostriарных нейронов погибла. Наиболее массивная гибель нейронов происходит за несколько лет до манифестации БП или в первые 2—3 года болезни, поэтому актуален поиск тех методов обследования, которые позволили бы выставить диагноз БП на ранних стадиях — в латентной и премоторной фазе болезни. Такими возможностями в настоящее время обладают только 3 метода нейровизуализации — транскраниальная сонография (ТКС), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [3—6]. Учитывая высокую стоимость обследования и малую доступность ПЭТ и ОФЭКТ для клинической практики во всем мире (в нашей стране они пока отсутствуют), внимание исследователей в последние годы привлекает такой безопасный, неинвазивный и недорогой метод нейровизуализации, как ТКС.

ТКС — это метод ультразвуковой диагностики вещества головного мозга в В-режиме (*от англ. brightness* — яркость), использование которого позволяет получать информацию в виде двухмерных серошкальных томографических изображений анатомических структур в масштабе реального времени, что делает возможным оценить их морфологическое состояние. Применение ТКС началось с конца 80-х годов для нейровизуализации гематом, опухолей, то есть крупных паренхиматозных поражений головного мозга. Технический прогресс и появление нового поколения ультразвуковых аппаратов со значительно более высокими разрешающими возможностями способствовали идентификации нейроанатомических структур небольших размеров, изменения которых лежат в основе

нейродегенеративных заболеваний. Разработан диагностический и методологический стандарты проведения процедуры ТКС при экстрапирамидных расстройствах [7, 8]. ТКС позволяет оценивать размеры и интенсивность эхогенности черной субстанции, базальных ядер, эхогенность срединного шва, состояние желудочковой системы. Наиболее часто ТКС используют для ранней и дифференциальной диагностики БП [9—11]. В 1995 г. Г. Беккер впервые описал характерное усиление эхосигнала в зоне топического расположения черной субстанции — гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС) при проведении ТКС у пациентов с БП [12]. Затем эти исследования подтвердили другие ученые [11, 13—17]. ГЧС выявляется более чем у 90% пациентов с БП [7, 14, 15, 18, 19]. Однако она обнаруживается и у 9% здоровых людей [4, 5, 7, 8, 13], что натолкнуло исследователей на мысль о проведении скрининга эхогенности в зоне топического расположения черной субстанции у лиц без клинических проявлений БП, который показал снижение накопления внутривенно введенной [¹⁸F]-dopa в базальных ганглиях у клинически здоровых пациентов с ГЧС [13]. Эти данные нашли подтверждение в других исследованиях, выявивших развитие БП у некоторых лиц с ГЧС, что позволило рассматривать ГЧС как потенциальный биомаркер премоторной стадии БП [4, 5, 7].

Предполагается, что в основе ГЧС лежит разрастание микроглии в ответ на дегенерацию нейронов с переходом железа, связанного с ферритином, в свободную цитозольную токсическую форму [20]. Увеличение содержания железа в области черной субстанции подтверждают посмертные исследования у человека, экспериментальные работы на животных и данные режима SWI MPT, позволяющего определять увеличение содержания железа в тканях [7, 19, 21].

В настоящее время во всем мире идет активное изучение диагностических возможностей ТКС. Практически полностью неизученными являются корреляции сонографических параметров с клиническими данными, выраженностью немоторных проявлений, результатами нейропсихологического тестирования. Остается спорным, является ли ГЧС маркером риска БП или маркером прогрессии заболевания. G. Becker и соавт. отмечали наличие корреляции между степенью ГЧС и выраженностью моторных симпто-

мов, а также дозой противопаркинсонических препаратов [12]. Однако D. Verg и соавт. выявил неизменность площади ГЧС в течение 5 лет наблюдения за пациентами с БП [22]. Последующие работы также показали независимость ГЧС от длительности и тяжести заболевания, а также степени дофаминергического дефицита в стриатуме, измеренного с помощью ОФЭКТ. Однако Е. Ю. Федотова и соавт. отметила динамическое увеличение площади ГЧС в процессе заболевания у лиц с ранним паркинсонизмом и ее неизменность у пациентов в начале развития БП в позднем возрасте [11]. P. Bartova и соавт. установили меньшие размеры ГЧС у пациентов с гемипаркинсонизмом, что характерно для ранних стадий заболевания, по сравнению с пациентами, имеющими симметричные проявления БП на поздних стадиях болезни [18]. J. Y. Kim и соавт. также отметили зависимость ГЧС от длительности заболевания [16]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования для уточнения диагностических возможностей ТКС и выявления корреляций ГЧС с клиническими показателями, что позволит понять патогенетическую природу этого феномена.

Целью настоящего исследования явился поиск новых возможностей ТКС в диагностике различных клинических проявлений БП, выявление корреляции между ультрасонографическими показателями и немоторными проявлениями БП.

Материал и методы

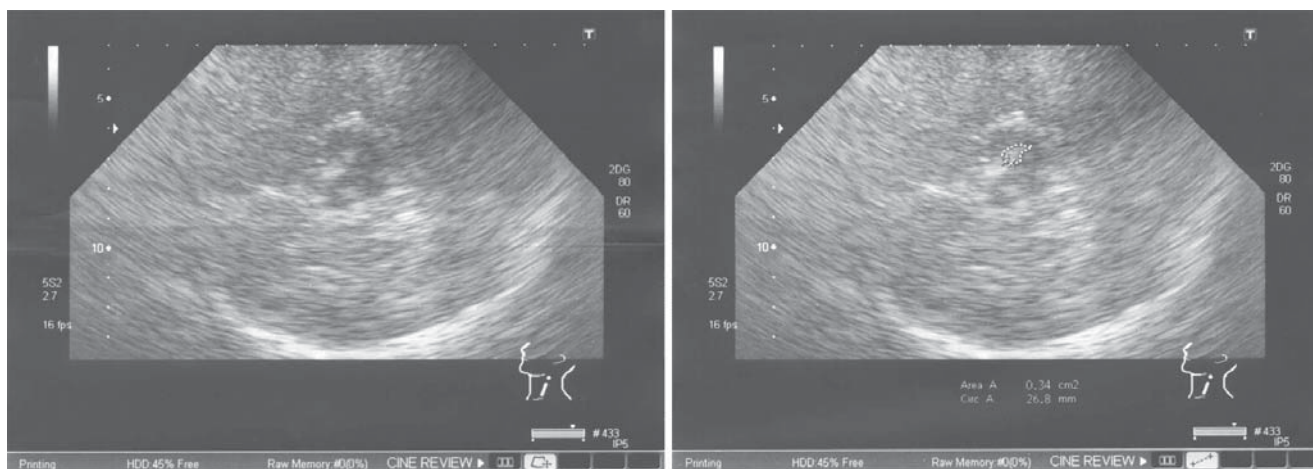
С января 2012 г. по декабрь 2013 г. проведено обследование 89 пациентов с БП в возрасте от 45 до 82 лет (44 (49%) мужчины, 45 (51%) женщин, средний возраст — $65,4 \pm 8,5$ года), находившихся на лечении в I и II неврологических отделениях 5-й клинической больницы Минска. Контрольную группу составили 20 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными основной группы. Диагноз БП устанавливали в соответствии с клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании. Степень тяжести оценивали по шкале Хен—Яра. Диагноз БП выставлен впервые 14 пациентам, в остальных случаях длительность заболевания составила $6,5 \pm 4,9$ года. Тяжесть двигательных нарушений при БП оценивали по унифицированной рейтинговой шкале оценки проявлений БП — UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), III под-

раздел. Наличие немоторных симптомов определяли по «Опроснику немоторных симптомов» (PD NMS Questionnaire), выраженность аффективных нарушений — по «Шкале депрессии Бека» (Beck Depression Inventory — BDI), «Шкале Гамильтона для оценки депрессии» (Hamilton Rating Scale for Depression — HDRS) [23, 24].

Общее состояние когнитивных функций оценивали по «Краткой шкале оценки психического статуса» (Mini-Mental State Examination — MMSE) [25]. Максимальное количество баллов, которое может набрать пациент — 30. Исследование регуляторных функций проводили с помощью методики «Батарейка исследования лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery — FAB), позволяющей оценить способность пациента к саморегуляции деятельности в соответствии с инструкцией, способность к обобщению, беглость речи, программирование двигательных актов и произвольное внимание [26]. Максимальное количество баллов — 18. Для наиболее полного охвата всего спектра когнитивных расстройств при БП использовали специально разработанную для этой цели «Шкалу оценки когнитивных функций при болезни Паркинсона» (Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale — PD-CRS) [27]. Шкала включает тесты на внимание, память, исполнительные и зрительно-пространственные функции, в том числе тест рисования и копирования часов, и дает оценку по субкортикальному и кортикальному дефициту; максимальный общий балл — 134. Данная шкала прошла процесс международной валидации и рекомендована экспертной комиссией Международного общества изучения двигательных расстройств и Европей-

ской федерации неврологических сообществ для оценки когнитивных нарушений у пациентов с БП (EFNS/MDS Task Force on Rating Scales in Movement Disorders).

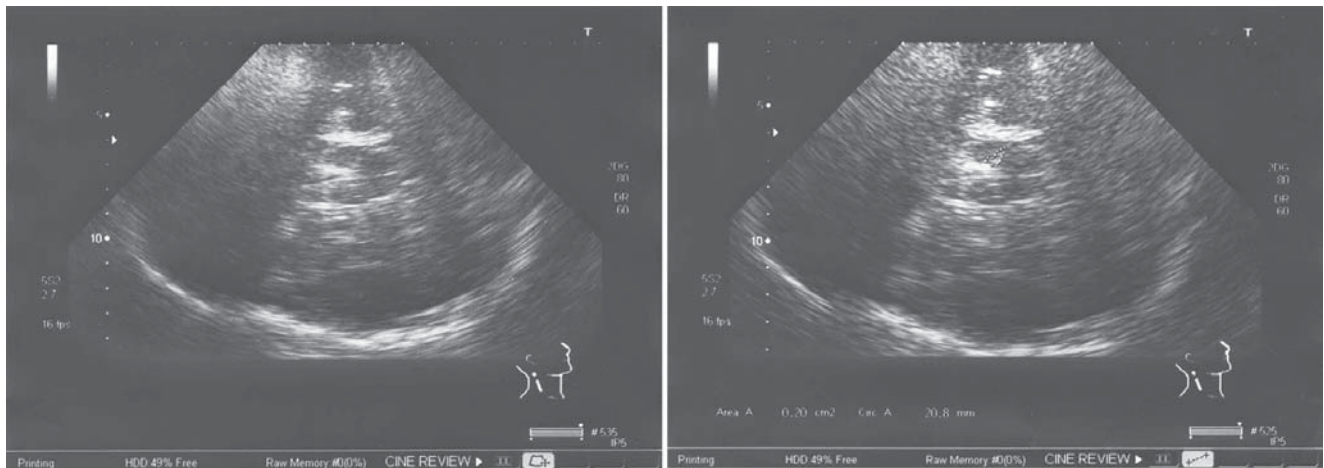
ТКС выполняли на ультразвуковом сканере экспертного класса «Aplio XG» фирмы «Toshiba» (Япония) в В-режиме фазированным секторным датчиком частотой 2,5 МГц. Сонографическое исследование проводили согласно разработанному международному стандарту проведения обследования при экстрапирамидных расстройствах через височное акустическое окно по орбитомеатальной линии в преаурикулярной области с двух сторон в аксиальной плоскости сканирования [7, 8]. Получали изображение среднего мозга, который визуализируется в виде бабочки пониженной эхогенности, окруженной эхогенными базальными цистернами. Отсутствие височных УЗ-окон, то есть удовлетворительной визуализации структур среднего мозга вследствие снижения УЗ-проницаемости, отмечено у 6 (6,7%) человек, в этой связи учитывали результаты обследования 83 пациентов с БП. В группе контроля отсутствие УЗ-окна выявлено у 1 (5%) человека. В ножках мозга ипсилатерально по отношению к датчику в зоне топического расположения черной субстанции оценивали ее наличие и размеры эхогенности, которая в норме имеет пониженную эхогенность и не отличается по показателям УЗИ от окружающего вещества мозга. При наличии повышенной эхогенности черной субстанции для более точной оценки ее площади увеличивали исходное изображение в 2—3 раза (рис. 1, а, рис. 2, а), обводили площадь гиперэхогенности



а

б

Рис. 1. Транскраниальная сонограмма пациента с БП:
а — ГЧС; б — площадь ГЧС 0,34 см² (выделена пунктиром)



а б

Рис. 2. Транскраниальная сонограмма здорового человека:

- а — зона повышенной эхогенности сигнала в области топического расположения черной субстанции;
 б — площадь повышенной эхогенности (выделена пунктиром) $0,20 \text{ см}^2$, в пределах нормы

курсором вручную, при этом площадь рассчитывается автоматически (рис. 1, б, рис. 2, б). Наличие ГЧС признавали, если измеренная площадь превышала нормальные значения, полученные в исследованиях (более $0,20 \text{ см}^2$) [8]. В этой же плоскости сканирования определяли эхогенность срединного шва, визуализировали красные ядра. Затем переходили в плоскость визуализации таламусов (диэнцефальная аксиальная плоскость сканирования), что достигалось наклоном датчика на $10\text{—}15$ градусов вверх, и оценивали ширину III желудочка, определяли также ширину фронтального рога контрлатерального бокового желудочка и наличие возможной гиперэхогенности лентикулярных ядер (рис. 3).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ STATISTICA 8.0 с исполь-

зованием непараметрических методов, поскольку большинство анализируемых переменных не подчинялись закону нормального распределения. Для сравнения двух независимых признаков использовали критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ выполняли согласно критерию Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $0,05$. Количественные признаки определяли при помощи медианы, верхней (25-я перцентиль) и нижней (75-я перцентиль) квартилей в случае распределения, отличного от нормального, при нормальном распределении признака данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения.

