



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№7/2014

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974 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



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

#### Редакционная коллегия:

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

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

Главный редактор  
Ю. К. АБАЕВ

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



#### Редакционный совет:

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

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

**Дорогие коллеги!**

Удовлетворенность населения медициной далеко не всегда зависит от применения новейших методов диагностики, знаний врача и, что удивительно, от результата лечения. Современный пациент ожидает быстрого оказания медицинской помощи, высокий уровень комфорта и, главное, что его выслушают и посочувствуют. К сожалению, в нашем все усложняющемся мире взаимонепонимания доверительные отношения с больным исчезают из врачебной практики и надо ли удивляться недовольству общества здравоохранением, несмотря на высокое техническое оснащение лечебных учреждений. Писатель-врач Р. Гордон в книге «Великие медицинские катастрофы» (1986) называет утрату психологического контакта между медиком и пациентом одной из таких катастроф.

Стать врагом для больного врач может, не только совершив промах и нанеся вред его здоровью. Ошибка в общении приведет к аналогичному результату. Нередко — это конфликт, отсюда потеря доверия, утрата согласованных действий в лечебном процессе и усугубление болезни, что подтверждает высокий уровень

жалоб (более 70%), в основе которых лежит нарушение этических норм общения медиков с пациентами и их родственниками. К сожалению, этой проблеме уделяется недостаточное внимание, как в вузовской, так и в последиplomной системе образования.

Эффективная диагностика невозможна без современных методов исследования. Нелепо сетовать на технизацию медицины и звать в старое доброе время, когда самым сложным прибором был стетоскоп, а лечебными средствами — горчичники и банки. Наряду с этим не следует думать, что использование аппаратных методов диагностики упростит работу врача и о психологии общения с пациентом можно забыть. Как и ранее, объектом лечения является не только болезнь, но и больной со всеми его индивидуальными особенностями.

Одна из причин неумения наладить взаимоотношение с пациентом — пренебрежительное отношение медиков к «человековедческим» дисциплинам (этике, психологии, конфликтологии и др.) и преувеличение своих профессиональных возможностей («медицинский империализм»). Ф. Ницше писал: «Врач достигает своего высшего умственного развития не только тогда, когда он знаком с самыми лучшими, новыми методами лечения... но он должен обладать еще красноречием (чтобы привлечь к себе всякого индивида и тронуть его сердце), мужеством, гибкостью дипломата, хитростью полицейского и адвоката (чтобы отгадать тайны души, но не выдать их) — словом, хорошему врачу необходимы приемы всех других профессий».

Существует опасность, что медик превратится в диспетчера, собирающего данные и оформляющего диагноз согласно инструкциям. Американский кардиолог Б. Лаун говорил: «Значительно легче научиться расшифровывать показания приборов, чем приобрести мастерство в составлении истории болезни или осмотре больного. Так появляется «кибернетический» перекокс, а чем меньше врач умеет делать сам, тем больше он полагается на аппаратуру».

Профессионализм врача — это не только научные познания и лечебные навыки, но и умение понять психологию страждущей личности. Специальных знаний здесь недостаточно, необходим широкий кругозор и высокий уровень общей образованности. Неоценимую помощь может оказать знакомство с трудами таких великих умов, как Конфуций, Сенека, А. Данте, М. Монтень, У. Шекспир, И. Гете, Ф. М. Достоевский, что поможет понять внутренний мир человека, научит состраданию и терпимости, а произведения Л. Н. Толстого «Смерть Ивана Ильича», А. П. Чехова «Тиф», «Припадок», «Палата № 6», «Черный монах», «Учитель», «Скучная история» могут служить пособием по изучению субъективных ощущений больного, его обнаженного и деформированного душевного мира. Кстати, великий писатель-врач считал необходимым для будущих медиков освоение дисциплины «Внутренняя патология страданий».

Недостаточная гуманитарная подготовка — одна из причин неумения оценить душевную картину болезни и установить контакт с пациентом. В итоге — деперсонализация и отчуждение, лишаящие диалог врача и больного творческого содержания и уподобляющие их неодушевленным предметам. Современная тенденция развития отношений медика и пациента свидетельствует: впереди маячит гуманитарный кризис, и, пока он не наступил, необходимо переосмыслить идеологию обучения врача.

С уважением

Ю. К. Абаев

## Содержание

### Клиническая медицина

**Волкова М. Н., Янченко В. В.** Влияние лейаргунала на течение хронического периодонтита и иммунный статус ..... 4

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Хоха Р. Н.** Эпидемиология аллергического ринита у детей Гродненской области (ISAAC, I фаза) ..... 11

### Лекции и обзоры

**Кабак С. Л., Денисов С. Д.** Фасции и клетчаточные пространства шеи ..... 16

**Мохорт Е. Г., Холодова Е. А., Мохорт Т. В.** Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа ..... 23

### Дискуссии

**Абрамов Б. Э.** Дополнения к статье Л. Н. Зенькова «Основные пути оптимизации работы службы профпатологии», «Здравоохранение» — 2014. — № 1. — С. 27—29. .... 30

### Обмен опытом

**Дмитриев В. В., Волкова Л. И.** Профилактика ингибиторной формы гемофилии А и В у детей первых лет жизни ..... 33

**Гаврилюк Е. М.** Экспрессия цитокератина 19 при хроническом стеатогепатите и вирусном гепатите С ..... 39

### Школа молодого ученого

**Улащик В. С.** Выбор темы научных исследований ..... 43

### Записки опытного клинициста

**Кондурцев В. А.** Искусство клинического обхода. Палатный этап ..... 50

### Круглый стол

Актуальные вопросы и передовые технологии современной ревматологии ..... 61

### Срочные публикации

**Самсон А. А., Булгак А. Г., Торопилов Д. М., Янушко В. Я.** Применение тейкопланина в антибактериальной терапии пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих инфекций ..... 68

### Медицина Беларуси в лицах

**Улащик В. С.** Евгений Витольдович Корчиц (1880—1950) ..... 75

### Некролог

Памяти Юрия Танасьевича Ахтемийчука ..... 77

### Случаи из практики

**Карпицкий А. С., Хинич А. П., Добриянец А. Р.** Солитарная язва прямой кишки ..... 78

## Contents

3

### Clinical Medicine

**Volkova M. N., Yanchenko V. V.** Leyargunal impact on chronic periodontitis course and immune status

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Khokha R. N.** Allergic rhinitis epidemiology at Grodno region children (ISAAC, Phase I)

### Lectures and Reviews

**Kabak S. L., Denisov S. D.** Neck fascia cellular tissue spaces

**Mokhort E. G., Kholodova E. A., Mokhort T. V.** Cognitive disorders in diabetes mellitus type 2 persons

### Discussions

**Abramov B. E.** Comments to L. N. Zenkov's publication «Main Ways of Occupational Pathology Service Optimization» published in journal «Zdravookhranenie», No. 1, 2014, pp. 27 – 29

### Sharing Experience

**Dmitriyev V. V., Volkova L. I.** Prevention of infant's hemophilia A and B inhibitory forms

**Gavrilyuk E. M.** Cytokeratin 19 expression under chronic steatihepatitis and viral hepatitis C

### School for Young Scientists

**Ulashchik V. S.** Choosing topic for scientific research

### Experienced Clinician's Reminiscences

**Kondurtsev V. A.** Art of clinical rounds. Hospital ward stage

### Talking at Round Table

Actual aspects and advanced technologies of modern rheumatology

### Urgent Publications

**Samson A. A., Bulgak A. G., Toropilov D. M., Yanushko V. Ya.** Administration of Teicoplanin as antibacterial therapy for high risk of life-threatening infections development

### Belarus Medicine in Portraits

**Ulashchik V. S.** Eugeny Korchits (1880 —1950)

### Obituary

In commemoration of Yury Akhtemiychuk

### Case Reports

**Karpitsky A. S., Khinich A. P., Dobriyanets A. R.** Rectum solitary ulcer



М. Н. ВОЛКОВА, В. В. ЯНЧЕНКО

## ВЛИЯНИЕ ЛЕЙАРГУНАЛА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА И ИММУННЫЙ СТАТУС

Витебский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить влияние лейаргунала на фенотип лейкоцитов периферической крови, концентрацию цитокинов: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, антител классов: IgA, IgM, IgE, подклассов IgG в сыворотке крови и клинические периодонтальные параметры у пациентов с хроническим периодонтитом (ХП).

**Материал и методы.** Эффективность лейаргунала изучали у 60 пациентов с ХП рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым проспективным методом. Использовали клинические и иммунологические методы.

**Результаты.** Применение лейаргунала у пациентов с ХП приводило к изменениям фенотипического состава лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови, показателей профиля цитокинов и иммуноглобулинов сыворотки крови, улучшению клинических периодонтальных параметров.

**Заключение.** Включение иммунотерапии лейаргуналом в комплексное лечение ХП увеличивает его эффективность по сравнению с традиционным методом.

**Ключевые слова:** хронический периодонтит, лейаргунал, фенотип, лейкоциты, цитокины, антитела.

Хронический периодонтит (ХП) — инфекционно-воспалительное заболевание, имеющее рецидивирующее течение. Определяющим фактором развития периодонтальной инфекции и прогрессирования ХП является неспособность механизмов естественного и адаптивного иммунитета адекватно выполнять защитные функции [1—3].

Несмотря на постоянное усовершенствование методов и тактики проводимой базовой терапии ХП, эффективность ее часто бывает невысокой. Одна из причин — игнорирование нарушений со стороны системы иммунитета. Поскольку любое хроническое инфекционно-воспалительное заболевание сопровождается иммунодефицитом, актуальность проблемы восстановления иммунной функции организма с помощью иммуномодулирующих лекарственных средств не вызывает сомнения, однако во-

прос о необходимости применения методов иммунокоррекции в комплексном лечении заболеваний периодонта остается дискуссионным. Принципы иммунокоррекции в терапии хронического периодонтита в настоящее время изучены недостаточно.

Определение уровня и степени поражения иммунной системы является одним из этапов в подборе иммунотерапии. Точка приложения действия лекарственного средства должна соответствовать уровню нарушения деятельности определенного звена иммунной системы с целью обеспечения максимальной эффективности проводимой терапии. Применение иммунокорректирующих и иммуномодулирующих средств должно обосновываться как клиническими, так и лабораторными данными обследования пациента [4].

Значительная частота ХП, так или иначе связанных с недостаточностью системы общего и местного иммунитета, обусловила развитие клинических исследований по коррекции этих нарушений путем использования различных иммуномодулирующих средств и методов [5—14]. Ведется постоянный поиск новых лечебных методов направленной иммунокоррекции, способных зафиксировать положительный результат лечения.

Мы предложили использовать в комплексном лечении заболеваний периодонта новый иммуномодулятор «Лейаргунал» производства РУП «Гродненский завод медицинских препаратов», содержащий L-лейцин, L-аргинин и инозин.

Результаты иммунологических исследований по оценке иммуномодулирующего действия L-лейцина доказывают его стимулирующий эффект в отношении факторов неспецифической резистентности, а метаболические последствия его перорального применения в целом носят адаптивный характер [15, 16]. Адаптивные воздействия происходят на различных уровнях (молекулярный, клеточный, тканевый). Таким образом, одним из механизмов действия лейцина на систему иммунитета является улучшение метаболических процессов в иммунокомпетентных клетках и тканях. Это связано с тем, что незаменимая аминокислота L-лейцин является наиболее критичной для синтеза

большинства цитокинов и их рецепторов, так как в их молекулах, состоящих из 20 аминокислот, L-лейцина содержится больше всего.