Результаты и обсуждение

Средний возраст начала БП у пациентов составил $59,4 \pm 9,8$ года, тяжесть двигательных проявлений заболевания по шкале UPDRS-III оценена в $19 [15; 26]$ баллов. Первоначальное вовлечение левых конечностей отмечено у $37 (44,6\%)$ пациентов, правых — у $46 (55,4\%)$. Начало БП с тремора покоя в одной конечности выявлено у $45 (54,3\%)$ пациентов, со скованности по гемитипу — у $38 (45,7\%)$. Среди немоторных симптомов БП согласно данным «Опросника немоторных симптомов» преобладали жалобы на нарушение сна (97%), гастроэнтерологические расстройства (94%), аффективные нарушения (79%), а также нарушение памяти и концентрации внимания (77%). Выявлена зависимость структуры когнитивных нарушений от возраста пациентов и возраста начала

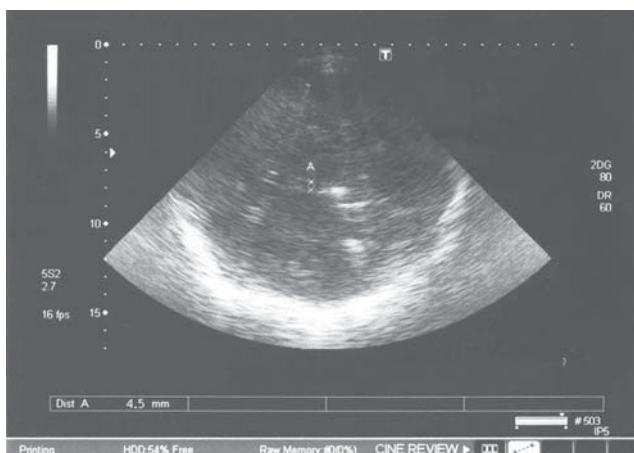


Рис. 3. ТКС на уровне сканирования таламусов, ширина III желудочка $4,5 \text{ мм}$.

заболевания. При этом структура когнитивных нарушений практически не зависела от длительности заболевания и полученного образования (в годах). В частности, у пациентов пожилого возраста преобладали зрительно-пространственные изменения, у молодых пациентов когнитивные нарушения были представлены расстройством исполнительных функций, внимания и рабочей памяти. Зрительно-пространственные нарушения в возрасте до 60 лет отмечены у 9% пациентов, до 70 лет — у 20% и старше 70 лет — у 47% пациентов. Эти изменения отмечались уже на ранних стадиях БП и в наибольшей степени ограничивали способность к самообслуживанию. По результатам проведенного исследования, зрительно-пространственные нарушения выявлены у 30% пациентов в течение первого года после установления диагноза БП. Наличие их также связано с пожилым возрастом пациентов и поздним возрастом начала болезни, но не зависит от ее длительности и полученного образования.

Весьма чувствительным при БП является тест рисования часов — нарисовать часы, расставить все цифры, указать время 10 ч 25 мин (рис. 4, 5).

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между возрастом пациентов и оценкой по шкалам MMSE ($r=-0,40$, $P<0,05$), FAB ($r=-0,60$) и PD-CRS ($r=-0,65$), а также возрастом начала заболевания и нейропсихологическим статусом пациентов: MMSE ($r=-0,38$), FAB ($r=-0,60$) и PD-CRS ($r=-0,62$). Большая выраженность депрессии отмечена у пациентов со сни-

женными когнитивными нарушениями, балльная оценка по «Шкале депрессии Гамильтона» имела обратную корреляционную зависимость с баллами по шкалам MMSE ($r=-0,46$), FAB ($r=-0,48$) и PD-CRS ($r=-0,45$). Демографические, клинические и сонографические данные пациентов представлены в таблице.

У 82 (98,7%) обследованных пациентов при ТКС выявлена ГЧС хотя бы с одной стороны. Справа медиана площади ГЧС составила 34 [28; 38] мм², слева — 33,5 [29; 37] мм², ширина III желудочка — 7,5 [6,3; 9,0] мм. В группе контроля площадь ГЧС слева составила 15,5 [14; 18,5] мм², и справа — 15,5 [13; 17,5] мм². У пациентов с БП значимая корреляция выявлена между суммар-

Клинико-демографические и данные ТКС у пациентов с БП

Показатель	Полученные данные
Пол:	
женский	45
мужской	44
Возраст, лет	65,4±8,5
Возраст начала заболевания, лет	59,4±9,8
Длительность заболевания, лет	6,5±4,9
UPDRS (III подраздел) двигательные нарушения, балл	19 [15; 26]
MMSE, балл	28,0 [26; 29]
FAB, балл	15,5 [13; 17]
PD-CRS, балл	83,5 [72; 94]
Отсутствие височного УЗ-окна, n (%)	6 (6,7%)
Наличие ГЧС, n (%)	82 (98,7%)
Площадь ГЧС справа, мм ²	34,0 [28; 38]
Площадь ГЧС слева, мм ²	33,5 [29; 37]
Суммарная площадь ГЧС с двух сторон, мм ²	66,5 [58; 74]
III желудочек, мм	7,5 [6,3; 9,0]



Рис. 4. Рисунок часов пациентки К. с БП



Рис. 5. Рисунок часов пациента Ш. с БП

ной площадью ГЧС и шириной III желудочка ($r=0,47$, $P<0,05$), шириной III желудочка и возрастом пациентов ($r=0,41$), а также возрастом начала заболевания ($r=0,41$). Корреляционная связь обнаружена также между суммарной площадью ГЧС и выраженностью немоторных симптомов ($r=0,51$), ГЧС и возрастом пациентов ($r=0,31$), выраженностью двигательных симптомов по шкале UPDRS-III ($r=0,31$), а также длительностью заболевания ($r=0,22$). Слабая корреляционная зависимость отмечена между шириной III желудочка и выраженностью аффективных нарушений по шкале Бека ($r=0,28$), а также выраженностью двигательных нарушений ($r=0,27$).

При анализе данных сонографического исследования и результатов нейропсихологического тестирования выявлена обратная корреляционная зависимость между суммарной площадью ГЧС и результатами нейропсихологического тестирования по всем применяемым шкалам: MMSE ($r=-0,34$, $P<0,05$), FAB ($r=-0,36$), PD-CRS ($r=-0,28$). Значимая обратная корреляционная зависимость отмечена между шириной III желудочка и результатами нейропсихологического тестирования по всем применяемым шкалам: MMSE ($r=-0,49$, $P<0,01$), FAB ($r=-0,48$), PD-CRS ($r=-0,48$).

Пациенты, имеющие ширину III желудочка более 7 мм (1-я группа), в 89% случаев имели когнитивные нарушения (MMSE<28 баллов или FAB<17 баллов) и достоверные различия от лиц 2-й группы, у которых ширина III желудочка была менее 7 мм (рис. 6). Критерий Манна—Уитни составил MMSE $U=266,0$, $P=0,049698$; FAB $U=158,0$, $P=0,000234$; PD-CRS $U=173,0$, $P=0,000581$.

Таким образом, расширение III желудочка более 7 мм свидетельствует о наличии когнитив-

ных нарушений у пациентов с БП, и чем больше он расширен, тем больше выраженность когнитивных нарушений. Наблюдаемые значимые корреляционные зависимости позволяют обосновать применение ТКС как доступного, простого, безопасного и неинвазивного метода ранней диагностики когнитивных нарушений у пациентов с БП, используя определение ширины III желудочка. Выявление его расширения, свидетельствующего о начавшемся атрофическом процессе в мозге, имеет прогностическое значение, поскольку, по данным катамнестического исследования, у пациентов, имеющих ширину III желудочка более 7 мм, в течение года отмечается значительный прогресс когнитивных нарушений. Своевременное выявление расширения III желудочка как признака прогрессирующего атрофического процесса позволяет избежать диагностических и тактических ошибок при лечении пациентов с БП и вовремя назначить необходимую терапию. Преимуществами ТКС являются отсутствие противопоказаний к применению и необходимости специальной подготовки пациента, простота и быстрота выполнения, относительно невысокая стоимость, безопасность, неинвазивность обследования, независимость от двигательной активности пациента, возможность неоднократного повторения обследования в динамике без риска для здоровья пациента. Единственным недостатком ТКС является отсутствие височных УЗ-окон у 2—20% лиц европеоидной расы и у 15—60% людей азиатского происхождения [10, 15—18, 28, 29].

Интересные данные получены при использовании ТКС в отношении влияния курения на прогрессирование БП. Известно, что курение снижает риск развития БП и болезни Альцгеймера

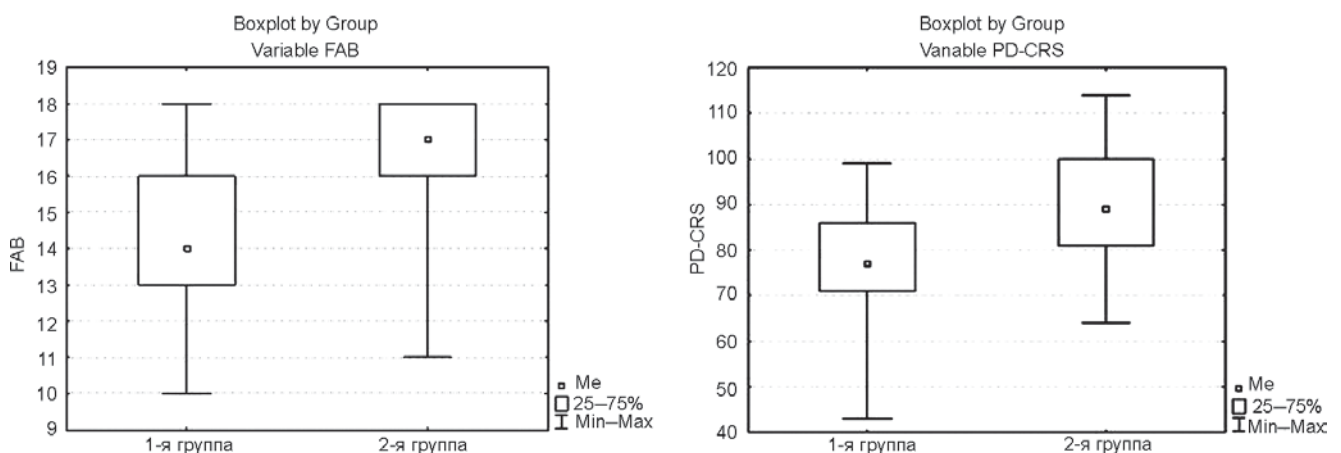


Рис. 6. Когнитивные нарушения у пациентов с БП в зависимости от ширины III желудочка

[30]. Проведенное исследование не показало взаимозависимость результатов нейропсихологического тестирования и курения в анамнезе, однако было выявлено, что курившие пациенты (1-я группа) имеют меньшую выраженность двигательных нарушений и меньшую площадь ГЧС (рис. 7). Критерий Манна—Уитни у куривших пациентов составил $U=284,5$; $P=0,032356$, у некуривших — $U=283,5$; $P=0,031260$.

Следовательно, курение в анамнезе не только снижает риск возникновения БП, но и является фактором, оказывающим влияние на течение заболевания: курившие пациенты имеют меньшую площадь ГЧС и меньшую выраженность двигательных нарушений.

В проведенном исследовании выявлены значимые клиничко-сонографические зависимости между суммарной площадью ГЧС и балльной оценкой по всем когнитивным шкалам, а также между шириной III желудочка и всеми когнитивными шкалами, что позволяет использовать ТКС для оценки и объективизации когнитивных нарушений у пациентов с БП. Обнаруженная статистически достоверная корреляция между суммарной площадью ГЧС с двух сторон и выраженностью немоторных симптомов, длительностью заболевания, а также выраженностью двигательных нарушений позволяет сделать вывод, что ГЧС является не только маркером функциональной несостоятельности nigrostriарной системы, как считалось ранее, но и в определенной степени отражает выраженность нейродегенеративного процесса при БП.

Учитывая полученные данные, можно высказать предположение о другом механизме протективного действия курения. Ранее счита-

лось, что никотин оказывает дофамин-стимулирующее действие и именно из-за этого снижается риск возникновения БП. Учитывая ольфакторную теорию патогенеза БП, высказанную Н. Вгаак, о начальном поражении ольфакторных луковиц при БП с последующим распространением на другие отделы мозга, можно предположить, что содержащиеся в табаке вещества способны вызывать биохимические изменения, ведущие к уменьшению начальных конформационных изменений молекулы α -синуклеина в эпителии обонятельных луковиц [2]. Это способствует уменьшению дегенерации нейронов черной субстанции и, следовательно, меньшему вторичному разрастанию нейроглии с накоплением аномальных железосвязанных белков в черной субстанции, видимому на УЗИ как меньшая площадь ГЧС. Гипотеза о возможности протективного действия никотина на уровне обонятельных луковиц позволяет высказать предположение об эффективности эндоназального введения лекарств при лечении БП, а также эндоназальной терапии когнитивных нарушений. Как всякая гипотеза, это предположение нуждается в дальнейшем подтверждении и не уменьшает риск развития рака легкого, гортани, колоректального рака и сердечно-сосудистых катастроф у курящих людей.

Таким образом, в течение последнего десятилетия новый метод нейровизуализации — транскраниальная сонография — находит все более широкое применение во всем мире при проведении научных исследований и в клинической практике и, согласно данным настоящего исследования, может использоваться также и для объективизации когнитивных нарушений при БП.

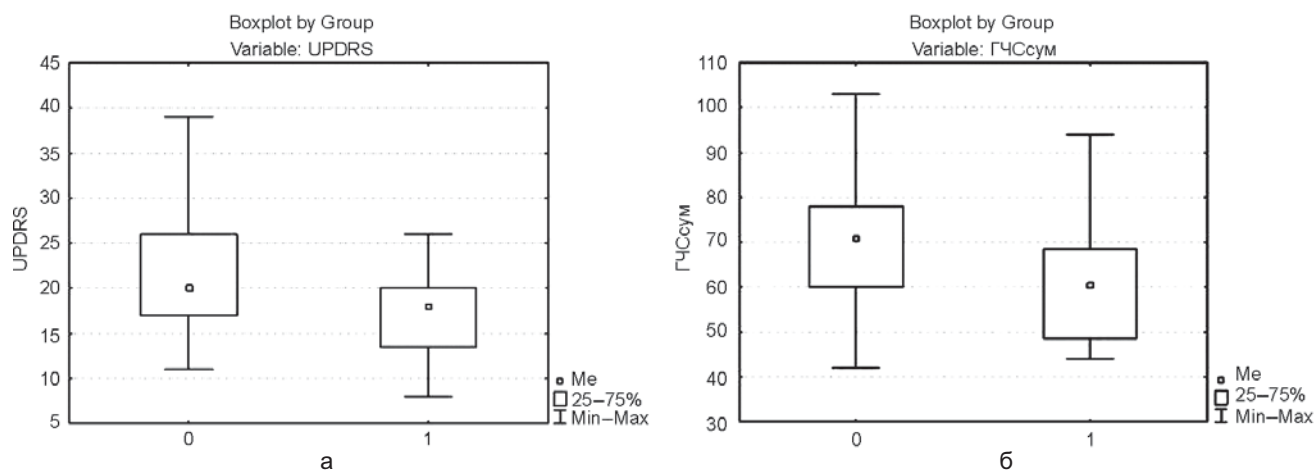


Рис. 7. Выраженность двигательных нарушений (а) и площадь ГЧС (б) у пациентов в зависимости от факта курения в анамнезе

Выводы

1. Структура когнитивных нарушений зависит от возраста пациентов и возраста начала заболевания и практически не зависит от длительности заболевания и полученного образования. У пациентов пожилого возраста преобладают зрительно-пространственные нарушения, у молодых пациентов когнитивные нарушения представлены расстройством исполнительных функций, внимания и рабочей памяти.

2. Расширение III желудочка, оцениваемое с помощью транскраниальной сонографии, позволяет объективизировать когнитивные нарушения и прогнозировать их дальнейшее прогрессирование.

3. Транскраниальная сонография является безопасным, быстровыполнимым и экономически эффективным методом объективизации когнитивных нарушений.

Работа проведена с поддержкой гранта БФФИ № M13-053.

ЛИТЕРАТУРА

- Wirdefeldt K., Adami H., Cole Ph., et al. // *Eur. J. Epidemiol.*— 2011.— Vol. 26. (Suppl. 1).— P. 1—58.
- Braak H., Tredici K. D., Rub U., et al. // *Neurobiol. Aging.*— 2003.— Vol. 24.— P. 197—211.
- Brooks D. J. // *Parkinsonism Relat. Disord.*— 2012.— Vol. 18 (Suppl. 1).— P. 31—33.
- Berg D., Seppi K., Behnke S., et al. // *Arch. Neurol.*— 2011.— Vol. 68.— P. 932—937.
- Berg D. // *J. Neural. Transm.*— 2011.— Vol. 118.— P. 613—619.
- Jacoby N., Stone J., Henchcliffe C. // *US Neurol.*— 2011.— Vol. 7.— P. 15—20.
- Berg D., Godau J., Walter U. // *Lancet Neurol.*— 2008.— Vol. 7.— P. 1044—1055.
- Walter U., Behnke S., Eyding J., et al. // *Ultrasound. Med. Biol.*— 2007.— Vol. 33.— P. 15—25.
- Bartova P., Skoloudik D., Baret M., et al. // *J. Biomed. Pap. Med.*— 2008.— Vol. 152.— P. 251—258.
- Mehnert S., Reuter I., Schepp K., et al. // *BMC Neurol.*— 2010.— Vol. 10.— P. 9.
- Федотова Е. Ю., Чечеткин А. О., Шадрин М. И. и др. // *Журн. неврологии и психиатрии.*— 2011.— Vol. 11.— С. 1—49.
- Becker G., Seufert J., Bogdahn U., et al. // *Neurology.*— 1995.— Vol. 45.— P. 182—184.
- Berg D., Becker G., Zeiler B., et al. // *Neurology.*— 1999.— Vol. 53.— P. 1026—1031.
- Walter U., Wittstock M., Benecke R., Dressler D. // *J. Neural. Transm.*— 2002.— Vol. 109.— P. 191—196.
- Huang Y. W., Jeng J. S., Tsai C. F., et al. // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. 550—555.
- Kim J. Y., Kim S. T., Jeon S. H., Lee W. Y. // *Ibid.*— P. 1922—1926.
- Okawa M., Miwa H., Kajimoto Y., et al. // *Intern. Med.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1527—1531.
- Bartova P., Skoloudik D., Ressler P., et al. // *J. Ultrasound Med.*— 2010.— Vol. 29.— P. 37—42.
- Zecca L., Berg D., Arzberger T., et al. // *Mov. Disord.*— 2005.— Vol. 20.— P. 1278—1285.
- Jellinger K., Paulus W., Grundke-Iqbal I., et al. // *J. Neural. Transm.*— 1990.— Vol. 2.— P. 327—340.
- Berg D., Roggendorf W., Schroder U., et al. // *Arch. Neurol.*— 2002.— Vol. 59.— P. 999—1005.
- Berg D., Merz B., Reiners K., et al. // *Mov. Disord.*— 2005.— Vol. 20.— P. 383—385.
- Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., et al. // *Arch. Gen. Psychiatr.*— 1961.— Vol. 4.— P. 320—325.
- Hamilton M. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 1960.— Vol. 23.— P. 56—62.
- Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. // *J. Psychiatr. Res.*— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
- Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. // *Neurology.*— 2000.— Vol. 55.— P. 1621—1626.
- Pagonabarraga J., Kulisevsky J., Llebaria G., et al. // *Mov. Disord.*— 2008.— Vol. 23.— P. 998—1005.
- Hagenah J., Konig I. R., Sperner J., et al. // *Neuroimage.*— 2010.— Vol. 51.— P. 28—32.
- Skoloudik D., Walter U. // *Int. Rev. Neurobiol.*— 2010.— Vol. 90.— P. 7—34.
- Fratiglioni L., Wang H. X. // *Behav. Brain Res.*— 2000.— Vol. 113.— P. 117—120.

Поступила 19.12.13.

NEW POSSIBILITIES OF TRANSCRANIAL SONOGRAPHY FOR PARKINSON'S DISEASE DIAGNOSIS

E. V. Mazurenko

Transcranial sonography (TCS) is a new method of neurovisualization used for Parkinson's disease (PD) diagnosis at an early stage.

Objective. Determination of correlation between the PD sonographic indicators and clinical manifestations was the objective of the study.

Materials and methods. Eighty nine PD patients (group 1) and twenty healthy persons (control group) comparable by the age and sex were examined. The movement, non-motor disorders, cognitive and affective impairments load was assessed. Transcranial sonographic examinations were performed using an ultrasound scanner Aplio XG (Toshiba, Japan).

Results. Eighty two (98.7%) of the PD patients demonstrated the substantia nigra hyperechogenicity (SNH) at least on one side (34.0 mm² on the right and 33.5 mm² on the left). The SNH area in the control group was 15.5 mm² on each side. A reliable correlation was determined between the SNH total area and the non-motor disorders, the SNH and the patient's age, the movement capacity as well as the disease duration. A reliable reverse dependence was determined between the SNH total area and test results according each applicable scale, the ventricle III width and the test results. In 89% of cases patients having ventricles wider 7 mm demonstrated cognitive disorders. History of smoking was found to influence the PD course: the persons used to smoke had the smaller SNH area and less pronounced problems with movements.

Conclusion. The clinical and sonographic dependence determined allows apply TCS examinations for assessing and objectifying the cognitive disorders in PD patients. In addition to reflecting the substantia nigra functional failure, TCS reflects the neurodegenerative process severity in PD persons.

Key words: Parkinson's disease, transcranial sonography, substantia nigra hyperechogenicity, ventricle III.

Адрес для корреспонденции:

Мазуренко Екатерина Валерьевна.

Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сп. тел. (8-017) 290-98-38.



ХРОНИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Старее население не только в нашей стране, но в мире в целом, возрастает частота возникновения «возрастзависимых» болезней (атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), что обуславливает рост числа пациентов с цереброваскулярными хроническими заболеваниями. Проблему ведения пациентов с нарушением мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии участники заседания круглого стола под председательством профессора В. В. Пономарева обсудили в редакции журнала «Здравоохранение».

В. В. Пономарев, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— С пациентами с хронической сосудистой мозговой недостаточностью сталкиваются врачи практически всех терапевтических специальностей, в процессе распознавания патологии принимают участие врачи ультразвуковой и лучевой диагностики, смежных специальностей. Поскольку проблема мультидисциплинарная, нам нужно научиться говорить на одном языке.

Следует разобраться с терминологией. Понятие «дисциркуляторная энцефалопатия» применяется только на территории стран бывшего Советского Союза (его предложили советские неврологи В. М. Коган и Г. А. Максудов в 1958 г.), в Европе и США такого термина просто не существует. Следует отметить, что в нашей стране он применяется неоправданно широко: иногда пациенту устанавливают диагноз только на основании того, что возраст человека превысил 60, 70 или 80 лет.

Предстоит выработать единое мнение по вопросам диагностики, выбора адекватного лечения, поскольку возникает риск полипрагмазии... Какие методы диагностики предпочтительны, на что стоит ориентироваться, а что исключить из нормативных документов (реально существующие протоколы в неврологии датируются 2005 г.). Прошу обратить внимание на вопросы экспертизы (встречаются случаи, когда практические врачи в посмертном эпикризе в качестве основной причины смерти пациента указывают дисциркуляторную энцефалопатию, что просто недопустимо).

В. Б. Смычек, директор РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, доктор медицинских наук, профессор:

— Несколько слов о патогенезе. Одно из понятий гласит, что дисциркуляторная энцефалопатия — это медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, приводящая к нарастающим диффузным, структурным изменениям с нарушением мозговых центров. У человека возникают множественные маленькие (0,5—2 мм) инфаркты головного мозга, напоминающие лакуны (отсюда название — лакунарные инфаркты),

которые склонны сливаться, образуя наружную, внутреннюю или смешанную водянку, в результате чего происходит атрофия мозгового вещества, причем чаще в патологический процесс вовлечена лобная доля, что обуславливает нарушения психики. Энцефалопатию можно приостановить, но ликвидировать указанные явления невозможно.

К вопросу о реабилитации и экспертизе вернуться несколько позже. Никакое другое заболевание не представляет такой легкости и в то же время такой сложности в установлении диагноза. Как же врачам шифровать листки нетрудоспособности, если термина «дисциркуляторная энцефалопатия» нет в МКБ-10? Диагноз «советский», а проблема международная. Существует масса синонимов, и все они справедливы... Студентам на лекции объясняю, что есть другие шифры: синдром последствий сотрясения головного мозга (энцефалопатия), токсическая, неутонченная, алкогольная энцефалопатия, прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия... Энцефалопатия сложного генеза, атеросклеротическая, гипертоническая — понятия, к которым привыкли со времен Советского Союза, — также имеют право на жизнь и активно применяются в практике.

В. В. Пономарев:

— Раиса Александровна, выскажете мнение как специалист-невролог, который работает с возрастными пациентами, какие дополнительные методы исследования можно использовать для подтверждения либо исключения хронической сосудистой мозговой недостаточности?

Р. А. Михалюк, доцент кафедры геронтологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Вот уже 17 лет я работаю в Республиканском клиническом госпитале инвалидов Великой Отечественной войны им. П. М. Машерова, где примерно 85% пациентов неврологических отделений — люди с сосудистой патологией головного мозга.

Многие авторы сравнивают дисциркуляторную энцефалопатию со своеобразной эпидемией. Широкому ее распространению среди населения способствуют не только негативные стороны современной жизни (гиподинамия, нерациональное питание, курение, алкоголизация, стрессы и пр.), значительный вклад вносит также процесс старения.

В качестве факторов риска развития и прогрессирования хронической сосудистой мозговой недостаточности рассматривают атеросклероз, сахарный диабет, соматическую патологию, но наиболее тяжелые формы хронической сосудистой мозговой недостаточности обуславливает артериальная гипертензия.

При терапии этой патологии у пожилых следует корректировать не только основное заболевание, но учитывать и сопутствующую патологию, поскольку для пациентов старших возрастных групп характерна полиморбидность, нередко ведущая к полипрагмазии (порой число одновременно назначенных препаратов доходит до десяти). Нужно использовать лекарственные средства, обладающие полифакторным действием не только на сосуды головного мозга, но и на другие органы.