L-аргинин и его метаболит оксид азота регулируют иммунную, нервную, эндокринную системы [17—19].

Инозин — пуриновый нуклеозид, предшественник АТФ. Инозин усиливает активность ферментов цикла Кребса, проникая в клетки, обеспечивает их энергией; снижает агрегацию тромбоцитов, активирует регенерацию тканей (миокарда, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта).

Цель исследования — изучить влияние лейаргунала на фенотип лейкоцитов периферической крови, концентрацию цитокинов: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1; антител классов: IgA, IgM, IgE, подклассов IgG<sub>1</sub>—IgG<sub>4</sub> сыворотки крови и клинические периодонтальные параметры у пациентов с ХП.

### Материал и методы

Исследование проводилось в рамках программы «II фаза клинических испытаний эффективности лекарственного средства «Лейаргунал» (лейцин/инозин/аргинин) производства РУП «Гродненский завод медицинских препаратов» в сравнении с плацебо» (№ 471 МЗ РБ от 23.08.2008) [20]. Было проведено обследование 80 пациентов с диагнозом ХП. Из них по критериям включения сформирована группа из 60 человек с ХП различной степени тяжести в возрасте от 23 до 65 лет из числа обратившихся в областную стоматологическую поликлинику Витебска и на кафедру терапевтической стоматологии ВГМУ. Критерии включения в исследование: 1) проведенная базовая терапия — периодонтальное лечение; 2) возраст 18—65 лет; 3) отсутствие системных заболеваний; 4) отсутствие системной антибактериальной, иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии; 5) отсутствие беременности у женщин. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех обследованных.

У всех пациентов, включенных в исследование, определяли индекс налета (PI Silness-Loe, 1964) [21, 22], индекс кровоточивости десневой борозды (SBI) в модификации I. Cowell [23], периодонтальный индекс (PI Russel) [24], измеряли глубину периодонтальных карманов (ПК), клиническую потерю прикрепления, полу-

чены рентгенологические данные о деструкции альвеолярной кости (использован метод панорамной рентгенографии, ортопантомограф «Othophos 3» (Sirona, Германия), рентгенологическая нагрузка 0,07 мЗв, прицельные дентальные снимки).

Исследование эффективности лейаргунала проводили по протоколу двойного слепого рандомизированного контролируемого проспективного исследования в параллельных группах пациентов с плацебоконтролем. В соответствии с протоколом проведена процедура простой одномоментной рандомизации пациентов с ХП с присвоением каждому из них рандомизационного кода и выдачей маркированных (А или В) пакетов с препаратом (лейаргунал или плацебо). Лекарственная форма препарата — порошок; 30 пациентов с ХП получали 1 г порошка из пакетиков с маркировкой «А», 30 — 1 г порошка из пакетиков с маркировкой «В» ежедневно однократно 21 день. Лейаргунал (1 г) содержит 500 мг L-лейцина, 300 мг L-аргинина гидрохлорида, 200 мг инозина. Плацебо производства РУП «Гродненский завод медицинских препаратов» содержал лактозы моногидрата 500 мг, натрия хлорида 200 мг, вспомогательные средства 300 мг. Перед приемом порошок растворяли в 200 г теплой кипяченой воды.

Индексную оценку состояния периодонта проводили на момент включения в исследование, после периодонтального лечения, через 3, 6 и 12 мес после окончания фармакотерапии.

Определение абсолютного и относительного количества лейкоцитов и лимфоцитов, их типирование по кластерам дифференциации; цитокинов и иммуноглобулинов сыворотки крови осуществляли двукратно — за 3-е суток до начала фармакотерапии и через 3 сут после ее окончания.

Для определения субпопуляций клеток использовали гепаринизированную периферическую кровь. Фенотипирование проводили на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC 500» («Becton Dickinson», США) согласно инструкции изготовителя.

Изучение популяций лейкоцитов и лимфоцитов осуществляли с применением моноклональных антител Mouse antihuman, меченных флуорофорами: CD3(FITC), (MHCD0301—4); CD4(PE—CY5.5), (MHCD0418); CD8(PE—CY7), (MHCD0812); CD13(FITC), (MHCD1301);

CD14(PE—TR), (MHCD1417); CD19(PE-CY7), (MHCD1912); CD22(R—PE), (MHCD2204); CD34(R—PE), (CD3458104), CD38(FITC), (CD3801); HLA—DR(PE—TR), (MHLDR17); CD95(R—PE), (MHCD95044); CD71(FITC), (CD7101); CD69(PE—CY5.5), (CD6918); CD56(R—PE), (CD5612); CD45(PE—CY7), (CD4512); CD45 (PE—CY5.5), (CD4518); CD45 (PE—TR), (CD4517) Life Technologies; CD25 Beckman Counter, (ECD6607112).

Для определения цитокинов и иммуноглобулинов венозную кровь от каждого пациента собирали в сухие стерильные пробирки, транспортировали в лабораторию, сыворотку крови центрифугировали, замораживали в жидком азоте и до исследования хранили при температуре  $-196^{\circ}\text{C}$ .

Содержание цитокинов, IgE и подклассов IgG в сыворотке крови измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов в соответствии с прилагаемыми инструкциями: для TNF- $\alpha$  (минимально определяемая концентрация (м.о.к.) составляла 1 пг/мл), IL-1 $\beta$  (достоверно определяемая концентрация в диапазоне 6,3–400 пг/мл), IFN- $\alpha$  — ОАО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия); для IL-6 (м.о.к. 0,5 пг/мл), IL-4 (м.о.к. 0,4 пг/мл), IL-2 (м.о.к. 2 пг/мл), IFN- $\gamma$ , IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgE — ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия); для TGF- $\beta$ 1 (м.о.к. 1,9 пг/мл) — DRG Diagnostics; для IL-12 (м.о.к. 3 пг/мл) — Thermo SCIENTIFIC.

IgA, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини с использованием моноспецифической сыворотки против IgA и IgM НИИЭМ РАМН.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с применением программ MS EXCEL, STATSOFT STATISTICA 7.

## Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, принимавших лейаргунал и плацебо, представлена в табл. 1. Обе группы пациентов (А и В) сопоставимы по возрасту и клиническим периодонтальным параметрам.

За период наблюдений после проведения периодонтальной и фармакотерапии у всех пациентов с ХП наблюдалось улучшение клинических параметров: отсутствие или уменьшение кровоточивости десен при чистке зубов, отсутствие спонтанной кровоточивости десен, выделения экссудата из периодонтальных карманов, уменьшение подвижности зубов, десна приобрела розовый цвет, правильную конфигурацию, плотность.

У пациентов, получавших лейаргунал, отмечено статистически значимое ( $P < 0,001$ ) снижение значений индекса кровоточивости десневой борозды и периодонтального индекса Russel через 3, 6 и 12 мес после окончания иммунотерапии (рисунок). У пациентов, получавших плацебо, также была отмечена тенденция к снижению SBI и PI Russel через 3, 6 и 12 мес после окончания иммунотерапии, однако показатели были статистически недостоверны. У всех пациентов с ХП улучшалось гигиеническое состояние ротовой полости, выраженное PI Silness-Loe: с 0,52 [0,42; 0,62] до 0,41 [0,34; 0,63] в группе А и с 0,49 [0,4; 0,68] до 0,44 [0,36; 0,83] в группе В.

Уменьшение глубины ПК через 12 мес наблюдений отмечалось у пациентов обеих групп, причем у пациентов, принимавших лейаргунал, оно было статистически значимым (табл. 2).

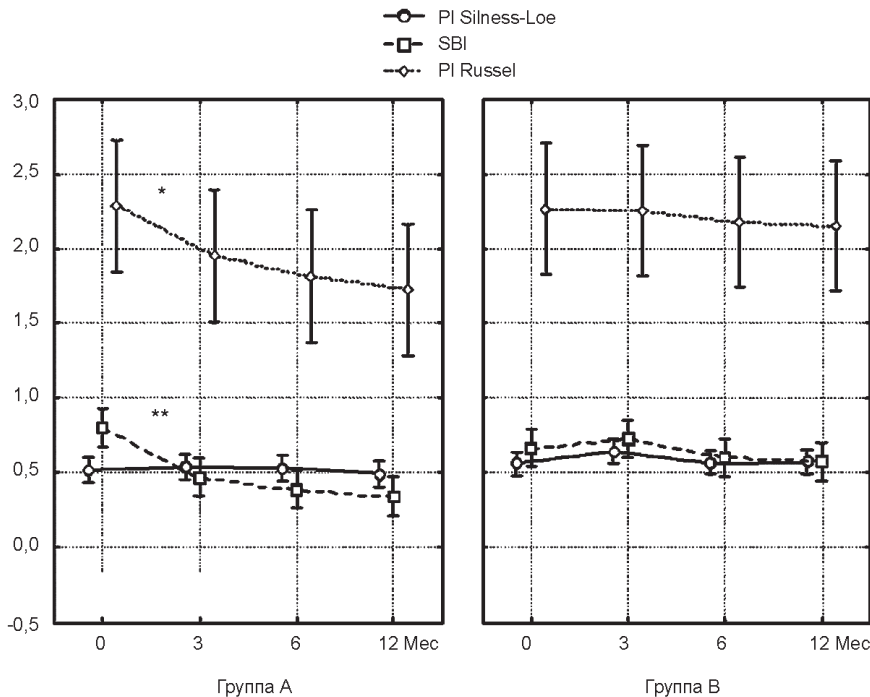
Влияние лейаргунала на ткани периодонта, по-видимому, связано с эффектами компонентов препарата: лейцин стимулирует синтез белков свертывающей системы крови, что может способствовать уменьшению кровоточивости

Таблица 1

### Демографические характеристики и клинические периодонтальные параметры у обследованных пациентов

Показатель	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	P
Возраст, лет	43,5 $\pm$ 10,06	38,4 $\pm$ 11,65	0,1
Глубина ПК, мм	4,35 [3,4—4,7]	4,0 [3,2—4,6]	0,3
Потеря клинического прикрепления, мм	4,2 [3,4—4,7]	3,9 [3,1—4,5]	0,32
SBI	0,73 [0,6—1,0]	0,66 [0,33—0,83]	0,08
PI Russel	2,05 [1,6—2,7]	1,78 [1,17—2,5]	0,23
IP Silness-Loe	0,5 [0,39—0,61]	0,45 [0,39—0,65]	0,72

Примечание. P — достоверность различий показателей между группами пациентов с ХП (U-тест Манна—Уитни).



Динамика значений индексов PI Silness-Loe, SBI, PI Russel после проведения фармакотерапии лейаргуналом и плацебо у пациентов с ХП

\* Достоверность различий значений PI Russel до фармакотерапии и после нее (критерий Вилкоксона) у пациентов с ХП группы А ( $P < 0,001$ ).

\*\* Достоверность различий значений SBI до фармакотерапии и после нее (критерий Вилкоксона) у пациентов с ХП группы А ( $P < 0,001$ ).

десны, аргинин усиливает фагоцитоз бактерий, инозин обеспечивает энергией энергозависимые процессы репарации тканей, в основе которых лежит синтез белков.

Изменение иммунологических показателей у пациентов с ХП после лечения лейаргуналом свидетельствует о модулирующем действии последнего на фенотипический состав лимфоцитов и лейкоцитов периферической крови, в отличие от лиц, принимавших плацебо (табл. 3).

Прием лейаргунала приводил к статистически достоверному повышению уровня активационных молекул: относительного ( $P = 0,01$ ), абсолютного ( $P < 0,001$ ) количества клеток  $CD25^+$  и относительного количества клеток  $HLA-DR^+$  ( $P = 0,006$ ). Абсолютное количество клеток  $HLA-DR^+$  имело тенденцию к повышению. Влияние на активационные молекулы  $CD25^+$  и

генезе периодонтальных заболеваний через цитотоксическую активность при их активации липополисахаридами (ЛПС) грамотрицательных бактерий [25].

Статистически достоверное увеличение относительного ( $P = 0,026$ ) и абсолютного ( $P = 0,015$ ) количества клеток  $CD19^+$  обнаружено у пациентов группы А.  $CD19^+$  экспрессируется как на зрелых В-клетках, так и на пре-В-лимфоцитах, их увеличение может активировать гуморальный иммунитет. Молекула  $CD19^+$  — корецептор, активирующий В-лимфоциты после связывания поверхностного иммуноглобулина с антигеном, их увеличение усиливает ответ В-лимфоцитов на слабые антигены.

Увеличение относительного количества  $CD34^+$  можно объяснить тем, что лейаргунал сти-

$HLA-DR^+$  можно связать с использованием энергии пуринового основания инозина, при этом клетки более активно экспрессируют активационные молекулы и отвечают на стимуляцию антигенами. В то же время не выявлено стимулирующее влияние лейаргунала на рецепторы ранней ( $CD69^+$ ) и поздней ( $CD38^+$ ) активации лимфоцитов, рецепторы апоптоза ( $CD95^+$ ), клетки, несущие  $CD13^+$  (миелоидные, дендритные, эндотелиальные).

На фоне проводимого лейаргуналом лечения у пациентов с ХП было установлено статистически значимое ( $P = 0,02$ ) повышение относительного количества естественных киллеров, несущих молекулы  $CD16^+56^+$ , которые участвуют в пато-

Таблица 2

### Динамика глубины ПК до иммунотерапии и после нее у пациентов с ХП

Показатель	Группа	До иммунотерапии	После иммунотерапии	P
Глубина ПК, мм	А	4,35 [3,4—4,7]	4,0 [3,2—4,6]	$P_1 = 0,003$
	В	4,0 [3,2—4,6]	3,9 [3,3—4,6]	$P_2 = 0,13$

Примечание.  $P_1$  — достоверность различий показателей до иммунотерапии и после нее у пациентов группы А (критерий Вилкоксона);  $P_2$  — достоверность различий показателей до иммунотерапии и после нее у пациентов группы В (критерий Вилкоксона).

Таблица 3

**Динамика иммунологических показателей у пациентов, принимавших лейаргунал и плацебо**

Показатель	Группа А		P <sub>1</sub>	Группа В		P <sub>2</sub>
	до	после		до	после	
CD4 <sup>+</sup> , %	38,7 [29,4; 44,7]	39,5 [31,7; 50,8]	0,53	36,95 [32,3; 46,0]	36,0 [27,6; 43,7]	0,2
кп./мкл	788,1 [532,1; 1088,5]	980,9 [787,5; 1172,6]	0,18	722,8 [489,2; 1019]	596,76 [315,3; 998,4]	0,29
CD8 <sup>+</sup> , %	22,1 [11,55; 27,35]	20,2 [11,5; 25,6]	0,82	23,7 [16,8; 30,8]	22,1 [16,4; 29,8]	0,34
кп./мкл	477,97 [262,2; 623,5]	382,96 [297,36; 561,6]	0,73	408,1 [245,9; 717,5]	402,77 [234,45; 613,7]	0,4
ИРИ	1,73 [1,23; 2,53]	1,92 [1,38; 2,89]	0,32	1,77 [1,23; 2,33]	1,58 [1,18; 2,18]	0,47
CD3 <sup>+</sup> , %	68,95 [62,4; 75,75]	66,8 [54,0; 77,9]	0,68	62,8 [60; 79,7]	65,3 [59,5; 77,9]	0,97
кп./мкл	1431,65 [1062,8; 1891]	1495,693 [1175,4; 1695]	0,61	1245,1 [888; 1626]	1350 [1029; 1796]	0,98
CD19 <sup>+</sup> , %	7,9 [7; 8,7]	8,97 [7; 10,85]	0,026	8,2 [4,4; 10,8]	8,9 [5,4; 10,1]	0,23
кп./мкл	147,6 [120,96; 221,6]	225,75 [133,56; 258,3]	0,015	156,4 [114; 220,5]	211,1 [89,4; 236,2]	0,35
CD22 <sup>+</sup> , %	8,35 [5,15; 11,6]	7,8 [6,1; 10,8]	0,67	7,2 [4,4; 10,3]	6,2 [3,1; 8,35]	0,08
кп./мкл	167,46 [77,2; 218,4]	139,35 [117; 208]	0,79	146,37 [75,7; 220,6]	116,4 [62,6; 215,9]	0,33
CD25 <sup>+</sup> , %	0,6 [0,3; 2,2]	1,3 [0,6; 2,2]	0,01	0,4 [0,2; 2,5]	0,8 [0,2; 2,2]	1,0
кп./мкл	16,8 [6,3; 42,5]	35,36 [13,0; 49,7]	<0,001	8,9 [2,82; 50,9]	16,6 [0,00; 32,1]	0,85
CD3 <sup>+</sup> HLA—DR <sup>+</sup> , %	56,7 [43,7; 69]	66,3 [58,2; 73,1]	0,006	56,2 [47,3; 68,7]	54,8 [43,4; 67,6]	0,79
кп./мкл	1092,34 [760; 1495]	1204,8 [801,4; 1827,8]	0,15	1001 [793; 1236]	980 [727,9; 1371]	0,8
CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> , %	7,65 [4,05; 14,75]	12,55 [5,1; 15,4]	0,02	13,2 [2,3; 25,4]	10,8 [6,9; 18,3]	0,34
кп./мкл	174,02 [91,6; 293,24]	199,09 [53,92; 383,1]	0,69	295 [65,4; 462]	261,9 [94,6; 447]	0,67
CD34 <sup>+</sup> , %	0,27 [0,1; 0,3]	0,5 [0,13; 0,4]	0,023	0,14 [0,09; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]	0,18
кп./мкл	5,99 [2,09; 6,7]	10,15 [2,92; 10,08]	0,073	3,17 [1,7; 6]	1,8 [0,00; 4,4]	0,06
CD38 <sup>+</sup> , %	8,85 [2,85; 15,2]	12,1 [6,0; 15,4]	0,56	8,1 [1,9; 16,1]	11,1 [6,3; 14,3]	0,69
кп./мкл	191,9 [76,1; 318,5]	184,3 [110,07; 366,6]	0,66	134,8 [33,9; 243]	215,2 [28; 340,7]	0,53
CD69 <sup>+</sup> , %	8,03 [2; 9,65]	5,42 [1,4; 6,1]	0,19	4,1 [1,4; 9,4]	5,8 [2,3; 10,2]	0,87
кп./мкл	159,38 [45,7; 212,5]	155,9 [24,95; 165,07]	0,3	101,2 [19,4; 187]	57,7 [17,8; 170,3]	0,46
CD14 <sup>+</sup> , %	4,45 [3,25; 6,25]	4,0 [1,7; 5,5]	0,047	3,8 [3,2; 5,2]	3,7 [2,5; 6,3]	0,75
кп./мкл	97,2 [59,4; 163,7]	62,1 [22,9; 116,9]	0,026	77,1 [60,6; 124]	71,7 [36,2; 116,4]	0,75
CD13 <sup>+</sup> , %	0,37 [0,01; 0,2]	0,38 [0,00; 0,3]	0,55	0,05 [0,01; 0,3]	0,1 [0,00; 0,3]	0,73
кп./мкл	7,87 [0,24; 3,3]	16,9 [0,00; 10,08]	0,67	1,3 [0,25; 4,68]	1,45 [0,00; 7,82]	0,77
CD95 <sup>+</sup> , %	0,15 [0,03; 0,27]	0,15 [0,00; 0,91]	0,156	0,16 [0,05; 0,6]	0,35 [0,06; 0,8]	0,19
кп./мкл	2,79 [0,98; 8,1]	3,1 [0,00; 23,88]	0,28	2,47 [0,4; 11,08]	3,46 [0,00; 12,4]	0,54
CD71 <sup>+</sup> , %	0,29 [0,19; 0,6]	2,0 [0,3; 6,0]	0,002	0,2 [0,06; 0,5]	0,2 [0,08; 0,9]	0,04
кп./мкл	5,46 [3,1; 12,3]	8,56 [2,2; 105,9]	0,04	4,95 [1,11; 8,9]	3,1 [0,00; 23,5]	0,06
IL-1β	71,16 [41,06; 117,8]	75,09 [38,63; 112,4]	0,85	67,85 [38,7; 86]	54 [38,9; 124,5]	0,83
IL-2	1,95 [0,00; 7,98]	0,47 [0,00; 4,6]	0,47	1,7 [0,00; 7,73]	1,65 [0,00; 7,94]	0,75
IL-4	0,00 [0,00; 0,88]	0,15 [0,00; 1,15]	0,57	0,28 [0,00; 1,74]	0,4 [0,00; 1,55]	0,9
TNF-α	0,00 [0,00; 1,01]	0,00 [0,00; 0,44]	0,09	0,00 [0,00; 1,99]	0,00 [0,00; 1,77]	0,9
IL-12	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,14	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,7
TGF-β1	363,85 [254,3; 440,7]	344,67 [269,6; 382,2]	0,6	343,23 [260; 408,5]	371,16 [299,7; 456,7]	0,16
IFN-γ	22,17 [0,00; 59,7]	33,88 [0,00; 62,54]	0,77	34,39 [0,00; 63,2]	34,39 [0,00; 75,9]	0,6
IFN-α, пг/мл	3,5 [0,00; 9,06]	6,62 [3,85; 12,5]	0,04	6,2 [1,46; 11,04]	8,68 [3,53; 13,5]	0,15
IL-6, пг/мл	2,78 [0,79; 5,4]	1,96 [0,07; 3,5]	0,04	2,13 [0,57; 5,73]	1,34 [0,00; 3,77]	0,26
IgA, мг/мл	1,6 [1,22; 3,2]	2,05 [1,2; 2,9]	0,5	2,0 [1,2; 2,2]	1,8 [1,2; 2,4]	0,9
IgM, мг/мл	1,77 [1,3; 2,48]	1,6 [1,05; 2,1]	0,12	1,58 [1,08; 2,58]	1,6 [1,2; 2,2]	0,3
IgE, МЕ/мл	127 [61; 250]	121 [62; 207]	0,66	102,5 [63; 253]	92 [54; 229]	0,76
IgG, мг/мл	17,55 [16,28 20,8]	18,64 [16,9; 20,5]	0,052	16,5 [13,02; 18,8]	16,87 [15,28; 21,6]	0,19
IgG <sub>1</sub> , мг/мл	8,73 [7,86; 9,62]	9,13 [8,43; 10,01]	0,17	8,83 [8,12; 9,86]	8,98 [7,7; 9,51]	0,38
IgG <sub>2</sub> , мг/мл	6,23 [5,4; 8,46]	7,59 [6,54; 8,15]	0,028	7,08 [5,04; 7,6]	6,27 [5,3; 8,23]	0,24
IgG <sub>3</sub> , мг/мл	1,34 [0,92; 1,65]	1,38 [1,04; 1,73]	0,5	1,31 [1,1; 1,38]	1,33 [1,04; 1,58]	0,06
IgG <sub>4</sub> , мг/мл	1,05 [0,83; 1,19]	1,045 [0,92; 1,16]	0,08	1,01 [0,84; 1,13]	1,02 [0,9; 1,09]	0,9

Примечание. P<sub>1</sub> — достоверность различий признаков до иммунотерапии и после нее (критерий Вилкоксона) у пациентов с ХП группы А; P<sub>2</sub> — достоверность различий признаков до иммунотерапии и после нее (критерий Вилкоксона) у пациентов с ХП группы В.