К примеру, милдронат может быть препаратом выбора в терапии пожилых людей. Учитывая, что практически у 95—98% пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией наблюдается ишемическая болезнь сердца, использование таких препаратов оказывает антиоксидантный, кардио- и нейропротективный эффект.

Очень важно определить стадию заболевания на основе когнитивных нарушений в сочетании с неврологическими синдромами, учитывая ведущие этиологические факторы. Среди методов диагностики основную роль играет нейровизуализация, учет степени поражения мозговой ткани, УЗИ сосудов головного мозга. Отмечу, что такой метод, как реоэнцефалография (РЭГ), уже морально устарел.

В. В. Пономарев:

— Поддержу коллегу. Действительно, практика показывает, что большинство терапевтов и неврологов переоценивают результаты РЭГ для диагностики хронической сосудистой мозговой недостаточности. Нужно учитывать, что это функциональная методика, которая косвенно отражает сиюминутное состояние, поэтому на основании полученных результатов нельзя подтвердить или исключить диагноз, тем более назначить курс лечения.

А. Е. Семак, профессор кафедры нервных и нейрохирургических болезней БГМУ, доктор медицинских наук:

— В одной из диссертационных работ, посвященной нарушениям дыхательной функции у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью, приведены статистические данные: дисциркуляторная энцефалопатия является ведущей патологией у возрастных пациентов и встречается в 680 случаях на 1000 населения, у 11—13% — приводит к летальному исходу.

Что же лежит в основе развития дисциркуляторной энцефалопатии? Если рассмотреть причины возникновения мозговых инсультов, можно выделить три пункта: состояние сердечно-сосудистой деятельности, сосудистой системы и свертывающей системы крови. Сегодня мы говорим о гипертонической энцефалопатии как таковой. Важно отметить, что дисциркуляторная энцефалопатия имеет 3 стадии с характерными функциональными нарушениями. Когда сотрудники кафедры занимались вопросами прогнозирования мозгового инсульта, пришли к выводу, что инсульты на фоне гипертонического криза чаще развиваются у лиц молодого возраста, у пожилых пациентов наблюдается хроническая цереброваскулярная недостаточность. Дисциркуляторная энцефалопатия наносит ущерб не только в морально-этическом плане, но и в плане трудоспособности, что переводит ее из медицинской проблемы в разряд медико-социальных.

В. В. Пономарев:

— Хотелось бы услышать мнение смежных специалистов. Как, на ваш взгляд, можно улучшить взаимодействие между неврологами и терапевтами, как научить врача общей практики правильно диагностировать?..

Н. Н. Силивончик, зав. кафедрой общей врачебной практики БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Врач общей практики находится в наиболее сложном положении, поскольку встречается с первыми, еще неточно обозначенными, симптомами заболевания. Мы все прекрасно знаем, что «невинный» симптом может оказаться существенным.

Участники круглого стола начали разговор с того, что такого понятия, как дисциркуляторная энцефалопатия не существует, а сейчас мы обсуждаем стадии этого заболевания. Врачу общей практики важна определенность в терминологии. Было бы правильно, чтобы он располагал инструкциями или протоколами для этого уровня оказания помощи, конкретными, простыми и понятными материалами.

Сегодня врачи общей практики целенаправленно изучают особенности ведения пациентов с сосудистой патологией, занимаются профилактикой, выявляют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, предпринимают попытки минимизировать их.

В. В. Пономарев:

— Патология сердца — один из факторов риска развития хронического нарушения мозгового кровообращения...

Е. Л. Трисветова, профессор 2-й кафедры внутренних болезней БГМУ, доктор медицинских наук:

— Обсуждение проблемы гипертонической энцефалопатии, или ангиоэнцефалопатии, нужно начинать с терапевтов. Почему? Прежде других, «узких», специалистов пациентами с артериальной гипертензией занимаются терапевты. Назначая адекватную антигипертензивную терапию и достигая у пациента целевого уровня артериального давления, терапевты могут предупредить те тяжелые нарушения мозгового кровотока и когнитивных функций, к которым приводит артериальная гипертензия.

Помимо артериальной гипертензии известно много других болезней сердца, вызывающих нарушения мозгового кровотока: пороки сердца, кардиомиопатии, аритмии сердца, обуславливающие нарушение гемодинамики, вызывающие изменения ауторегуляции мозгового кровотока и появление очагов лейкоареоза. Одним словом, с лечебной тактики терапевта или кардиолога начинается профилактика хронического нарушения мозгового кровообращения. Именно артериальная гипертензия, диагностируемая у 40—50% населения, относится к наиболее распространенным факторам риска развития острого и хронического нарушения мозгового кровотока. К сожалению, приверженность лечению у пациентов с артериальной гипертензией невысока, далеко не все соблюдают врачебные рекомендации. Большинство на фоне снижения давления уменьшают количество назначенных препаратов или вообще отказываются их принимать. Согласно американским рекомендациям 2011 г. по профилактике инсульта, снижение артериального давления эффективно уменьшает риск развития постинсультной деменции.

Предупреждать развитие хронического нарушения мозгового кровотока необходимо с молодых лет. Мне попали в руки данные интересного научного исследования 2007 г. По результатам магнитно-резонансной томографии, у 25% обследованных в возрасте до 55 лет с диагностированной за 4 года до этого артериальной гипертензией выявлена субкортикальная ишемия мозга с когнитивными нарушениями. Выводом служит утверждение о том, что постоянная, «агрессивная» антигипертензивная терапия способствует предотвращению нарушений мозгового кровотока. Ингибиторы АПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов — основные классы препаратов, обладающих антигипертензивным и органопро-

тективным действием, влияющим на кровоток в сосудах головного мозга и обладающих свойством нейромодуляции (лозартан). Необходимо своевременно назначать и гиполипидемическую терапию, часто сартанами, которые улучшают показатели липидного спектра крови и проявляют плейотропные эффекты — улучшают функцию эндотелия, уменьшают вязкость крови, замедляют прогрессирование атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы, коронарных сосудах, оказывают антиоксидантный эффект.

В лечении пациентов с ангиоэнцефалопатией и хроническими нарушениями мозгового кровотока применяют милдронат — препарат, оказывающий цитопротективный и антиоксидантный эффект. Милдронат улучшает энергообеспечение ишемизированной ткани головного мозга и сердца путем оптимизации образования и расходования энергии; снижает интенсивность свободнорадикальных процессов и инактивирует свободные активные радикалы кислорода, образующиеся вследствие ишемического стресса. На фоне лечения милдронатом улучшается физическая и умственная работоспособность, уменьшается выраженность когнитивных расстройств.

Хочу напомнить еще об одной проблеме, возникающей у пациентов молодого возраста с аномалиями мозговых сосудов, сонных артерий, отхождением артерии от дуги аорты, гипоплазией сосудов, влекущими нарушения мозгового кровотока. К 30—35 годам у них появляются стойкие хронические нарушения мозгового кровообращения и когнитивные расстройства. Это контингент пациентов, на которых нужно своевременно обращать внимание. К сожалению, у терапевтов мало инструментов, с помощью которых можно выявить нарушения мозгового кровотока. Допплеровское исследование сосудов сонных артерий — один из методов, который позволяет обнаружить изменения стенок и гемодинамики в крупных артериях, намного эффективнее — магнитно-резонансная томография, которая, правда, не может быть отнесена к методам скрининга.

В. В. Пономарев:

— Как заинтересовать пациентов в своем здоровье? Как повысить приверженность лечению?

Р. В. Хурса, зав. кафедрой поликлинической терапии БГМУ, кандидат медицинских наук, доцент:

— Терапевты, гипертензиологи, врачи стационаров постоянно говорят пациентам, что следует регулярно принимать назначенные препараты. Важно отметить, что артериальная гипертензия — один из первых симптомов какого-то неблагополучия в системе кровообращения, причем с его появлением начинается быстрое ухудшение состояния сосудов в организме, в том числе сосудов головного мозга, возникают осложнения уже самой гипертензии. Но почему развивается это неблагополучие и гипертензия? Что первично, а что вторично?

Не спорю, очень важно лечить артериальную гипертензию, но задача терапевтов состоит в том, чтобы как можно раньше выявить патологию. Именно терапевты должны первыми увидеть признаки начинающихся проблем, в том числе в нервной системе, значит, нужно четко представлять, о чем идет речь. Дисциркуляторную энцефалопатию диагностируют практически у всех пожилых пациентов, так сказать, на всякий случай. Но если разобраться, какие в нашем распоряжении мето-

ды диагностики этого состояния? Мы видим, когда процесс зашел далеко. Назрела необходимость внедрять методы ранней диагностики, думаю, неврологи имеют такую возможность. Взять, к примеру, специальные опросники — объективный инструмент, который позволяет в динамике проследить изменения когнитивных функций.

Коснусь также вопроса сотрудничества терапевтов и неврологов. В первую очередь это должна быть информационная помощь: терапевты амбулаторного звена должны четко знать позицию коллег-неврологов в отношении цереброваскулярной патологии. В этом плане будут полезны междисциплинарные конференции. Тут же возникает и вопрос преемственности врачей стационаров и поликлиник. В нынешних условиях дефицита специалистов в поликлиниках грамотные и конкретные рекомендации лечащего врача стационара (эпикриз) значительно помогают выработать тактику амбулаторного лечения и ведения пациента, остается наблюдать человека в динамике, корректировать терапию. Ваша помощь просто незаменима.

Сегодня за круглым столом коллеги отметили, что специалисты должны говорить на одном языке. К сожалению, порой на разных языках говорят даже представители одной специальности: терапевт амбулаторного звена и терапевт стационара не всегда понимают друг друга, концентрируя внимание исключительно на проблемах своего уровня.

Позвольте еще одну ремарку: необходимо помнить и о немедикаментозных методах лечения гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, в реальной практике о них просто забывают или не успевают рассказать пациентам. Мы можем уговорить человека принимать лекарственные препараты, но просто нереально приобщить его к занятиям лечебной физкультурой, которая между тем существенно улучшает гемодинамику и настроение... Люди продолжают верить только в «чудодейственные» таблетки.

В. В. Пономарев:

— Предлагаю посмотреть на данную проблему несколько с другой позиции. Иногда мы проявляем чрезмерную активность в лечении гиперхолестеринемии, на которую еще лет 30 назад обращали мало внимания. Достаточно увидеть в биохимическом анализе крови значение общего холестерина выше 6,0, как начинают активно назначать липидоснижающую терапию, без исследования липидограммы. Понимаю, что борьба с холестерином важна, но нужно помнить, к примеру, что липопротеины высокой плотности задействованы в процессе образования половых гормонов, поэтому ни в коем случае нельзя лечить молодых мужчин, не зная, липопротеины какой плотности превалируют.

М. М. Ливенцева, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология», кандидат медицинских наук:

— Назначать статины молодому мужчине с указанным уровнем общего холестерина нет надобности, если отсутствуют признаки ишемической болезни сердца, когда по шкале SCORE отмечается невысокий риск развития осложнений. Нужно оценивать не цифру общего холестерина, а уровень сердечно-сосудистого риска, и если пациент имеет повышенное давление, то в таком случае нужно назначать адекватную антигипертензивную терапию.

В нашей стране насчитывается более 1 млн 800 тыс. пациентов с артериальной гипертензией. Нет ни одной другой патологии, которая охватывала бы все возраста. Если рассмотреть, как высокое артериальное давление моделирует работу головного мозга, то можно выделить три мощных блока: во-первых, это фактор риска развития атеросклероза, атеротромбоза, инфаркта мозга; во-вторых, оно вызывает гипертензивное поражение мелких артерий, вследствие чего развиваются геморрагии, лакунарные инфаркты, фокальное поражение белого вещества; в-третьих, приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока — гипертензивная энцефалопатия.

Мы констатируем уже последствия острой сосудистой катастрофы. Никто из пациентов не говорит, что в течение 30 лет у него повышался уровень холестерина или артериальное давление, они скорее назовут день, когда случился инфаркт или инсульт, когда выполнено аортокоронарное шунтирование. Мы опаздываем с диагностикой. Сегодня ведущие гипертензиологи мира предлагают внести в стратификацию рисков не толщину комплекса «интима—медиа» общей сонной артерии как объекта, а дисфункцию эндотелия. Да, пока нет таких маркеров, но стоит об этом задуматься.

С 2000 г. в широкой мировой практике не появились новые антигипертензивные препараты, и мы должны в реальной практике правильно использовать те, что есть. По статистике, только 50% пациентов в течение года принимают назначенную терапию (один препарат), если назначили два лекарства — доля приверженных лечению пациентов снижается до 30%, и только каждый десятый принимает три лекарственных препарата. В таком случае понятно, почему не снижается число острых сосудистых катастроф, а, наоборот, ежегодно увеличивается количество инсультов.

Отсутствие приверженности терапии — огромная проблема. У кардиологических пациентов практически не встречается монотерапия: им назначают 2—3 антигипертензивных препарата, плюс статины и дезагреганты... Учитывая, что большинство пациентов принимают лекарства, блокирующие ренин-ангиотензивную систему (ингибиторы АПФ, сартаны), возникает вопрос, что можно добавить в таком случае? Сегодня уже говорили про милдронат: с одной стороны, он влияет на оксидантный стресс, с другой — на энергетику клетки и может потенцировать действие ингибиторов АПФ, что позволяет сократить количество назначаемых лекарственных препаратов.