мулировал миграцию стволовых клеток из костного мозга в очаги поражения, где они дифференцируются в клетки различной направленности. Абсолютное количество клеток CD34<sup>+</sup> также увеличивалось. Подобных изменений у пациентов, принимавших плацебо, не наблюдалось.

Снижение степени экспрессии молекул CD14<sup>+</sup> — рецептора для комплекса ЛПС и ЛПС-

связывающего белка — мы объясняем уменьшением количества антигенных продуктов, активирующих моноциты крови ввиду уменьшения степени бактериальной обсемененности ПК. ЛПС — главный фактор вирулентности, компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, запускающий каскад реакций, приводящих к деструкции тканей периодонта [26].



Установлено статистически достоверное ( $P=0,002$ ,  $P=0,04$ ) увеличение относительного и абсолютного количества клеток  $CD71^+$  у пациентов группы А и статистически достоверное ( $P=0,04$ ,  $P=0,06$ ) увеличение относительного и абсолютного количества клеток  $CD71^+$  у пациентов группы В.  $CD71^+$  — рецептор трансферрина, экспрессирующийся на пролиферирующих клетках. Повышение уровня клеток  $CD71^+$  у пациентов группы В, возможно, связано с абсорбирующим и дезинтоксикационным действием микрокристаллической целлюлозы, входящей в состав плацебо.

У пациентов группы А не выявлено достоверных изменений в относительном и абсолютном количестве клеток  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  в крови после терапии лейаргуналом. Однако было отмечено повышение относительного и абсолютного количества клеток  $CD4^+$ , повышение ИРИ. Полагают, что динамика изменений абсолютно и относительного количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  может быть полезной для контроля эффективности проводимой терапии [27]. В проведенном исследовании не установлено влияние лейаргунала на продукцию цитокина IL-2, который и стимулирует пролиферацию клеточных популяций  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ .

Изменение профиля цитокинов и иммуноглобулинов сыворотки крови характеризовалось статистически достоверным увеличением количества IFN- $\alpha$ , снижением уровня провоспалительного цитокина IL-6, повышением уровня подкласса IgG<sub>2</sub> по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Усиление синтеза IFN- $\alpha$ , усиливающего фагоцитарную функцию клеток, стимулирующего выход и миграцию стволовых клеток из костного мозга, приводит к более активной выработке антигенспецифичных антител — IgG.

Уменьшение содержания провоспалительного цитокина IL-6 в сыворотке крови у пациентов с ХП может свидетельствовать о снижении степени воспаления в тканях пародонта. Увеличение продукции IgG<sub>2</sub> у пациентов, получавших лейаргунал, может быть связано в том числе и с усилением синтеза различными клетками иммунорегуляторных цитокинов IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Уровень IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> у лиц, принимавших лейаргунал, повышался незначительно, общее количество IgG также имело тенденцию к увеличению.

Таким образом, в результате включения препарата лейаргунал в схему комплексного лече-

ния пациентов с ХП наблюдалась более выраженная клиническая эффективность и изменение некоторых иммунологических показателей.

## Выводы

1. Применение лекарственного средства «Лейаргунал» у пациентов с хроническим пародонтитом приводило к модуляциям фенотипического состава лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови, изменениям показателей профиля цитокинов и иммуноглобулинов сыворотки крови.

2. Включение иммуномодулятора «Лейаргунал» в комплексное лечение хронического пародонтита позволило получить более выраженный клинический результат: уменьшение глубины пародонтальных карманов ( $P=0,003$ ), значений индексов SBI ( $P=0,0004$ ), PI Russel ( $P=0,0001$ ) по сравнению с пациентами, получавшими базовое лечение и препарат плацебо.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Van Dyke T. E., Serhan C. H. // *J. Dent. Res.*— 2003.— Vol. 82, № 2.— P. 82—90.
2. Van Dyke T. E. // *Periodontol.*— 2007.— Vol. 45.— P. 158—166.
3. Цепов Л. М., Николаев А. И., Михеева Е. А., Сорокина Н. В. // *Пародонтология.*— 2004.— № 1.— С. 3—7.
4. Новиков Д. К., Новикова В. И., Сергеев Ю. В. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.*— 2002.— № 3.— С. 7—18.
5. Цепов Л. М., Орехова Л. Ю., Николаев А. И., Михеева Е. А. // *Пародонтология.*— 2005.— № 4 (37)— С. 3—7.
6. Кирсанов А. И., Горбачева И. А., Орехова Л. Ю. и др. // *Пародонтология.*— 2000.— № 2 (16)— С. 28—30.
7. Чубатова С. А., Жиленков Е. Л., Попова В. М. // *Пародонтология.*— 2000.— № 4 (18)— С. 48—52.
8. Рыбаков А. И., Исаев В. Н., Иванюшко Т. П. // *Иммунология.*— 1996.— № 6.— С. 57—59.
9. Кузник Б. И., Пинелис И. С., Хавинсон В. Х. *Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии.*— СПб., 1999.— С. 84—87.
10. Савенок Е. Н. *Оптимизация тактики лечения хронических пародонтитов с использованием техники направленной иммунокоррекции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.*— Воронеж, 2000.
11. Кравченко Е. В. *Противовоспалительные цитокины в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.*— Краснодар, 2000.
12. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. // *Аллергия, астма и клинич. иммунология.*— 2000.— № 7.— С. 25—27.
13. Шаповалов В. Д. // *Иммунология.*— 2001.— № 6.— С. 34—36.
14. Булкина Н. В., Глыбочко А. П. // *Саратов. науч.-мед. журн.*— 2009.— Т. 5, № 2.— С. 238—242.
15. Shennan D. B. // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2003.— Vol. 1, № 1611.— P. 81—90.

16. Kontsevaya E. A. // *Bull. Exp. Biol. Med.*— 2012.— Vol. 153, № 4.— P. 573—576.

17. Peranzoni E. // *Immunobiology.*— 2007.— Vol. 212, № 9—10.— P. 795—812.

18. Witte M. B., Barbul A. // *Wound Repair and Regeneration.*— 2003.— Vol. 11, № 6.— P. 419—423.

19. Potenza M. A., Nacci C., Mitolo-Chieppa D. // *Curr. Drug. Immune Endocr. Metabol. Disord.*— 2001.— Vol. 1, № 1.— P. 67—77.

20. Программа и методика II фазы клинических испытаний эффективности лекарственного средства «Лейаргунал» (лейцин/инозин/аргинин) производства РУП «Гродненский завод медицинских препаратов» в сравнении с плацебо. № 471 от 23 июля 2008 года.— Гродно, 2008.

21. Попруженко Т. В., Терехова Т. Н. Профилактика основных стоматологических заболеваний.— М., 2009.

22. Knychalska-Karwan Z. *Zbior wskazanow stomatologicznych i niektorych testow oraz klasyfikacji.*— Wyd. I.— Lublin, 2006.

23. Грудянов А. И. Заболевания пародонта.— М., 2009.

24. *Пародонтит* / Под ред. А. А. Дмитриевой.— М., 2007.

25. Seymour G. J. // *J. Periodontol.*— 1985.— Vol. 55.— P. 289—293.

26. Kinney J. S., Ramseier C. A., Giannobile W. V. // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2007.— Vol. 1098.— P. 230—251.

27. Симонова А. В. Фенотип лимфоцитов крови при воспалительных заболеваниях человека.— М., 2001.

Поступила 26.02.14.

#### LEYARGUNAL IMPACT ON CHRONIC PERIODONTITIS COURSE AND IMMUNE STATUS

M. N. Volkova, V. V. Yanchenko

**Objective.** The study was aimed at investigating the leyargunal impact on peripheral leukocytes phenotype, cytokines IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 concentrations, serum antibodies IgA, IgM, IgE, IgG, and clinical periodontal values in patients with chronic periodontitis (CP).

**Materials and methods.** The leyargunal efficiency was assessed in sixty CP patients in a randomized double-blind placebo controlled prospective study. Clinical and immunological methods were used.

**Results.** Leyargunal administration in CP patients led to changing of the peripheral leukocytes and lymphocytes phenotypic composition, the cytokine profile and serum immunoglobulin levels, as well as to the periodontal clinical characteristics improvement.

**Conclusion.** Leyargunal addition to the CP complex management as an immunotherapeutic agent improved the therapy efficiency as compared with the conventional management.

**Key words:** chronic periodontitis, leyargunal, phenotype, leukocytes, cytokines, antibodies.

#### Адрес для корреспонденции:

Волкова Маргарита Николаевна.

Витебский государственный медицинский университет.

210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; сп. тел. (8-0212) 60-13-92.

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

**Авдеева А. С.** Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) / А. С. Авдеева, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматология.*— 2014.— № 1.— С. 79—84.— Библиогр.: 36 назв.

**Алекберова З. С.** Болезнь Бехчета (лекция) / З. С. Алекберова // *Науч.-практ. ревматология.*— 2013.— № 1.— С. 52—58.— Библиогр.: 31 назв.

**Александрова Е. Н.** Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматология.*— 2013.— № 4.— С. 368—376.— Библиогр.: 47 назв.

**Ананьева Л. П.** Основные формы системной склеродермии: особенности клиники и диагностики / Л. П. Ананьева // *Рус. мед. журн.*— 2013.— № 6.— С. 322—327.— Библиогр.: 15 назв.

**Антонович М. Н.** Острая ревматическая лихорадка: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Пособие / М. Н. Антонович.— Минск: Зималетто, 2013.— 35 с. (Шифр 592586).

**Белов Б. С.** Ревматический кардит: проблемы дифференциальной диагностики (лекция) / Б. С. Белов // *Науч.-практ. ревматология.*— 2012.— № 6.— С. 50—55.

Биоспецифический гемосорбент «Нуклеосорб» в комплексной терапии больных СКВ / Д. Д. Дусь [и др.] // *Экстракорпоральная гемокоррекция в интенсивной терапии критических состояний: Тез. докл. VI Междунар. науч.-практ. конф.*— Минск, 2013.— С. 40—43.— Библиогр.: 14 назв.

**Вартанова О. А.** Подагра — микрокристаллический артрит: Учеб. пособие (демонстрац. материал) / О. А. Вартанова, Е. А. Вороненкова; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова.— М.: Рус. врач, 2013.— 76 с. (Шифр 589606).

**Волкова М. В.** Дифференциальная диагностика ранних артритов на основе оценки сывороточной гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной активности / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // *Медицина.*— 2013.— № 3.— С. 17—22.— Библиогр.: 16 назв.

**Волкова М. В.** Ранний артрит: актуальность, иммунопатология, диагностика / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // *Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та.*— 2013.— Т. 12, № 3.— С. 13—24.— Библиогр.: 55 назв.



Р. Н. ХОХА

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (ISAAC, I ФАЗА)

Гродненский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить распространенность симптомов аллергического ринита среди школьников 6—7 лет и 13—14 лет по программе ISAAC, I фаза.

**Материал и методы.** Проведено стандартизованное эпидемиологическое исследование распространенности симптомов аллергического ринита среди школьников Гродненской области в соответствии с протоколом международного исследования астмы и аллергии у детей (*The International Study of Asthma and Allergy in Childhood — ISAAC*).

**Результаты.** Установлено, что распространенность симптомов ринита выше у детей 13—14 лет. Симптомы текущего ринита (за последние 12 мес) встречались у 23,3% школьников 6—7 лет и у 38,7% учащихся 13—14 лет, симптомы аллергического риноконъюнктивита — у 4,1% и 8,0% школьников соответственно. Установлена одинаковая частота симптомов ринита у городских и сельских детей, симптомы текущего ринита встречались у 31,2% и 33,3%, аллергического риноконъюнктивита — у 6,1% и 7,1% городских и сельских школьников соответственно.

**Заключение.** Симптомы аллергического ринита среди школьников Гродненской области носят распространенный характер с преобладанием их у детей 13—14 лет. Симптомы ринита с одинаковой частотой встречаются среди городских и сельских школьников, что свидетельствует об отсутствии протективного эффекта сельского образа жизни для аллергического ринита в Гродненской области.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, распространенность, дети.

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) в различных странах приобрела широкие масштабы. Крайне серьезной представляется проблема аллергии в детском возрасте — за последние 20 лет рост ее распространенности особенно выражен [1]. Аллергический ринит (АР) является наиболее частым АЗ, начинающимся в детском возрасте. Согласно данным ВОЗ, в мире от АР страдают сотни миллионов людей. В настоящее время АР выявляется у 10—30% населения: 20—30% —

в странах Западной Европы и 12—30% — в США [2, 3]. В различных странах у младших школьников частота встречаемости АР составляет от 3,8 до 16,5%, у подростков — от 5 до 17% [1]. Высокая распространенность АР, ее неуклонный рост в мире, хроническое течение, поздняя диагностика, развитие и формирование осложнений, финансовые проблемы для больных, членов их семей и общества в целом, предиктивное значение в отношении развития бронхиальной астмы (БА) обуславливают высокую социально-экономическую значимость данного заболевания. Для формирования профилактических и лечебных мероприятий любой болезни необходимы знания и учет региональных особенностей эпидемиологии заболевания. Международное стандартизированное исследование по изучению астмы и аллергии у детей (*The International Study of Asthma and Allergy in Childhood — ISAAC*), проведенное с целью изучения распространенности аллергических заболеваний (БА, АР, атопический дерматит) у детей, представило следующие выводы: показатели распространенности симптомов БА и АР чрезвычайно вариabельны (почти 20-кратный разброс) [4—6]; самая высокая распространенность симптомов астмы была зарегистрирована не только в англоязычных странах, но и в некоторых центрах Латинской Америки; существует четкий градиент распространенности симптомов БА для Европейских стран — с северо-запада на юго-восток с максимальными показателями в Великобритании и минимальными — в Албании и Греции [7, 8]; отсутствуют вышеперечисленные закономерности для АР. По результатам III фазы программы ISAAC (обследовано более 1 млн детей в возрасте 6—14 лет из всех регионов земного шара), средняя встречаемость симптомов АР у детей 13—14 лет составила 31,7% [9]. В Республике Беларусь эпидемиологические исследования по распространенности симптомов АР среди детей по программе ISAAC до настоящего времени не проводились.

Цель настоящего исследования — представить распространенность симптомов АР среди школьников 6—7 лет и 13—14 лет по программе I фазы ISAAC.

**Материал и методы**

Исследование проводили с использованием русифицированной версии программы ISAAC (I фаза) [10]. Основным инструментом программы является анкета с адаптированными вопросами о симптомах АР: чихание, насморк или заложенный нос, зуд в глазах и слезотечение, при этом наиболее надежной для эпидемиологической диагностики аллергического заболевания является оценка текущих симптомов (в течение последних 12 мес). В связи с отсутствием эпидемиологического определения диагноза АР Международный центр по изучению астмы и аллергии у детей считает, что наиболее точно эпидемиологическому диагнозу АР соответствуют вопросы о наличии чихания, насморка или заложенного носа без простуды за последние 12 мес [6, 10]. Для выявления симптомов АР методом случайной выборки провели сплошное анкетирование учащихся общеобразовательных школ в 6 городах Гродненской области: Гродно (723 человек), Зельва (150), Слоним (416), Волковыск (289), Сморгонь (134), Щучин (75). В соответствии с протоколом исследования по программе ISAAC анкеты детей 1-х классов заполняли родители, школьники 8-х классов отвечали на вопросы сами при обязательном согласии родителей. Для анализа отобрали 1787 правильно заполненных анкет. Среди учащихся было 879 мальчиков и 908 девочек, в возрасте 6—7 лет — 836 человек, 13—14 лет — 951. Городских учащихся было 1661 человек, сельских — 126.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Для сравнения частот качественных признаков использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ .

**Результаты и обсуждение**

В табл. 1 представлена распространенность симптомов и диагноза АР среди школьников Гродненской области.

В течение последних 12 мес (текущий ринит), предшествовавших анкетированию, симптомы АР беспокоили 23,3% учащихся в возрасте 6—7 лет и 38,7% — 13—14 лет ( $P>0,05$ ). У большинства детей симптомы ринита незначительно мешали активности. Умеренные нарушения ежедневной активности из-за симптомов АР более характерны для школьников младших классов ( $P>0,05$ ), незначительные или выраженные — для детей старших классов ( $P>0,05$ ). Симптомы аллергического риноконъюнктивита в течение последних 12 мес в 2 раза чаще встречались у детей 8-х классов ( $P>0,05$ ) — у 6,2% анкетированных школьников. Распространенность врачом-верифицированного диагноза АР до анкетирования составила 4,6% и была достоверно выше у детей младшего школьного возраста по сравнению с детьми старшего школьного возраста ( $P=0,03$ ).

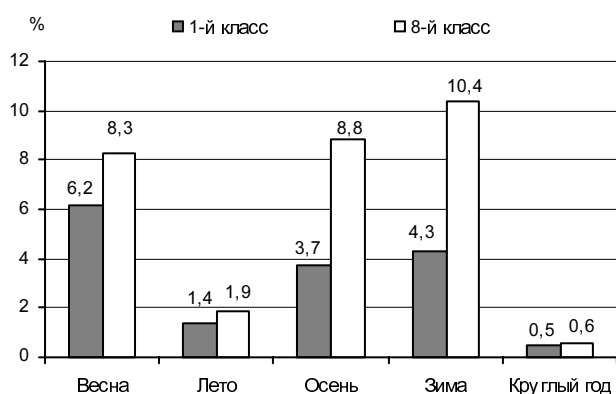
Полученные результаты свидетельствуют о распространенности симптомов АР среди школьников Гродненской области и совпадают с данными, полученными при проведении исследований по программе ISAAC (I фаза) в регионах России, а также отражают общую тенденцию — значимое преобладание симптомов ринита у старшеклассников [11—13].

Симптомы ринита независимо от времени года преобладают ( $P>0,05$ ) у школьников 8-х классов (рисунок). Осенью и зимой частота симптомов ринита у 8-классников увеличивается в 2 раза, что можно объяснить более высокой частотой синуситов и искривления носовой перегородки у учеников старших классов [14].

Таблица 1

**Распространенность (%) симптомов и диагноза АР среди анкетированных школьников**

Признак	Возраст, лет	
	6—7	13—14
Чихание, заложенность носа в анамнезе без простуды и ОРЗ	29,7	47,2
Чихание, заложенность носа, ринорея за последние 12 мес без простуды или ОРЗ	23,3	38,7
Симптомы мешали ежедневной активности:		
— не мешали	8,0	14,3
— немного	12,2	17,7
— умеренно	6,0	3,7
— сильно	0,5	0,8
Зуд в глазах, слезотечение за последние 12 мес	4,1	8,0
Диагноз сенной лихорадки, сезонного ринита, поллиноза	5,7	3,6



Распространенность симптомов АР среди школьников Гродненской области в зависимости от времени года

Оценка влияния места проживания на заболеваемость показывает, что атопия имеет более широкое распространение в «благополучных городах» по сравнению с менее «цветущими», что обусловлено влиянием экологических, климатогеографических и других факторов [1, 15]. Для определения возможных региональных особенностей встречаемости симптомов АР провели анализ их распространенности в 6 регионах. Установлено, что распространенность симптомов АР выше среди школьников Гродно по сравнению с регионами (табл. 2): достоверные различия в симптомах АР (чихание, заложенность носа, ринорея в

анамнезе без простуды и ОРЗ) отмечались по сравнению со Слонимом ( $P=0,018$ ), Сморгонью ( $P=0,022$ ), Щучином ( $P=0,019$ ); в симптомах АР за последние 12 мес (текущий ринит) — с Зельвой ( $P=0,012$ ), Слонимом ( $P=0,02$ ), Щучином ( $P=0,00003$ ). В течение последних 12 мес симптомы АР (текущий ринит) также достоверно чаще беспокоили школьников, проживающих в Волковыске, чем учащихся Зельвы ( $P=0,046$ ) и Слонима ( $P=0,033$ ). Среди школьников Щучина данные симптомы регистрировали реже по сравнению со школьниками Слонима ( $P=0,027$ ), Волковыска ( $P=0,00037$ ), Сморгони ( $P=0,0025$ ). Установлена зависимость распространенности риноконъюнктивального синдрома от места проживания — за последние 12 мес он чаще отмечался у школьников, проживающих в Слониме, достоверные различия установлены с Гродно ( $P=0,047$ ). Клинический диагноз сенной лихорадки, поллиноза, сезонного ринита до результатов анкетирования чаще выставляли учащимся Зельвы без достоверных различий с другими регионами ( $P>0,05$ ).

Значимых возрастных различий распространенности симптомов АР в зависимости от региона проживания выявлено не было (см. табл. 2). На вопросы о чихании, заложенности носа, ринорее в анамнезе без простуды и ОРЗ, текущих симптомах ринита (за последние

Таблица 2

Распространенность (%) симптомов и диагноза АР у школьников в зависимости от региона Гродненской области

Город	Признак			
	чихание, заложенность носа, ринорея в анамнезе без простуды и ОРЗ	чихание, заложенность носа, ринорея за последние 12 мес без простуды или ОРЗ	зуд в глазах, слезотечение за последние 12 мес	диагноз сенной лихорадки, сезонного ринита, поллиноза
Гродно:				
6—7 лет	33,6	27,7	3,8	6,6
13—14 лет	50,0	43,3	7,1	3,7
Зельва:				
6—7 лет	27,4	20,2	4,8	9,5
13—14 лет	47,0	33,3	4,5	3,0
Слоним:				
6—7 лет	30,1	22,0	4,8	4,3
13—14 лет	42,5	31,4	8,2	2,4
Волковыск:				
6—7 лет	23,3	20,7	2,6	5,2
13—14 лет	49,1	27,5	11	3,5
Сморгонь:				
6—7 лет	31,9	24,4	6,4	5,3
13—14 лет	35,0	7,5	7,5	5,0
Щучин:				
6—7 лет	18,2	11,4	—	2,3
13—14 лет	45,2	19,3	10	10,0

12 мес) частота положительных ответов была выше среди школьников Гродно обеих возрастных групп ( $P>0,05$ ). Распространенность симптомов аллергического риноконъюнктивита выше среди детей 6—7 лет в Сморгони ( $P>0,05$ ), 13—14 лет — в Волковыске ( $P>0,05$ ). Первоклассники Щучина таких симптомов у себя не отметили вообще. Распространенность клинически верифицированного диагноза сенной лихорадки, поллиноза, сезонного ринита до проведения анкетирования была выше среди детей 6—7 лет в Зельве ( $P>0,05$ ), 13—14 лет — в Щучине ( $P>0,05$ ). Частота симптомов ринита в анамнезе без простуды и ОРЗ преобладала у детей старшей возрастной группы по сравнению с детьми младшего возраста: Гродно ( $P=0,00001$ ), Зельва ( $P=0,013$ ), Слоним ( $P=0,0087$ ), Волковыск ( $P=0,00001$ ), Сморгонь ( $P=0,727$ ), Щучин ( $P=0,012$ ).