В. В. Пономарев:

— Попрошу помочь развеять миф о роли компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике или опровергнуть мою неправоту. Что я имею в виду. При естественном старении у человека происходит атрофический процесс, признаки которого обнаруживают во время обследования специалисты по лучевой диагностике, после в заключении пишут, что выявлены признаки в пользу дисциркуляторной энцефалопатии. Но этот атрофический процесс может быть и следствием возраста или других многочисленных причин, не связанных с дисциркуляторной энцефалопатией.

А. И. Алешкевич, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии БГМУ, кандидат медицинских наук, доцент:

— Специалисты лучевой диагностики дают заключение по результатам визуализационных методов. Врач

должен учитывать анамнез, клиническую картину и лабораторные данные. Много зависит от опыта специалиста лучевой диагностики, знания клиники и патогенеза заболевания. Поэтому, безусловно, возникают различные трактовки данного рода изменений.

Сегодня в арсенале методов лучевой диагностики при определении хронического нарушения мозгового кровообращения используются рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, ультразвуковое исследование, ангиография, КТ, КТ-ангиография, МРТ и МРТ-ангиография. При этом необходимо отметить, что рентгенография шейного отдела позвоночника обладает относительно низкой диагностической эффективностью. С другой стороны, МРТ — один из самых высокотехнологических методов — позволяет визуализировать изменения в головном мозге, которые свидетельствуют об ишемии (лейкоареоз, расширение ликворных систем, атрофия мозга). Однако эти изменения, как правило, характерны для поздних стадий заболевания.

УЗИ в диагностике поражений экстракраниальных и интракраниальных сосудов имеет достаточно большие возможности, позволяет определить как прямые, так и косвенные признаки нарушения кровотока в данной области. Кроме того, доступность, относительная простота и небольшие экономические затраты позволяют говорить об ультразвуковом исследовании в диагностике хронического нарушения кровотока как о скрининговом методе.

А. Г. Захаренко, зав. кафедрой клинической фармакологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Подходы к лечению сложные, так как насчитывается не менее 5 патогенетических вариантов хронической ишемии мозга. Многие врачи в силу неопытности стремятся назначить препараты «от всего понемножку», что ведет к полипрагмазии.

В лечении хронической ишемии основное значение придается базисной фармакотерапии. В целом она не вызывает особых споров, но все же неоднозначна при ведении пожилых пациентов. Современная базисная терапия складывается из противогипертензивных препаратов, гиполипидемических (статины), лекарственных средств, улучшающих циркуляцию, антиагрегантов (при тромбозе мелких вен), непрямых антикоагулянтов (при пароксизмальной форме мерцания предсердий, протезировании сердечного клапана и т. д.). Важно также учитывать фармакогенетические особенности метаболизма человека. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрированы современные препараты, имеющие доказательную базу эффективного применения для профилактики и лечения ишемических инсультов.

Аспирин — препарат № 1 антиагрегантной терапии; доступны различные формы, правда, нужно учитывать ограничения (возможно развитие эрозивно-язвенных поражений, резистентности: чем старше человек, тем менее эффективен препарат). Отмечу, что неврологи правильно выбирают дозировку — 1 мг на кг массы тела в сутки. Не всегда наблюдается должный и нужный эффект использования клопидогреля (сейчас создали новый препарат из группы тенопиридинов, который используют пока только в России, он менее подвержен влиянию метаболической системы).

Большая доказательная база о влиянии статинов на атеросклеротические поражения коронарных и церебральных сосудов. Но взаимодействие препаратов очень опасно в плане развития рабдомиолиза.

В. В. Пономарев:

— Поскольку сегодня речь идет о пожилых пациентах, как правило, принимающих одновременно от 5 до 7 медикаментов (по разным причинам), скажите несколько слов о преимуществах препаратов с множественным механизмом действия.

А. Г. Захаренко:

— Хочу остановиться на двух моментах в отношении подходов к лечению: пациентам старше 80 лет нежелательно резко снижать артериальное давление со 180/120 мм рт. ст. до 120/70 мм рт. ст., иначе можно сорвать гемодинамику. Необходимо медленно и постепенно снижать уровень артериального давления, объясняя пациенту необходимость постоянно принимать препараты (отмена лекарства может привести к развитию транзиторной ишемической атаки, в дальнейшем — к деменции). В плане профилактики когнитивных нарушений показаны противогипертензивные препараты, доказан эффект применения периндоприла в сочетании с индапамидом, антагонистов кальция, сартанов. Постоянный прием назначенных препаратов — единственный способ профилактики деменции у пациентов с артериальной гипертензией.

Есть комбинированные патогенетические препараты, которые используют для улучшения сосудистого кровотока, метаболизма... Но не стоит увлекаться, назначая 2—3 препарата и больше, достаточно одного. Взять тот же милдронат: за счет улучшения сократительной способности миокарда он работает и в условиях ишемии, в то же время способствует релаксации сосудов (и коронарных, и церебральных, и периферических). Таким образом, получаем дополнительный противогипертензивный эффект за счет периферической вазодилатации и выраженное метаболическое действие за счет влияния на оксидативный стресс. К вопросу о полипрагмазии. Следует учитывать индивидуальные особенности человека, по возможности сократить количество лекарственных средств за счет комбинированных препаратов.

В. В. Пономарев:

— Василий Борисович, если можно, продолжите разговор об оценке трудоспособности пациентов, о возможности их реабилитации.

В. Б. Смышчек:

— Мы сегодня говорим о хронической ишемической болезни мозга. Наличие психопатологической симптоматики и степень выраженности двигательных наруше-

ний определяют стадию дисциркуляторной энцефалопатии. К сожалению, мы сталкиваемся с проблемой гипердиагностики. Простой пример. В процессе проведения медико-социальной экспертизы (прежде называли врачебно-трудовой) даже I стадия дисциркуляторной энцефалопатии может стать причиной установления инвалидности и потери профессии. Объясню, в чем кроется подвох. Согласно постановлению Минздрава Республики Беларусь об определении перечня заболеваний и противопоказаний, запрещающих допуск лиц к управлению механическими транспортными средствами, в отношении водителей категории В допуск лиц с дисциркуляторной энцефалопатией I степени решается индивидуально: после комплексного обследования, включающего психологическое тестирование, компьютерную томографию головного мозга, осмотр окулиста, эхоэнцефалоскопию, УЗИ брахиоцефальных артерий. Подобные обследования не предполагаются, если такой диагноз выставлен водителю категории С, D. То есть «слепая» диагностика, казалось бы, безобидной дисциркуляторной энцефалопатией I степени равносильна тому, что подписать приговор водителю-профессионалу. С другой стороны, в случае аварии с участием водителя с тем же диагнозом остается виноват врач. Если же диагностируется энцефалопатия II степени, то вождение автомобиля противопоказано вообще всем: не только профессионалам, но и любителям. А ведь сегодня автомобиль есть практически в каждой семье.

Прогрессирование заболевания вызывает изменения психики, двигательные нарушения. Самые злые шаржи рисует время. Принес показать автопортрет художника, страдающего дисциркуляторной энцефалопатией: пример того, как за годы прогрессирования заболевания от I до III стадии происходит распад личности. Что же мы можем предложить человеку в ситуации, когда патология неподвластна лечению? Показано полноценное питание, доступная физическая нагрузка, занятия лечебной физкультурой и рациональное трудоустройство, а в качестве профилактики энцефалопатии рекомендуют заучивать стихи, разгадывать кроссворды.

В. В. Пономарев:

— Всех благодарю за конструктивный разговор, из которого, думаю, каждый сегодня почерпнул много полезного. Мы наметили практические пути решения, теперь нужно действовать, чтобы сдвинуть проблему с мертвой точки, чтобы разговаривать с коллегами разных специальностей на одном языке.

Подготовила Татьяна Ясевич

Фото автора

**ХРОНИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Лечение пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторных условиях / И. В. Караулько [и др.] // Кардиология в Беларуси.— 2012.— № 2.— С. 68—77.— Библиогр.: 11 назв.

Липовецкий Б. М. Цереброваскулярная болезнь с позиций общей патологии / Б. М. Липовецкий.— СПб.: СпецЛит, 2013.— 74 с. (Шифр 588892)

Моисеев С. В. Хроническая ишемия головного мозга в практике терапевта: обзор литературы / С. В. Моисеев, И. В. Рогова // Клинич. фармакология и терапия.— 2011.— Т. 20, № 4.— С. 76—81.

Одиночный субкортикальный очаг инфаркта и атеросклеротические бляшки в средней мозговой артерии. Результаты магнитно-резонансной томографии высокого разрешения / И. Ион [и др.] // Stroke.— 2013.— № 3.— С. 34—40.— Библиогр.: 19 назв.

Опыт применения препарата «Церепро» (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга / Е. В. Костенко [и др.] // Мед. новости.— 2013.— № 6.— С. 63—68.— Библиогр.: 12 назв.

Оценка эффективности применения новых форм Кавинтона® у пациентов с гипертонической энцефалопатией / Г. М. Авдей [и др.] // Лечеб. дело.— 2013.— № 4.— С. 5—9.— Библиогр.: 17 назв.

Применение современных антиоксидантов (Мексиприм) в комплексном лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / И. Б. Куцемелов [и др.] // Рус. мед. журн.— 2012.— № 10.— С. 509—513.— Библиогр.: 15 назв.

Симоненко В. Б. Артериальная гипертензия и сосудистые дисфункции / В. Б. Симоненко, И. Н. Медведев, А. Г. Брюховицкий.— М.: Эко-Пресс, 2012.— 288 с. (Шифр 588092).

Сосудистые спастические реакции: лучше предотвратить, чем лечить / М. П. Савенков [и др.] // Рус. мед. журн.— 2012.— № 34.— С. 1658—1659.

Танашян М. М. Дипиридамол в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний / М. М. Танашян, М. А. Домашенко // Атмосфера. Нервные болезни.— 2012.— № 3.— С. 27—30.— Библиогр.: 16 назв.

Танашян М. М. Кислота в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний / М. М. Танашян, М. А. Домашенко // Атмосфера. Нервные болезни.— 2012.— № 1.— С. 13—17.— Библиогр.: 32 назв.

Трисветова Е. Л. Лозартан в лечении сосудистой деменции при артериальной гипертензии / Е. Л. Трисветова, В. В. Пономарев // Мед. новости.— 2013.— № 1.— С. 71—74.— Библиогр.: 25 назв.

Церебральный кровоток, функциональная активность эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином в комбинации с периндоприлом / Н. А. Мусихина [и др.] // Терапевт. арх.— 2012.— Т. 6, № 12.— С. 30—34.— Библиогр.: 15 назв.

Чельшева Л. В. Нарушения церебральной артериальной и венозной гемодинамики при артериальной гипертензии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Л. В. Чельшева; Новосиб. гос. мед. ун-т.— Новосибирск, 2013.— 19 с. (Шифр 68717а)

Чуканова Е. И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции / Е. И. Чуканова, Б. Э. Ходжамжаров, А. С. Чуканова // Рус. мед. журн.— 2012.— № 10.— С. 517—521.— Библиогр.: 17 назв.

Широков Е. А. Хроническая ишемия мозга: нарушения активного ионного транспорта и возможности лечения / Е. А. Широков // Рус. мед. журн.— 2013.— № 10.— С. 496—498.

Шотт И. А. Ранние клинические проявления болезни Бинсвангера: описание случая / И. А. Шотт, О. А. Дышлюк // Психиатрия. Психотерапия и клинич. психология.— 2010.— № 2.— С. 83—87.

Шутеева Т. В. Применение препарата «Нейромидин» в лечении хронической ишемии мозга / Т. В. Шутеева, Е. В. Чернышков // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.— 2012.— Т. 112, № 4.— С. 77—78.— Библиогр.: 10 назв.

Эффективность Цитофлавина при хронической ишемии головного мозга / З. А. Суслина [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.— 2011.— № 4.— С. 51—58.— Библиогр.: 12 назв.

*Подготовила Гололоб Наталья Дмитриевна,
главный библиограф справочно-информационного отдела РНМБ,
т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsmi.med.by*



О. В. ДУБАНЕВИЧ, Н. А. МАНАК

АТТЕСТАЦИЯ КАДРОВ ВЫСШЕЙ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ В 2013 г.

ВАК Республики Беларусь, РНПЦ «Кардиология»
Минздрава Республики Беларусь

Представлены результаты аттестации кадров высшей научной квалификации по медицинским наукам в 2013 г.

Ключевые слова: аттестация, высшая научная квалификация, медицинские науки.

В Республике Беларусь сложилась устойчивая система подготовки научных кадров высшей квалификации в области медицинских наук, которая характеризуется достаточно высокой эффективностью.

По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, из 1075 выпускников аспирантуры 2012 г. по медицинским наукам 151 специалисту присвоена квалификация «исследователь», 17 из них защитили кандидатские диссертации в год окончания обучения. Если в целом по стране количество лиц, закончивших аспирантуру с защитой диссертации, составляет 5%, то по медицинским наукам этот показатель в 2,2 раза выше. Не менее успешно реализуется программа II ступени (докторантура) послевузовского образования в учебных и научно-исследовательских учреждениях Министерства здравоохранения — 12% выпускников докторантуры закончили обучение с защитой докторской диссертации.

Аттестацию научных работников высшей квалификации в 2013 г. проводили 25 докторских и 2 кандидатских совета по защите диссертаций (по состоянию на 31.12.2013), созданных при учреждениях послевузовского образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Советы по защите диссертаций функционируют почти во всех высших учреждениях образования, а также в ряде республиканских научно-практических центров, которые имеют право принимать к защите диссертации по 36 из 48 специальностей медицинских наук.