Протективный эффект сельского образа жизни в отношении распространенности симптомов АЗ в настоящее время трактуется неоднозначно. Результаты некоторых эпидемиологических исследований подтверждают этот эффект меньшей распространенностью симптомов поражения органов дыхания у детей сельской местности [7]. С другой стороны, ряд исследователей установили высокую распространенность симптомов АЗ среди сельского населения или вообще отрицают существование какой-либо связи [11, 16]. Результаты наших эпидемиологических исследований по распространенности симптомов АР среди школьников, проживающих в городе и сельской местности, демонстрируют отсутствие разницы в частоте симптомов ринита среди сельских и городских школьников (табл. 3). Чихание, ринорея, заложенность носа в анамнезе без простуды или ОРЗ ( $P>0,05$ ); чихание, ринорея, заложенность

носа за последние 12 мес без простуды или ОРЗ ( $P>0,05$ ); зуд в глазах, слезотечение за последние 12 мес ( $P>0,05$ ); клинически верифицированный диагноз сезонного ринита, сенной лихорадки, поллиноза встречаются с одинаковой частотой среди школьников 6—7 лет и 13—14 лет, проживающих в городе и сельской местности ( $P>0,05$ ).

Установлены достоверные возрастные различия в частоте симптомов ринита среди жителей города. Чихание, ринорея, заложенность носа в анамнезе без простуды или ОРЗ ( $P=0,0001$ ), симптомы аллергического риноконъюнктивита ( $P=0,01$ ) встречаются чаще у городских школьников 13—14 лет, чем у школьников 6—7 лет. Клинически верифицированный диагноз поллиноза, сенной лихорадки, сезонного ринита чаще был выставлен городским школьникам 6—7 лет, чем учащимся 13—14 лет ( $P=0,035$ ). Среди сельских школьников симптомы АР с одинаковой частотой встречались у детей 1-го и 8-го классов ( $P>0,05$ ) с сохранением тенденций, характерных для городских школьников.

Оценка территориальных особенностей свидетельствует о более высокой распространенности симптомов АР среди школьников, проживающих в Гродно. В настоящее время аллергические болезни рассматривают как заболевания, распространенность которых зависит от уровня промышленного загрязнения атмосферы. Следовательно, высокая распространенность симптомов АР в Гродно по сравнению с другими изучаемыми регионами области, удаленными от промышленных предприятий, возможно (но не обязательно), обусловлена высоким уровнем загрязнения воздушной среды техногенными поллютантами. В результате проведенных эпидемиологических исследований

Таблица 3

**Распространенность (%) симптомов и диагноза АР среди городских и сельских школьников**

Признак	Городские школьники		Сельские школьники	
	6—7 лет	13—14 лет	6—7 лет	13—14 лет
Чихание, заложенность носа, ринорея в анамнезе без простуды и ОРЗ	29,2	47,1	35,8	47,9
Чихание, заложенность носа, ринорея за последние 12 мес без простуды или ОРЗ	23,4	38,2	26,4	38,4
Зуд в глазах, слезотечение за последние 12 мес	4,1	7,9	3,8	9,6
Диагноз сенной лихорадки, сезонного ринита, поллиноза	5,9	3,7	3,8	2,7

значимые различия в частоте симптомов АР (текущие симптомы) у городских и сельских школьников не установлены ( $P > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии протективного эффекта сельского образа жизни в отношении распространенности АР.

### Выводы

1. Результаты впервые проведенного в Республике Беларусь (на примере Гродненской области) эпидемиологического исследования (ISAAC, I фаза) свидетельствуют о распространенном характере симптомов аллергического ринита, их частота варьирует в зависимости от места жительства.

2. Распространенность текущих симптомов аллергического ринита, аллергического риноконъюнктивита у городских и сельских школьников одинакова.

3. Возрастная эволюция симптомов аллергического ринита и аллергического риноконъюнктивита характерна как для городских детей, так и сельских. У детей 6—7 лет, проживающих в городе, частота текущих симптомов аллергического ринита составила 23,4%, 13—14 лет — 38,2%; у учащихся 6—7 лет, проживающих в сельской местности, — 26,8%, 13—14 лет — 38,4%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белая книга WAO по аллергии 2011—2012: резюме // *Астма*.— 2011.— Т. 12, № 1.— С. 23—37.
2. Bauchau V., Durham S. R. // *Eur. Respir. J.*— 2004.— Vol. 24.— P. 758—764.
3. Nathan R. A., Meltzer E. O., Derebery J., et al. // *Allergy Asthma Proc.*— 2008.— Vol. 29.— P. 600—608.
4. Anandan C., Nurmatov U., van Schayck C. P., et al. // *Allergy*.— 2010.— Vol. 65, № 2.— P. 152—167.
5. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee // *Lancet*.— 1998.— Vol. 25, № 351.— P. 1225—1232.
6. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Eur. Respir. J.*— 1998.— Vol. 12, № 2.— P. 315—335.
7. Patel S. P., Jarvelin M. R., Little M. P. // *Environ. Health*.— 2008.— № 10.— P. 7—57.
8. Pearce N., Ait-Khaled A., Beasley R., et al. // *Thorax*.— 2007.— Vol. 62, № 9.— P. 758—766.
9. Ait-Khaled A., Pearce N., Anderson H. R., et al. // *Allergy*.— 2009.— Vol. 64.— P. 123—148.

10. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей (Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии «ISAAC» в России»): Пособие для врачей / Сост. С. М. Гавалов, Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Елкина и др.— М., 1998.

11. Огородова Л. М., Камалтынова Е. М., Деев И. С. и др. // *Вестн. оториноларингологии*.— 2010.— № 3.— С. 19—23.

12. Попова И. В., Макарова В. И., Ляпунова Е. В. и др. // *Экология человека*.— 2013.— № 7.— С. 40—41.

13. Лютина Е. И., Манеров Ф. К. // *Аллергология*.— 2004.— № 4.— С. 55—57.

14. Безрукова Д. А., Намазова Л. С., Джумагазиев А. А. и др. // *Педиатрическая фармакология*.— 2007.— Т. 4, № 4.— С. 72—75.

15. Лопатин А. С., Чучуева Н. Д. // *Рос. аллергологический журн.*— 2013.— № 2.— С. 3—11.

16. Чучалин А. Г., Черняк Б. А., Буйнова С. Н. и др. // *Пульмонология*.— 1999.— № 1.— С. 42—49.

Поступила 06.05.14.

### ALLERGIC RHINITIS EPIDEMIOLOGY AT GRODNO REGION CHILDREN (ISAAC, PHASE I)

R. N. Khokha

**Objective.** To study prevalence of the allergic rhinitis symptoms among schoolchildren aged 6 to 7 years and 13 to 14 years according to the program ISAAC, phase I was the aim of the research.

**Materials and methods.** A standardized epidemiological research of prevalence of the allergic rhinitis symptoms among Grodno region schoolchildren according to the protocol of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) was conducted.

**Results.** It has been established that rhinitis symptoms were observed more often at 13—14-year old children. Current rhinitis symptoms (for the last 12 months) had been met at 23.3% of 6—7-year old schoolchildren and at 38.7% of 13—14-year old schoolchildren, allergic rhino conjunctivitis symptoms were observed at 4.1% of 6—7-year old schoolchildren and at 8.0% of 3—14-year old schoolchildren. An identical frequency of rhinitis symptoms was characteristic for both children living in the city and for children living in rural areas: the current rhinitis symptoms occurred at 31.2% and the allergic rhino conjunctivitis symptoms were observed at 6.1% of city schoolchildren; the current rhinitis symptoms were met at 33.3% and the allergic rhino conjunctivitis symptoms were revealed at 7.1% of rural schoolchildren respectively.

**Conclusion.** Allergic rhinitis symptoms are widely spread among Grodno region schoolchildren occurring more frequently at 13—14-year old children. Rhinitis symptoms are met identically frequently among city and rural schoolchildren evidencing about an absence of rural way of life protective effect against allergic rhinitis in Grodno region.

**Key words:** allergic rhinitis, prevalence, children.

### Адрес для корреспонденции:

Хоха Раиса Николаевна.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-0152) 72-25-04.



С. Л. КАБАК, С. Д. ДЕНИСОВ

## ФАСЦИИ И КЛЕТЧАТОЧНЫЕ ПРОСТРАНСТВА ШЕИ

Белорусский государственный медицинский университет

*Обобщены разнообразные варианты анатомических текстов, касающихся фасций и клетчаточных пространств шеи, а также описаны современные возможности их визуализации с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии. С практической точки зрения знание анатомии фасций и клетчаточных пространств важно для прогнозирования направления распространения гноя и дифференциальной диагностики патологических процессов, источниками которых являются органы шеи.*

**Ключевые слова:** фасция шеи, клетчаточные пространства шеи.

Для правильной диагностики и хирургического лечения осложнений воспалительных заболеваний, а также точного определения места локализации опухолей шеи и их метастазов важно знать ход фасций шеи и их взаимоотношения с лежащими рядом анатомическими структурами. Однако разобраться в этом вопросе достаточно сложно, в первую очередь из-за использования в учебной литературе и научных публикациях большого количества не унифицированных терминов, а также из-за существования определенных разногласий относительно того, какие структуры каждая из этих фасций окружает [1]. Например, до настоящего времени в клинических руководствах на русском языке доминирующей является классификация фасций шеи по В.Н. Шевкуненко [2, 3], которая не соответствует официальному списку русских эквивалентов Международной анатомической терминологии [4] и классификациям, используемым зарубежными авторами. Недавно предпринятая попытка сопоставить разные термины и упорядочить их оказалась не совсем удачной [5]. Специалисты по лучевой диагностике имеют собственное представление о клетчаточных пространствах шеи, отличающееся от распространенного среди анатомов и хирургов. Кроме того, в последнее время появились публикации, которые ставят под сомнение некоторые классические положения,

касающиеся структурной организации фасций шеи. О запутанности вопроса красноречиво свидетельствует название одной из научных статей, опубликованной в Новозеландском хирургическом журнале [1], — «Шейная фасция: терминологический “гвоздь” в шее» («Cervical fascia: a terminological pain in the neck»).

Цель данного обзора литературы — обобщить разнообразные варианты анатомических текстов, касающихся фасций и клетчаточных пространств шеи, а также описать современные возможности их визуализации с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

На шее имеется несколько фасциальных листов, состоящих из плотной волокнистой соединительной ткани, которые взаимодействуют с мышцами и внутренними органами (рис. 1). Подкожная мышца шеи (*m. platysma*) расположена в футляре, который формирует поверхностная (подкожная) фасция. Остальные мышцы шеи покрывает фасция шеи.

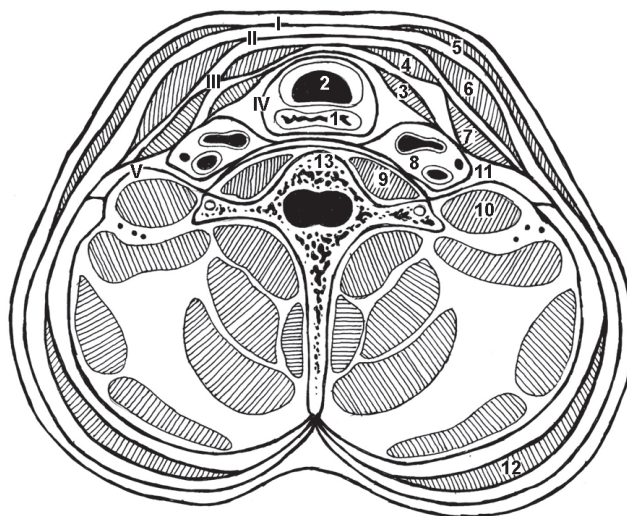


Рис. 1. Шейные фасции (поперечный распил):  
 1 — пищевод; 2 — трахея; 3 — грудино-щитовидная мышца; 4 — грудино-подъязычная мышца;  
 5 — подкожная мышца шеи; 6 — грудино-ключично-сосцевидная мышца; 7 — лопаточно-подъязычная мышца; 8 — сосудисто-нервный пучок шеи (общая сонная артерия, внутренняя яремная вена, блуждающий нерв); 9 — длинная мышца шеи; 10 — передняя лестничная мышца; 11 — влагалище сосудисто-нервного пучка; 12 — трапециевидная мышца; 13 — шейный позвонок; I — поверхностная фасция; II — поверхностная пластинка фасции шеи; III — предтрахеальная пластинка фасции шеи; IV — висцеральная фасция; V — предпозвоночная пластинка фасции шеи



В соответствии с Международной анатомической терминологией в состав **фасции шеи** (*fascia cervicalis*) входят три части — поверхностная, предтрахеальная и предпозвоночная пластинки. Как самостоятельная структура выделяется сонное влагалище.

**Поверхностная пластинка** (*lamina superficialis*) охватывает шею со всех сторон и продолжается сверху в околоушно-жевательную фасцию, внизу прикрепляется к рукоятке грудины, ключице и акромиону лопатки. Пластинка формирует влагалище для грудино-ключично-сосцевидной мышцы, трапециевидной и мышцы, выпрямляющей позвоночник, а также образует фасциальный мешок для поднижнечелюстной железы. Пластинка фиксируется к верхней выйной линии на затылочной кости, сосцевидному отростку височной кости, основанию тела нижней челюсти, шву челюстно-подъязычной мышцы, остистым и поперечным отросткам шейных позвонков, а также к телу и большому рогу подъязычной кости. Поверхностная пластинка фасции шеи сливается с влагалищами шилоподъязычной мышцы и заднего брюшка двубрюшной мышцы, формируя шило-нижнечелюстную связку. Общеизвестному представлению о непрерывности поверхностной пластинки фасции шеи противоречат данные L. Nash и соавт. [6], которые не обнаружили присутствие листка плотной волокнистой соединительной ткани в промежутке между передними краями влагалищ грудино-ключично-сосцевидных мышц. Кроме того, в верхних отделах шеи авторы статьи не выявили связи между поверхностной пластинкой фасции шеи и капсулой поднижнечелюстной железы. Возможно, описанные случаи являются проявлениями индивидуальной изменчивости строения фасций шеи.

**Предтрахеальная пластинка** (*lamina praetrachealis*) в современных анатомических руководствах на русском языке рассматривается как фасциальный листок, который образует влагалища для подподъязычных мышц [7, 8]. Сверху она фиксируется к щитовидному хрящу, а снизу заходит в верхнее средостение и сливается с фиброзным перикардом. С боков фасциальный листок срастается с сонным влагалищем и задней стенкой влагалища грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Согласно фундаментальному исследованию M. Grodinsky и E. Holyoke [9] на английском языке,

вторая пластинка шейной фасции подразделяется на три листка — два из них окружают мышцы, расположенные ниже подъязычной кости, а третий (висцеральный) листок включает предтрахеальную и щечно-глоточную фасции (англ. pretracheal and buccopharyngeal fascia). Висцеральный листок (фасция) охватывает гортань/трахею, глотку/пищевод и щитовидную железу. За счет него формируется связка, поддерживающая щитовидную железу (связка Берри), которая фиксирует железу к трахее. В современных учебниках на английском языке [10] предтрахеальной пластинкой называется листок, охватывающий только органы шеи, а фасциальный покров подподъязычных мышц рассматривается как составная часть поверхностной пластинки фасции шеи.

На препаратах, которые L. Nash и соавт. изучали на макроскопическом и микроскопическом уровнях, обнаружено, что хотя фасции, покрывающие грудино-ключично-сосцевидную мышцу (поверхностная пластинка) и подподъязычные мышцы (предтрахеальная пластинка) тесно прилежат одна к другой, между ними сохраняются щели, заполненные рыхлой волокнистой тканью [6]. Авторы отмечают, что эти щели практически невозможно выявить на макроскопическом уровне. A. Zhang и A. Lee установили, что между стенкой сонного влагалища и подкожной клетчаткой отсутствует какая-либо демаркационная структура [11]. Таким образом, они подтвердили отсутствие непрерывности поверхностной пластинки и в заднем треугольнике шеи. В свою очередь N. Miyake и соавт., изучая 9—25-недельные плоды человека, обнаружили, что сонное влагалище изолировано от предпозвоночной фасции, но срастается с предтрахеальной пластинкой, покрывающей подподъязычные мышцы [12].

**Сонное влагалище** (*vagina carotica*) — фасциальный листок, окружающий главный сосудисто-нервный пучок шеи (общую сонную артерию, внутреннюю яремную вену, блуждающий нерв, яремный ствол, глубокие латеральные лимфатические узлы шеи). Чаще всего высказывается мнение, что в формировании сонного влагалища принимают участие все три пластинки фасции шеи [1].

Позади органов шеи располагаются предпозвоночные мышцы (длинная мышца шеи, длинная мышца головы), которые покрывает **предпозвоночная пластинка** (*lamina*

*prevertebralis*) фасции шеи и шейные позвонки. Сверху предпозвоночная пластинка прикрепляется к основанию черепа, снизу примерно на уровне середины грудного отдела позвоночного столба продолжается в переднюю продольную связку.

В составе предпозвоночной пластинки выделяют два листка [9]. Вентральный листок (англ. alar layer) более тонкий и лежит позади щечно-глоточной фасции на протяжении от основания черепа до второго грудного позвонка. Он срastaется с поперечными отростками шейных позвонков и стенкой сонного влагалища. Дорсальный листок (англ. prevertebral layer) покрывает предпозвоночные и лестничные мышцы вместе с диафрагмальным нервом, а также мышцу, поднимающую лопатку и ременную мышцу головы, фиксируясь к остистым отросткам шейных позвонков. В области межлестничного промежутка его прободает подключичная артерия и ветви плечевого сплетения, на которых фасциальный листок продолжается в виде влагалища подмышечной артерии.

Между шейными фасциями располагаются клетчаточные пространства, которые в норме имеют вид щелевидных промежутков, заполненных рыхлой волокнистой соединительной тканью. Одни из них являются замкнутыми, другие — незамкнутыми пространствами и могут служить местом локализации гематом и скопления гноя.

К замкнутым клетчаточным пространствам шеи относятся:

*поднижнечелюстное пространство* (фасциальный мешок поднижнечелюстной железы) — образовано двумя листками поверхностной пластинки фасции шеи, которые фиксируются к наружному краю основания нижней челюсти, челюстно-подъязычной линии и телу подъязычной кости. Расположен фасциальный мешок в пределах поднижнечелюстного треугольника. Кроме поднижнечелюстной железы он содержит лимфатические узлы и лицевую артерию. Источником инфицирования пространства чаще всего (70—85%) являются корни нижних моляров, которые проецируются ниже уровня прикрепления челюстно-подъязычной мышцы, а также сиалоадениты и лимфадениты. Несмотря на то что это пространство является замкнутым, дальнейшее распространение инфекции может происходить в боковое окологлоточное пространство, далее в заглоточное про-

странство и в верхнее средостение. По ходу выводного протока поднижнечелюстной железы существует также связь с подъязычным клетчаточным пространством;

*фасциальный мешок грудино-ключично-сосцевидной мышцы* — формируется за счет расщепления поверхностной пластинки фасции шеи на два листка;

*надгрудинное пространство* (пространство Барнса) — образуется в результате расщепления поверхностной пластинки фасции шеи. В руководствах по топографической анатомии оно называется *надгрудинным межфасциальным пространством*, а щель между поверхностной и предтрахеальной пластинками фасции шеи — *надгрудинным пространством* [7]. Снизу пространство ограничено рукояткой грудины, а сверху может простираться примерно до середины расстояния между грудиной и подъязычной костью. В латеральном направлении оно продолжается под грудино-ключично-сосцевидные мышцы и заканчивается слепыми карманами (карманы Грубера). В надгрудинном пространстве кроме клетчатки находится яремная венозная дуга, соединяющая две передние яремные вены.

К незамкнутым клетчаточным пространствам шеи относятся:

*предвисцеральное (предорганное, предтрахеальное) пространство* — расположено между предтрахеальной пластинкой фасции шеи, образующей влагалища для подподъязычных мышц, и висцеральной фасцией, покрывающей органы шеи (трахею, гортань, щитовидную железу). Сверху пространство ограничено сращением предтрахеальной пластинки фасции шеи и подподъязычных мышц со щитовидным хрящом и подъязычной костью, латерально — сращением этой пластинки с сонным влагалищем. Вниз пространство продолжается в верхнее средостение и заканчивается на уровне верхнего края дуги аорты (уровень тела IV грудного позвонка). В предтрахеальном пространстве находится непарное щитовидное сплетение и берущие от него начало нижние щитовидные вены. На протяжении от щитовидного хряща до уровня вступления в ткань щитовидной железы нижних щитовидных артерий предвисцеральное пространство по бокам от пищевода сообщается с ретровисцеральным пространством. Ниже этого уровня два пространства разделяет со-

единительнотканная пластинка, натянутая между пищеводом и сонным влагалищем;

*ретровисцеральное (позадиорганное) пространство* — находится между предпозвоночной пластинкой фасции шеи и висцеральной фасцией. Наличие этого пространства позволяет комплексу органов шеи (глотка, пищевод, гортань и трахея) легко смещаться относительно позвоночника во время глотания. Частью позадиорганного пространства является ретрофарингеальное (заглоточное) пространство, которое начинается от основания черепа и располагается между щечно-глоточной фасцией (покрывает снаружи констрикторы глотки) с одной стороны и предпозвоночной пластинкой фасции шеи (ее вентральным листком) — с другой. Ретрофарингеальное пространство вниз продолжается в позадипищеводное пространство, которое в свою очередь сообщается со средостением и простирается до уровня бифуркации трахеи;

«зона опасности», или «третье пространство» (англ. danger space, third space) — находится между двумя листками предпозвоночной пластинки фасции шеи спереди от тела и поперечных отростков шейных позвонков и простирается от основания черепа до диафрагмы. Пространство заполнено рыхлой клетчаткой, которая не препятствует быстрому распространению инфекции, попадающей в «зону опасности» из заглоточного и предпозвоночного пространств. Рентгенологически дифференцировать ретровисцеральное пространство и «зону опасности» не представляется возможным;

*предпозвоночное пространство* — расположено позади предпозвоночной пластинки фасции шеи по обе стороны от поперечных отростков шейных позвонков. Отдел пространства, который находится спереди от поперечных отростков, содержит позвоночную артерию и вену, диафрагмальный нерв, стволы плечевого сплетения и предпозвоночные мышцы. Сверху этот отдел распространяется до основания черепа, снизу заканчивается на уровне тела II—III грудных позвонков. Гнойные затеки из предпозвоночного пространства, следуя по ходу сосудов и нервов, могут достигать подмышечной полости;

*пространство главного сосудисто-нервного пучка шеи* (клетчаточная щель сонного влагалища) — в отличие от перечисленных

выше незамкнутых пространств парное. Вверху клетчаточная щель сонного влагалища доходит до основания черепа, а внизу сообщается с верхним средостением;

*пространство латеральной области шеи* — расположено между поверхностной и предпозвоночной пластинками фасции шеи. По ходу надлопаточной артерии, вены и нерва это пространство сообщается с клетчаткой надостной ямки;

*пространство фасциального влагалища сосудисто-нервного пучка латеральной области шеи* — находится в пределах предпозвоночной пластинки фасции шеи, которая окружает подключичную артерию и вену вместе со стволами плечевого сплетения и продолжается во влагалище подмышечной артерии.