Для защиты диссертаций по таким специальностям, как гастроэнтерология, нефрология, судебная медицина имеются возможности для организации разовых защит.

Для создания условий, позволяющих соискателям выбирать советы для защиты диссертаций, по ряду специальностей работают по 2 совета, а по специальностям «кардиология» и «хирургия» — 3 совета по защите диссертаций. По количеству защит лидирующие позиции занимают советы по защите диссертаций Д 03.18.05 (специальности «стоматология» и «хирургия») и Д 03.18.01 (специальности «акушерство и гинекология» и «педиатрия») при Белорусском государственном медицинском университете.

В 2013 г. Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь присудила ученую степень доктора наук 39 соискателям и утвердила решения советов по защите диссертаций о присуждении ученой степени кандидата наук 512 соискателям, в том числе по медицинским наукам 7 и 93 соответственно. Диссертации по медицинским наукам составили 1/6 от общего числа диссертаций, защищенных в стране в 2013 г. Соотношение между докторскими и кандидатскими диссертациями составляет 1:13, что свидетельствует о необходимости активизировать работу по подготовке докторских диссертаций для достижения оптимального соотношения между ними (1:10). Средний возраст докторов наук составил 53 года, кандидатов наук — 34 года, что не отличается от аналогичных показателей в целом по всем отраслям науки. Отклоненные диссертации по медицинским наукам составляют 2% от общего количества отклоненных ВАКом диссертаций, или 0,2% от общего числа диссертаций, рассмотренных ВАКом в 2013 г.

Среди специальностей, по которым защищаются диссертации, существенных изменений по сравнению с прошлыми годами не наблюдалось. Как всегда, больше диссертаций защищено по таким специальностям, как хирургия — 14, кардиология и педиатрия — по 9, стоматология — 7, акушерство — 6, онкология — 5, болезни уха, горла и носа, внутренние болезни, неврология и ревматология — по 3.

В 2013 г. ВАК не присуждала ученые степени по специальностям медицинских наук, относящимся к общей биологии («вирусология», «микробиология», «паразитология») и физиологии («биология развития, эмбриология»), а также клинической («урология», «трансплантология и искусственные органы», «нефрология») и профилактической («гигиена», «эпидемиология») медицине, хотя подготовка научных работников высшей квалификации по этим специальностям для реализации программ послевузовского образования открыта в ряде учреждений послевузовского образования.

Традиционным стало подведение итогов конкурса на лучшую диссертацию года. Победителями этого конкурса в номинации «медицинские и ветеринарные науки» среди докторов наук стал Рышард Ромуальдович Сидорович, заместитель директора РНПЦ неврологии и нейрохирургии (диссертация на тему «Хирургическое лечение последствий травматического повреждения плечевого сплетения», научный консультант — академик А. Ф. Смеянович), среди кандидатов наук — Анастасия Михайловна Левая-Смоляк, врач-фониатр РНПЦ оториноларингологии (диссертация на тему «Клинико-генетические особенности несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей в Республике Беларусь», научный руководитель — доктор медицинских наук, доцент Е. П. Меркулова) и Надежда Александровна Петровская, врач-онколог РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (диссертация на тему «Лечение перитонеального канцероматоза с использованием общей гипертермии, искусственной гипергликемии, фотодинамической и ангиогенной терапии», научный руководитель — доктор медицинских наук Ю. П. Истомин).

Диссертационное исследование Р. Р. Сидоровича посвящено усовершенствованию подходов оперативных вмешательств на структурах плечевого сплетения и разработке новых методов транспозиции широчайшей мышцы спины, большой грудной мышцы, трехглавой мышцы плеча, трапециевидной мышцы для восстановления сгибания предплечья и сухожильно-мышечной транспозиции для восстановления разгибания кисти и пальцев. Автор разработал алгоритм хирургического лечения и предложил тактику этапного выполнения сочетания операций мышечной и сухожильно-мышечной транспозиции для восстановления утраченных функ-

ций предплечья, кисти и пальцев. Полученные результаты позволяют решить важную медико-социальную проблему повышения эффективности хирургического лечения последствий травматического повреждения плечевого сплетения с восстановлением функциональных возможностей верхней конечности. Научная и практическая значимость результатов подтверждена 7 патентами, 4 инструкциями по применению и 2 методическими рекомендациями.

На основании молекулярно-генетического исследования, выполненного А. М. Левай-Смоляк, установлена высокая распространенность наследственной формы несиндромальной двусторонней нейросенсорной тугоухости у детей в Республике Беларусь, а также выявлены ее клинико-аудиологические особенности и установлен спектр генных мутаций с превалированием 35delG, ассоциированного со снижением слуха в 54,8% случаев; доказана ведущая роль факторов риска перинатального периода в развитии ненаследственной формы нейросенсорной тугоухости в 59,1% случаев по сравнению с группой пациентов с 35delG, ассоциированной с тугоухостью, как в гомозиготном (45,0%), так и в гетерозиготном состоянии. Автор определила клинико-аудиологические особенности 35delG-ассоциированной тугоухости, проявляющиеся в поражении органа слуха IV степени у 60,5% детей школьного возраста по сравнению с ненаследственной формой заболевания. Для диагностики несиндромальной двусторонней нейросенсорной тугоухости разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм комплексного обследования детей в доречевой период при подозрении на снижение слуха, включающий анализ факторов риска развития тугоухости, молекулярно-генетическое тестирование и клинико-аудиологический мониторинг.

Полученные результаты вносят существенный вклад в решение важной научно-практической задачи оториноларингологии по повышению эффективности диагностики наследственных форм несиндромальной нейросенсорной тугоухости в доречевой период, их практическая значимость подтверждена инструкцией по применению.

В диссертации Н. А. Петровской разработана ортотопическая модель перитонеального канцероматоза из штамма перевивной опухоли крыс — саркомы М-1, — характеризующейся умеренной скоростью роста, 100% развитием

в течение 14—16 сут метастазов в брюшной полости и накоплением фотолонна в опухоли до 2755 усл. ед., а также метод лечения перитонеального канцероматоза с использованием интраперитонеальной фотодинамической терапии с фотолоном (доза световой энергии на стенку тонкой кишки — 5 Дж/см², на первичную опухоль — 100 Дж/см²), введения бевацизумаба (15,0 мг/кг), гипертермии (42°С 30 мин) и искусственной гипергликемии (9,0 г/кг сухой глюкозы, внутривенно), который приводит к некрозу первичных опухолей (95,6% площадей гистотопографических срезов) и увеличению в 3 раза средней продолжительности жизни животных. Разработанная принципиально новая схема мультимодального лечения перитонеального канцероматоза, направленная на подавление ключевых механизмов развития и гибель опухолевых диссеминатов, позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения перитонеального канцероматоза в эксперименте.

Накануне Дня белорусской науки по традиции Президент Республики Беларусь вручил дипломы доктора наук и аттестат профессора. Дипломы доктора медицинских наук вручены Виктору Тихоновичу Малькевичу, ведущему научному сотруднику отдела торакальной онкопатологии с анестезиологической группой РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Рышарду Ромуальдовичу Сидоровичу, заместителю директора по медицинской части и нейрохирургии РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Владимиру Александровичу Шотту, доценту 2-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. Аттестат профессора вручен доктору медицинских наук Алексею Викторовичу Марочкову, заведующему отделением анестезиологии и реанимации Могилевской областной больницы.

В 2013 г. Президиум ВАК принял решение о присвоении ученого звания профессора 8 докторам медицинских наук по специальности «клиническая медицина» и 2 — по специальности «медицинская биология», ученое звание доцента получили 46 кандидатов медицинских наук по специальности «клиническая медицина», 8 — «медицинская биология» и 6 — «профилактическая медицина».

Учреждения послевузовского образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь сохраняли свои лидирующие позиции по защищенным диссертациям в стране в 2013 г. Диссертации медицинского профиля отличаются хорошим качеством и широкой внедряемостью полученных результатов в клиническую практику — почти по всем защищенным диссертациям имеются инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Недостатком является низкая опубликованность результатов исследования в зарубежных изданиях. В то же время научная значимость выполненных работ, как правило, подтверждается полученными патентами на изобретения. Поэтому необходимо смелее заявлять о себе в зарубежных изданиях с высоким импакт-фактором, что будет способствовать повышению престижа белорусской науки и рейтинга авторов.

Необходимо активизировать работу по подготовке кадров высшей научной квалификации по таким важным общебиологическим направлениям как вирусология, микробиология и эмбриология, по дисциплинам профилактической медицины (гигиена, эпидемиология) и таким бурно развивающимся в Республике Беларусь разделам клинической медицины, как трансплантация и искусственные органы. Это должно восприниматься как сигнал к усилению поиска новых путей решения известных проблем и к совершенствованию существующих технологий. Углубленный анализ в этом направлении приведет к необходимости проведения дополнительных целенаправленных исследований и, соответственно, формированию (росту) кадров высшей научной квалификации.

Поступила 19.02.14.

CERTIFICATION OF HIGHER SCIENTIFIC QUALIFICATION WORKERS IN MEDICAL SCIENCES IN 2013

O. V. Dubanevich, N. A. Manak

The outcomes of higher scientific qualification workers certifying in medical sciences in 2013 are presented.

Key words: *certification, higher scientific qualification, medical sciences.*

Адрес для корреспонденции:

Дубаневич Ольга Валерьевна.

Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь.

220072, г. Минск, пр. Независимости, 66; сл. тел. (8-017) 284-08-55.



В. А. КОНДУРЦЕВ

ИСКУССТВО КЛИНИЧЕСКОГО ОБХОДА: ДОПАЛАТНЫЙ ЭТАП

Самарский государственный
медицинский университет

Короче слов, чем «да» и «нет»,
Не сыщешь, хоть обойди весь свет.
Но если молвить нужно «да»
Или отрезать «нет»,
Нам не хватает иногда
Всей жизни на ответ.

Г. Эмин

Из бесед с преподавателями медицинских вузов страны, приехавших к нам на факультет повышения квалификации (ФПК), следует, что в огромном большинстве случаев решение о проведении обхода профессора, заведующего отделением в той или иной палате решается под влиянием сиюминутного состояния руководителей или даже лечащего врача. Это нередко наблюдалось и в нашей клинике.

Например, заканчивается утренняя конференция в клинике, заслушан доклад дежурного врача о состоянии больных, о вновь поступивших больных. А далее следует:

— Сегодня у меня нет лекции, буду делать обход. Игорь Валентинович, в вашем отделении, в какой палате?

— Вчера вы закончили осмотр больных мужского отделения. Переходите в женское...

— Хорошо. Тогда начнем с 222 палаты.

— Лучше идите в 223 палату. Сегодня трое больных из 222 палаты идут на консультацию к ЛОР-врачу...

— Хорошо. Начнем обход в 223-й палате с 9.30. Юлия Олеговна, готовьте палату к обходу.

Можно не сомневаться, что у лечащего врача этой палаты тревожно забилося сердце, повысилось артериальное давление. Она мысленно начала перебирать состояние и диагнозы находящихся в ее палате больных, отыскивать, что ясно, что неясно, что недоделано в плане обследования того или иного больного. После утренней конференции она пойдет в палату и скажет больным, что сегодня будет профессорский обход... У некоторых больных будет отбит напрочь аппетит,

они не пойдут на завтрак, возьмутся перебирать свои медицинские документы, чтобы представить их руководителю обхода. Лечащий врач пошлет студента или медицинскую сестру в лабораторию за анализами, которые еще не доставлены в клинику, попросит их забежать в рентгенкабинет, чтобы взять рентгенограммы... В общем, за те 30—40 минут, что оказались отпущенными на подготовку к обходу, часть сотрудников получит хороший «заряд бодрости»... А про больных и говорить не приходится, особенно после команды врача или медицинской сестры вроде: «Раздевайтесь, забирайтесь под одеяло, у нас сегодня будет обход профессора!».

Чтобы избежать таких «стрессов» для сотрудников и больных, клинические обходы надо проводить в плановом порядке, с предварительным оповещением врачей, студентов и больных. В отделениях, в ординаторской должно быть вывешено расписание обходов больных. В нем необходимо указать день недели, номер палаты и время проведения обхода, фамилию и должность руководителя обхода. Предварительное оповещение дает возможность будущим его участникам познакомиться с больными, их документацией, обеспечивает таким образом осведомленность о клинических формах, которые предстоит увидеть у конкретных больных, диагностически трудных случаях в той или иной палате, а также стимулирует активную работу начинающих клиницистов. Наличие такого расписания обходов дисциплинирует и врачей, и медицинских сестер, и младший медперсонал, и больных.

Известно, что последние нередко испытывают определенной степени беспокойство, волнение, поскольку от профессора (доцента, ассистента) они ждут многого. Они нередко готовят заранее вопросы, касающиеся их болезни, состояния, прогноза для жизни, трудоспособности.

Подготовка медицинской сестры, врача, студента к обходу должна заключаться в своевременном предоставлении всей медицинской документации (истории болезни, листы назначений, результаты лабораторного, инструментального исследования).

В систему подготовки врача к обходу входят и формулировка, обдумывание основных вопросов, подлежащих обсуждению применительно к каждому больному. Изображение основных клинических симптомов, фармакотерапии в виде графиков различного цвета на «температурном листе» (хотя последнее не всегда поддерживается) позволяет руководителю обхода сосредоточиться на главном, касающемся улучшения, совершенствования диагностики и лечения больного, не отклоняться в сторону второстепенных, решенных вопросов.

Что касается больных, то в этот период они должны быть в палате. Считается, что терапевтических больных нет необходимости раздевать заранее. Однако все, что мешает осмотру, должно быть снято заранее (рубашки, носки, чулки). Об этом в подготовительный период должны позаботиться медицинские сестры.

Подготовка руководителя обхода включает постоянное знакомство с новыми достижениями клинической и экспериментальной медицины, диагностики и лечения, постоянную осведомленность о составе больных в отделении с учетом особенностей поступающих больных и результатов лечения выписывающихся. Предварительное знакомство педагогов с больными в клиниках медицинских вузов и на учебных базах происходит, как правило, во время утренних конференций. В предвидении будущих клинических обходов профессору (доценту, ассистенту) необходимо заносить в специальную тетрадь сведения о больных, диагноз, осложнения, особенности течения болезни и отдельные лабораторные показатели. Эти данные можно затем оперативно использовать как для педагогической, так и для научной, организационной работы. Такие записи являются ценным материалом и для повседневной работы.

Весьма сложным и нерешенным является вопрос о количестве и составе участвующих в клиническом обходе. Ясно, что многое зависит от того, проводится клинический обход в отделении практического здравоохранения (на учебной базе кафедры) или в клинике медицинского университета.

В общем плане количество участников клинического обхода необходимо определять с учетом двух основных положений. Во-первых, необходимо добиваться участия в нем всех, кто способствует повышению эффективности обхода с учетом указанных выше целей. Во-вто-

рых, к обходу необходимо привлекать определенное количество молодых врачей, студентов, которые могут и должны повысить свою квалификацию.

Конечно, полезно присутствие на клиническом обходе, кроме лечащего врача и заведующего отделением, ответственного за это отделение доцента или ассистента, специалистов по рентгенологической диагностике, электрокардиографии, ультразвуковой диагностике. С таким пожеланием трудно спорить, но организационно выполнить его просто невозможно. Кроме того, в историях болезни есть записи заключений по результатам таких исследований. Тем не менее существует, наверное, такое число участников обхода, когда снижается или полностью исключается возможность физического обследования больного не только самим руководителем обхода, но и молодыми врачами. Большое количество участников обхода ведет и к излишнему шуму в отделении, мешает разговору. Они просто не умещаются в палате, а о пассивности в осмотре и обследовании больных, анализе течения болезни, особенностей лечения в таком случае говорить не приходится.

Подчеркнем все же, что в обходах должны принимать участие врачи и студенты, работающие в других палатах. Практически это единственный способ дать врачам и студентам возможность видеть и знать разных больных отделения, клиники, в том числе страдающих редкими заболеваниями.

В настоящее время насыщенность педагогического процесса, занятость каждого ординатора своими сложными больными не позволяют привлекать к обходу профессора, доцента весь персонал клиники. Однако следует сказать, что малоэффективны и клинические обходы «один на один», когда заведующий кафедрой, консультант отделения, заведующий отделением делает обход лишь с лечащим врачом или только со студентом, а потом обсуждает с ним результаты обхода. При такой методике клинического обхода врачи, студенты обычно не знают больных отделения. С учетом сказанного оптимальной для клинического обхода можно признать группу из 3—5 человек.

В конце концов, исходя из основных целей обхода, можно и варьировать состав его участников. Если основная цель прихода к данному больному состоит в том, чтобы разобраться с

диагнозом, провести коррекцию до того, как неэффективного лечения, то надо с собой взять больше опытных врачей. Если же в каком-то обходе будет преобладать учебно-дидактическая цель, надо взять с собой в палату в основном молодых врачей или группу студентов. И в том, и в другом случае присутствие лечащего врача и студента, курирующего этого больного, обязательно.

К допалатному этапу обхода я бы отнес и культуру обращения к больным, форму приветствия студентами, врачами и преподавателями больных. Больные отделения должны знать, что в палату придет руководитель обхода, обладающий высокой внешней и внутренней культурой. Об общей и профессиональной культуре человека всегда судят по его манере здороваться с людьми, в том числе с больными. Приветствие — это житейская мудрость, завещанная нам нашими предшественниками, коллегами.

А что у нас происходит в настоящее время? Нередко бывает так, что, входя в клинику, студенты, врачи и преподаватели вуза проходят мимо больных, забывают здороваться с больными, приветствовать их с помощью речевых или невербальных способов. Не раз я наблюдал, что даже преподаватели, врачи редко первыми здороваются с больными в коридоре. «Вежливость» в этом отношении у них неизменно появляется тогда, когда они входят непосредственно в палату. А ведь поведение студентов, врачей, преподавателей вуза в коридорах несомненно оказывает положительное или отрицательное влияние на качество последующих клинических обходов, установление добросердечных отношений между медицинскими работниками и больными.

Кстати, обращение преподавателя к студенту на «ты» вызывает, на мой взгляд, критическое замечание. К сожалению, знаменитые врачи прошлого и настоящего нередко злоупотребляли своим служебным положением. Например, Г. А. Захарьин широко пользовался «демократической формой» обращения к больным и студентам на «ты» в сочетании с поборами-гонорами. По свидетельству современников, и М. Я. Мудров был «дитя своего века»: в нем сочетались бескорыстие и страсть к деньгам, демократизм и барское высокомерие. Н. И. Пирогов, слушавший его лекции в аудиториях Московского университета, в своих воспоминани-

ях отмечал, что держал он себя как вельможа или важный сановник. В общении со студентами он был на «ты», правда, смягчал фамильярное обращение словом «душа».

К чести русских интеллигентов, простых практических врачей и ученых-медиков, такие взаимоотношения были скорее исключением. Россия славилась и славится врачами, относящимися к больным милосердно, душевно, щедро и уважительно. Об этом можно прочитать во многих произведениях российских писателей (А. П. Чехов, А. И. Куприн и др.) и в воспоминаниях их современников.

В нашей клинике госпитальной терапии СамГМУ по инициативе заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора В. А. Германова обращение к студентам, больным всегда предусматривает только одну форму — «на Вы». Такое уважительное обращение по имени-отчеству преподавателей, больных, всех студентов, сотрудников, как показывает опыт, способствует созданию в коллективе обстановки деловитости, взаимной ответственности и человеческой теплоты.

В чем состоит преимущество обращения на «Вы»? Еще в 1902 году на очередном VIII Пироговском съезде врачей России известный врач-клиницист В. Ф. Бушуев сформулировал весьма своеобразно эти преимущества:

«1. Обращение на «Вы» обеспечивает нас в каждом случае к никогда нежелательной возможности нанести обиду больному и к его физическим страданиям прибавить еще нравственные муки и тем самым ухудшить даже течение болезни.

2. Оно избавляет нас от причинения страданий вчуже лицам, близким к простолюдину, которому мы тычем.

3. Оно избавляет нас от весьма неловкого подчас положения в необходимости подтасовывать... в свою речь то «вы», то «ты», смотря по одежде и лицу своего собеседника, по влиянию и положению в обществе.

4. Обращением на «вы» нам удастся скорее приобрести то доверие к себе и к медицине, о недостатках которого всегда так много говорилось на съездах.

5. Распространяя в народе обращение на «вы», приучая простолюдина к «вы», мы исполняем свой гражданский долг, свою обязанность развивать в последнем чувство самосознания и собственного достоинства...

6. ...«Вы» заставляет нас быть вообще более сдержанным, не распускать свои «нервы»».

А в настоящее время мне самому приходилось и в поликлиниках, и в стационарах слышать такие «уважительные и милые» обращения медицинских работников (и даже студентов, которые берут со старших пример!!!), как «голубушка», «бабуля», «золотце», «милочка», «голубчик», «бабуся», «дедуся», «дедуля», «женщина», «человек», «старик», «папаша», «мамаша», «отец», «мать», «барышня», «мужик», «тетя», «дядя» и т. д. Многие из таких слов для больных обидны, полны презрения, как правило, задевают самолюбие пациентов и их родственников.

Добавлю к этому два примера из великолепной книги хирурга-онколога А. Н. Орлова. В них замечательно показано «поражение» нашего брата в общении с больными.

«Лысый, располневший, измотанный хронической болезнью пациент приходит в поликлинику.

— На что жалуешься, молодой человек? — спрашивает его врач — женщина бальзаковского возраста.

— На вашу манеру обращаться, на ваше циничное тыканье и издевательское «молодой человек», ваш низкий интеллект!

Больной замолк, исчерпав свой гнев и запас слов, предназначенных для защиты своей чести».

Другой пример. «В кабинет врача зашла учительница. Она волнуется, как это делали когда-то наши прадеды на исповеди у священника. Врачу, как и этой больной учительнице, было около 35 лет.

— На что жалуетесь, мамаша?

Обращение было неожиданным, оскорбительным. В кабинете воцарилось пристыженное молчание.

— На боли в желудке, папаша! — ответила, собравшись с духом, учительница в предложенном ключе обращения. В глубоко сидящих глазах врача появилась недобрая растерянность, недовольство, неприязнь. В считанные минуты больная поняла, что «исповедоваться» этому врачу она не могла. Извинившись, пациентка покинула кабинет».

«Аморально звучит, — пишет А. Н. Орлов, — форма обращения на «ты» к больному студента или преподавателя вуза». Это понимают и сами студенты старших курсов, занимающиеся в клиниках и лечебно-профилактических учреждениях практического здравоохранения, которые используются в качестве учебных баз кафедр медицинского университета. Доказательством сказанного служит письмо одного из них: «Стыдно слышать, когда молодой еще преподаватель обращается к больному на «ты» (...«ты послушай, ...«ты сделай»...), и еще хуже бывает видеть, когда такому наставнику найдутся подражатели среди студентов. Следовало бы усилить контроль за преподавательскими кадрами, допускать к преподаванию интеллигентных, высокообразованных во всех отношениях врачей».

Адрес для корреспонденции:

Кондурцев Валерий Алексеевич.
Самарский государственный медицинский университет.
443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. К. Маркса, 165 Б;
сп. тел. (846) 264-79-72.

Опубликовано в журнале
«Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости».— 2010.— № 3.— С. 92—94.
Печатается с разрешения редакции журнала.



ВАЛЕРИЙ СТЕПАНОВИЧ КУШНИРЕНКО (К 60-летию СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

21 марта 2014 г. исполняется 60 лет главному врачу 9-й городской клинической больницы Валерию Степановичу Кушниренко.

Валерий Степанович родился в 1954 г. на Украине. После окончания средней школы поступил в Минский государственный медицинский институт по специальности лечебное дело.

Вся трудовая деятельность Валерия Степановича неразрывно связана с 9-й городской клинической больницей. В 1979 г. после окончания института он пришел в клинику молодым хирургом-интерном, прошел все этапы становления руководителя многопрофильной больницы. Работал хирургом в 28-й поликлинике, входившей в состав 9-й ГКБ, прошел нелегкую школу экстренной хирургии в стационаре. В 1983 г. был переведен на должность врача-хирурга вновь открывшегося отделения экстракорпоральной гемолимфосорбции, которое являлось одним из первых созданных в Советском Союзе по данному направлению. В 1985 г. Валерий Степанович Кушниренко был назначен заведующим отделением экстракорпоральной гемолимфосорбции и занимал эту должность до 1993 г. В этот период он активно изучал проблемы гравитационной хирургии крови и методы детоксикации и гемолимфосорбции.

С 1993 г. по 1999 г. Валерий Степанович работал заместителем главного врача по хирургии. Он проявил себя инициативным руководителем, способным сплотить коллектив, создать в работе творческий климат для решения поставленных задач. Стремление идти в ногу со временем, внедрять современные высокотехнологичные методы диагностики и лечения — одно из отличительных качеств его подхода к работе.

С 1999 г. по настоящее время Валерий Степанович Кушниренко — главный врач 9-й городской клинической больницы.

Он является высококвалифицированным специалистом и грамотным руководителем, обладающим глубокими знаниями в различных сферах деятельности клиники, оперативно принимает решения. Валерий Степанович создает и поддерживает в коллективе атмосферу высокой взаимной требовательности, доброжелательности и заинтересованности в достижении поставленных целей. Четко организует работу подчиненных, успеш-



но координирует их деятельность. Умеет поддерживать инициативу в работе и участие в общественной жизни 9-й городской клинической больницы.

Валерий Степанович обладает такими качествами руководителя, как уравновешенность, сохранение самообладания при разрешении конфликтов, ответственность за результаты работы, способность анализировать новую ситуацию и быстро принимать решения по возникшим проблемам.

Кушниренко Валерий Степанович имеет высшую квалификационную категорию врача организатора здравоохранения. Он опубликовал 29 научных работ, в том числе 15 по организации здравоохранения.

Его подход к работе отличается высоким профессионализмом. В короткие сроки он внедряет все новое, передовое в практику работы 9-й городской клинической больницы.

Под руководством и при непосредственном участии главного врача, Валерия Степановича Кушниренко, в 2007 г. впервые в Республике Беларусь в приемном отделении больницы был организован анестезиолого-реанимационный пост. Это позволило существенно улучшить оказание медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями жизненно важных функций, значительно снизить летальность в приемном отделении. Опыт анестезиолого-реанимационного поста приемного отделения был внедрен в других многопрофильных клиниках.

В 2008 г. в 9-й городской клинической больнице под руководством Валерия Степановича впервые в республике были успешно проведены операции по трансплантации печени и поджелудочной железы.

В январе 2010 г. на базе 9-й городской клинической больницы был открыт Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей и создана служба органной трансплантации в Республике Беларусь.

При непосредственном участии Кушниренко Валерия Степановича был организован Республиканский центр гематологии и трансплантации костного мозга.

В 2013 г. на базе 9-й городской клинической больницы впервые в республике под непосредственным руководством Кушниренко Валерия Степановича был создан отдел Единого республиканского регистра трансплантации органов и тканей.

Валерий Степанович принимал активное участие в разработке новой редакции закона Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека».

За многолетний добросовестный труд в системе здравоохранения, высокие профессиональные показатели, а также личные заслуги в подготовке врачебных кадров, высококвалифицированную лечебную деятельность Валерий Степанович Кушниренко в 2000 г. был награжден знаком «Отличник здравоохранения», в 2012 г. — Почетной грамотой Национального собрания Республики Беларусь, в 2013 г. — Почетной грамотой Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь. Неоднократно его награждали грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, комитета по здравоохранению Мингорисполкома. В 2011 г. он был награжден медалью Белорусской православной церкви Святой Преподобной Евфросины Полоцкой, а в 2012 г. — Орденом Белорусской православной церкви святителя Кирилла Туровского.

Коллектив 9-й городской клинической больницы Минска сердечно поздравляет Валерия Степановича с юбилеем, желает крепкого здоровья, личного счастья, сохранения активной жизненной позиции и творческих успехов!



**«Дар воскрешать прошедшее
столь же изумителен и драгоценен,
как и дар предвидеть будущее».**
А. Франс

В. С. УЛАЩИК

ФЕДОР ОСКАРОВИЧ ГАУСМАН (1868—1944)

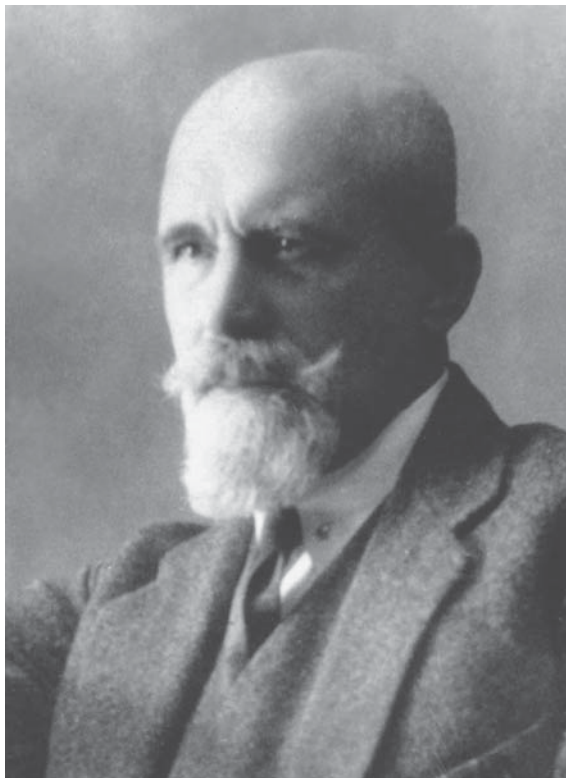
Институт физиологии НАН Беларуси

Академик Федор Оскарович Гаусман родился 20 октября 1868 г. в Бравском лесничестве Гродненской губернии в семье лесничего — балтийского немца. Среднюю школу окончил в Ревеле, после чего поступил на медицинский факультет Дерптского (Юрьевского, Тартуского) университета (1888). В 1894 г. после окончания университета в течение года работал старшим лаборантом в патологоанатомическом и судебно-медицинском институтах Дерптского университета. Интерес к лабораторной диагностике молодой врач сохранил на всю жизнь. Затем Федор Оскарович как стипендиат поступил на военную службу в Варшавский округ, где прослужил 5 лет.

В начале 1901 г. Ф. О. Гаусман для усовершенствования отправился в Германию, где слушал лекции по многим клиническим дисциплинам. Наибольший интерес у него вызывала терапия, поэтому он поступил сверхштатным ассистентом в клинику профессора Эвальда, где углубленно изучал заболевания пищеварительного тракта. Особое внимание уделял пальпаторной диагностике и подтвердил учение Гленара о диагностической возможности пальпации толстого кишечника. Эту проблему он не оставил и в дальнейшем, разработал практически и теоретически глубокую пальпацию, а также уче-

ние о пальпации вообще, что принесло ему репутацию европейского ученого.

В конце 1902 г. Федор Оскарович вернулся в Россию и поселился в Орле. Здесь он занимался в основном частной практикой, используя оборудованную домашнюю лабораторию, где им были разработаны важные для диагностики методы: проба на билирубин в моче; микроскопическая реакция на крахмал в пустом желудке; метод обнаружения палочек Коха и др. Одновременно с частной практикой Ф. С. Гаус-



ман продолжал заниматься разработкой методов пальпации, вначале скользящей (поверхностной), затем глубокой. Он предложил топографическую пальпацию живота, которая позволяла определять точную локализацию опухолей и болевых зон в животе. Весной 1904 г. Ф. О. Гаусман продемонстрировал свои методы пальпации профессору В. П. Образцову; они были полностью одобрены этим известным терапевтом и специалистом в области диагностики заболеваний живота. Профессор В. П. Образцов посоветовал Федору Оскаровичу безотлагательно описать и опубликовать свои методы пальпации. В силу различных причин они были

опубликованы лишь в 1909 г. в Берлине под названием «Die methodische Intestinalpalpation». Метод Ф. О. Гаусмана получил европейское признание и вошел во многие учебники, руководства и энциклопедии. В 1904 г. Гаусман вновь был призван в армию — началась русско-японская война. В Маньчжурии на фронте в период эпидемии дизентерии для ее лечения он впервые стал использовать слабительные средства, а опубликовал этот метод лишь в 1922 г.

После возвращения с фронта в конце 1906 г. Ф. О. Гаусман вначале в Орле, затем в Туле активно начал заниматься научной работой. В Туле в 1909 г. он работал в должности прозектора и заведующего химико-бактериологической лабораторией в губернской земской больнице. Здесь Федор Оскарович, кроме выполнения своих непосредственных обязанностей и чтения лекций по патологической анатомии в фельдшерской школе, продолжал разработку на клиническом материале пальпаторной диагностики опухолей, контролируя ее на операциях и на вскрытиях.

В этот период у Ф. О. Гаусмана проявился интерес к висцеральному синдрому, и он начинает изучать его в клиническом и патологоанатомическом аспектах. Результатом этих исследований явился ряд работ по сифилису органов желудочно-кишечного тракта, которые были опубликованы на русском и немецком языках. Одновременно он работал над расширенным вариантом книги по пальпации на русском языке, которая вышла в Москве в 1912 г. под названием «Основы методического прощупывания желудочно-кишечного тракта». Эпиграфом к ней он избрал слова профессора J. Boass'a: «Во время пальпаторных исследований должны работать не только пальцы, но и мысли исследователя», написавшего предисловие к книге.

В 1911—1914 гг. Ф. О. Гаусман работал в различных клиниках Германии, в том числе в терапевтической клинике профессора Марциуса в Ростке, где прошел специализацию по рентгенологии и опубликовал несколько статей в этой области. Одновременно Федор Оскарович читал в разных городах Германии лекции врачам по различным аспектам пальпаторной диагностики, а также дорабатывал свою монографию о пальпации на немецком языке, которая из-за войны увидела свет только в 1918 г. под названием «Die methodische Gastrointestinalpalpation». В 1912 г. Ф. О. Гаусман, находясь за границей, получил официальное сообщение об избрании его доктором медицины (*honoris causa*) Киевского университета по рекомендации профессора В. П. Образцова, что открывало для Ф. О. Гаусмана академические двери российских университетов.

Весной 1914 г. Федор Оскарович возвратился на родину и подал заявление об избрании его приват-доцентом медицинского факультета Московского университета, однако только в начале 1918 г. он занял эту должность. С началом империалистической войны Ф. О. Гаусман в очередной раз был призван на военную службу, которую от-

бывал в военных госпиталях. Он оставался верным себе, и на военной службе продолжал активно заниматься научной работой. К этому периоду относятся работы по мелкопослойной пальпации, патогенезу и клинике цинги (монография «Этиология и лечение цинги», 1917) и др.

В мае 1918 г. Ф. О. Гаусман получил должность приват-доцента I Московского университета при кафедре частной патологии и терапии. Одновременно с работой на кафедре Федор Оскарович занимал должность консультанта Государственного венерологического института в Москве (1921—1924), где читал врачам курс по висцеральному сифилису и продолжал изучать данную патологию на материале института. В московский период он опубликовал статьи по седативной терапии сыпного тифа, лечению дизентерии, теории пальпации, а также разработал полихимическую реакцию определения уробилина в моче. Кстати, Ф. О. Гаусман был одним из инициаторов использования коллоидно-химических реакций в лабораторной диагностике.

В октябре 1924 г. Ф. О. Гаусмана пригласили работать в Белорусский Государственный университет на кафедру 2-й терапевтической клиники в Минске. Здесь начался весьма плодотворный период научно-педагогической деятельности замечательного клинициста. Его активный метод изложения, стремление к научной методологии при разборе больных, объективное обоснование диагнозов, точные простые физические и лабораторные методы исследования отвечали потребностям врачей, особенно участковых, и содействовали улучшению медицинского обслуживания терапевтических больных. Большое внимание он уделял также подготовке научных кадров и выполнению научных исследований на кафедре. Учениками Ф. О. Гаусмана опубликовано более 100 научных работ по актуальным вопросам терапии. Среди его учеников и первых сотрудников кафедры — И. М. Липец, М. И. Хургин, М. Э. Василевский, Б. И. Трусевич, С. М. Мелких и многие другие. Они впоследствии стали известными учеными и профессорами различных медицинских институтов СССР.

За минский период своей деятельности Ф. О. Гаусман опубликовал более 60 научных трудов, которые посвящены как развитию его прежних исследований, так и разработке новых наиболее актуальных клинических проблем. Одной из таких проблем был вопрос о внелегочном туберкулезе и туберкулинотерапии; полученные данные способствовали улучшению результатов борьбы с этим заболеванием и имели большое

медико-социальное значение. В 1939 г. в Минске он опубликовал монографию «Проблемы внелегочного туберкулеза, патогенез и профилактическое лечение его с помощью туберкулина».

В 1927—1928 г. он описал в ряде работ метод исследования болевых феноменов брюшной полости, эти работы являлись естественным продолжением его метода пальпаторной диагностики. В 1930 г. Ф. О. Гаусман принимал активное участие в подготовке учебника по висцеральному сифилису (под ред. профессоров Д. Д. Плетнева и В. М. Коган-Ясного), для которого написал разделы о сифилисе печени, селезенки, брюшины и кишок. В то время его работа по сифилису печени считалась лучшей в мировой литературе.

В 1931 г. по предложению известного физиолога Абдергольдена для серии «*Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*» Федор Оскарович написал монографию о пальпации под названием «*Methodologie des Tastens*», которая явилась квинтэссенцией его многолетних изысканий в области пальпации. В ней он подвел фундаментальную физиологическую базу под свое учение о пальпации.

Обладая энциклопедическими знаниями в различных областях биологии и медицины, Ф. О. Гаусман внес большой вклад в развитие и других разделов терапии: впервые описал подвижность слепой кишки и симптом холецистита (болезненность при толчкообразной пальпации в правом подреберье на вдохе), известный как симптом Гаусмана; разработал методы прослеживания глотательных шумов, определения начинающегося стеноза привратника и диагностики скрытых заболеваний почечных лоханок, а также методику исследования желчи. Он изучил роль желудка и его патологии в регуляции физиологических и патологических процессов в печени (гепатоспленит, гастрогенный гепатит), исследо-

довал поражения внутренних органов при склероме. На основании многочисленных наблюдений дал описание болезни Аддисона, острого ревматизма и других. Все эти труды Ф. О. Гаусмана характеризуются тесной связью теории и практики. Заложенные им традиции при работе в клинике и проведении научных исследований во многом определили последующую деятельность возглавляемой им почти два десятилетия кафедры госпитальной терапии.

К 35-летию юбилею научно-практической деятельности, который в апреле 1932 г. торжественно отмечался в республике, Ф. О. Гаусман опубликовал более 130 научных работ, в том числе 3 монографии. В чествовании юбиляра и издании посвященного этому событию сборника приняли участие известные ученые и клиницисты России, Австрии, Германии, Америки и Эстонии, что свидетельствовало о международном признании заслуг Ф. О. Гаусмана перед медициной. Это подтверждают и многочисленные приглашения его в (1930—1933) за рубеж для чтения лекций на международных курсах усовершенствования врачей (Карлсбад, Франкфурт, Берлин, Кенигсберг и др.).

Кроме международного признания научно-педагогическая деятельность Ф. О. Гаусмана высоко оценена и в республике. В 1931 г. ему было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки, 22 мая 1933 г. он был избран академиком АН БССР.

Ф. О. Гаусман принимал активное участие в общественной жизни республики. Он был членом Всесоюзного общества терапевтов, членом оргкомитетов Всесоюзных и республиканских съездов терапевтов, работал членом ДВС БССР и членом совета Дома ученых в Минске.

Умер академик Ф. О. Гаусман в 1944 г. в Инсбруке (Австрия), где проходил курс лечения по поводу желчекаменной болезни.

© «Здравоохранение» (Минск), 2014

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

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

Подписано в печать 24.03.2014.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

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

Тираж 2009 экз. Зак. 727

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

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

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

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

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

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