Основным путем (около 70% случаев) попадания инфекции из области шеи в средостение является ретровисцеральное пространство [13], реже генерализация инфекции происходит через клетчаточную щель сонного влагалища (около 20%) и предтрахеальное пространство (10%).

Для точного указания места локализации патологического процесса на компьютерных томограммах и магнитно-резонансных изображениях (сканах) на шее выделяются фасциальные пространства (компарменты). А. К. Guidera и соавт. считают этот термин наиболее приемлемым, так как термин «пространство» по своей сути больше подходит для клетчаточных пространств шеи как межфасциальных щелей в понимании анатомов и хирургов [1]. В отличие от межфасциальных щелей, кроме рыхлой соединительной ткани, компарменты шеи содержат разнообразные анатомические структуры (скелетные мышцы, внутренние органы, сосуды и нервы) [14—18]. Различают следующие компарменты шеи (рис. 2).

**Поверхностное пространство** — непарное, содержит подкожную мышцу шеи, грудино-ключично-сосцевидную и трапециевидную мышцы и нижнее брюшко лопаточно-подъязычной мышцы. Кроме мышц, в нем проходят ветви лицевого нерва (краевая ветвь нижней челюсти и шейная ветвь); кожные ветви шейного сплетения (поперечный нерв шеи, большой ушной нерв и надключичные нервы); передние и наружные яремные вены. Пространство чаще всего служит местом локализации целлюлита, липом и поверхностных абсцессов.

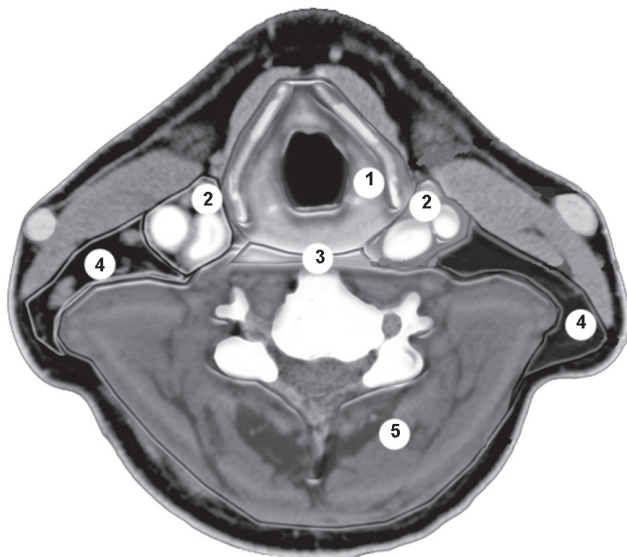


Рис. 2. Фасциальные пространства (компарменты) на аксиальном КТ (МРТ) скане шеи:

1 — висцеральное ложе; 2 — каротидное пространство; 3 — заглочное пространство; 4 — заднее шейное пространство; 5 — околопозвоночное пространство (<http://www.radiologyassistant.nl/en/p49c603213caff/infracyoid-neck.html>)

**Висцеральное пространство** — непарное, находится в пределах висцеральной фасции. Клиницисты в его составе выделяют два отдела [14]:

— *передний отдел* (см. предвисцеральное пространство) лежит между пищеводом и подподъязычными мышцами на протяжении от щитовидного хряща до IV грудного позвонка (уровень бифуркации трахеи) и включает щитовидную и околощитовидные железы, гортань, трахею, переднюю стенку пищевода, лимфатические узлы, щитовидные артерии, симпатический ствол и возвратные гортанные нервы. В этом отделе локализуются плоскоклеточные карциномы, аденомы и карциномы щитовидной и околощитовидных желез; шванномы возвратного гортанного нерва и симпатического ствола. Инфицирование пространства может происходить при перфорации передней стенки пищевода, реже при травмах шеи и тиреоидите;

— *задний отдел* (см. ретровисцеральное пространство) является продолжением ретрофарингеального пространства. Включает пищевод и рыхлую клетчатку позади него. Служит местом локализации флегмон и абсцессов, опухолей пищевода и щитовидной железы.

**Каротидное пространство** — в надподъязычной области лежит с медиальной стороны

относительно ретрофарингеального пространства; спереди от предпозвоночного пространства и сзади от бокового окологлоточного. В верхних отделах шеи каротидное пространство содержит внутреннюю сонную артерию и внутреннюю яремную вену, IX—XII черепные нервы, внутреннее сонное сплетение и лимфатические узлы. В подподъязычной области шеи каротидное пространство находится спереди от заднего шейного пространства и латерально относительно висцерального пространства; содержит общую сонную артерию с одноименным сплетением, внутреннюю яремную вену, блуждающий нерв и лимфатические узлы. Каротидное пространство служит местом локализации аневризм сонной артерии; тромбоза (тромбофлебита) яремной вены; шванномы (невриномы) черепных нервов; параганглиомы; лимфомы; метастазов рака щитовидной железы; абсцессов и флегмон.

**Предпозвоночное (околопозвоночное) пространство** (англ. prevertebral, perivertebral space) — находится в пределах предпозвоночной пластинки фасции шеи и делится на два отдела:

— *собственно предпозвоночное пространство* (англ. prevertebral space proper) — находится спереди от тел и поперечных отростков шейных позвонков. В нем может скапливаться гной при остеомиелите шейных позвонков, а также локализоваться хордомы, псевдоменингоцеле (при авульсии — преганглионарном отрыве — плечевого сплетения) и псевдотуморозные образования (передняя грыжа межпозвоночного диска, остеофиты, кальцификация сухожилия длинной мышцы головы);

— *околоостистый отдел предпозвоночного пространства* (англ. paraspinous portion of prevertebral space) — содержит мышцы спины (мышцу, поднимающую лопатку, латеральный и медиальный тракт мышцы, выпрямляющей позвоночник, а также межостистые и поперечноостистые мышцы). Эта часть околопозвоночного пространства может служить местом локализации первичных костных опухолей (остеобластома, хордома и аневризматическая киста кости), нейрогенных опухолей, а также псевдотуморозных образований.

**Заднее шейное пространство** (англ. posterior cervical space) — соответствует пространству бокового треугольника шеи; находится между поверхностной и предпозвоночной

**Шейные фасции: синонимы терминов, используемые при их описании**

№ п/п	По В. Г. Шевкуненко [2, 3]	Международная анатомическая терминология	Терминология, используемая в англоязычной литературе [14]	Структуры шеи, которые фасции окружают
1	<b>Поверхностная фасция</b>		<b>Поверхностная фасция шеи</b> (superficial cervical fascia)	Подкожная мышца шеи
2	<b>Поверхностная пластинка собственной фасции шеи</b>	<b>Фасция шеи:</b> 1. Поверхностная пластинка	<b>Глубокая фасция шеи</b> (deep cervical fascia): 1. <i>Поверхностный листок глубокой фасции шеи</i> (superficial or investing layer of the deep cervical fascia, SLDCF)  2. <i>Средний листок глубокой фасции шеи</i> (middle layer of the deep cervical fascia, MLDCF):	Грудино-ключично-сосцевидная и трапециевидная мышцы; поднижнечелюстная железа
3	<b>Глубокая пластинка собственной фасции шеи (лопаточно-ключичная фасция)</b>	2. Предтрахеальная пластинка	— мышечная часть [подподъязычная фасция] (muscular part [layer], infrahyoid fascia);	Подподъязычные мышцы
4	<b>Внутришейная фасция шеи:</b> — висцеральная пластинка;	Щечно-глоточная фасция	— висцеральная часть (visceral part [layer]): предтрахеальная и щечно-глоточная фасции (pretracheal and buccopharyngeal fascia);	Глотка, пищевод, гортань, трахея, щитовидная железа
	— париетальная пластинка	Сонное влагалище	— сонное влагалище (carotid sheath)	Общая и внутренняя сонная артерии, внутренняя яремная вена, блуждающий нерв, яремный ствол, лимфатические узлы, синусная ветвь языкоглоточного нерва
5	<b>Предпозвоночная фасция</b>	3. Предпозвоночная пластинка	3. <i>Глубокий (предпозвоночный) листок глубокой фасции шеи</i> (deep [prevertebral] layer of the deep cervical fascia): — крыловидная пластинка (alar layer); — собственно предпозвоночная фасция (true prevertebral fascia)	Длинная мышца шеи, передняя и средняя лестничные мышцы

пластинками фасции шеи. Чаще всего в этом пространстве выявляются увеличенные лимфоузлы при плоскоклеточном раке глотки и лимфоме. В нем могут также локализоваться липомы, саркомы, шейные гигромы и боковые кисты шеи.

В заключение следует отметить, что все авторы современных учебных пособий и научных статей практически одинаково описывают ход шейных фасций, границы и протяженность межфасциальных щелей и пространств, хотя и называют эти фасции по-разному. Это становится понятным при сопоставлении отдельных терминов (таблица). С практической точки зрения важ-

но не столько отдавать предпочтение какой-то одной классификации, сколько понимать смысл каждого термина и знать его синонимы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Guidera A. K., Dawes P. J., Stringer M. D. // ANZ J. Surg.— 2012.— Vol. 82, № 11.— P. 786—791.
2. Фасции шеи. Курс топографической анатомии / Под ред. В. Н. Шевкуненко.— Л., 1935.— С. 76—83.
3. Фасции шеи. Краткий курс оперативной хирургии с топографической анатомией / Под ред. В. Н. Шевкуненко.— М., 1947.— С. 251—253.
4. Колесников Л. Л. Международная анатомическая терминология.— М., 2003.— С. 424.
5. Гветадзе Ш. П. // Стоматология.— 2011.— № 4.— С. 77—81.

6. Nash L., Nicholson H. D., Zhang M. // *Anesthesiology*.— 2005.— Vol. 103, № 5.— P. 962—968.

7. Николаев А. В. *Топографическая анатомия и оперативная хирургия*.— М., 2007.

8. Сергеев В. И. *Топографическая анатомия и оперативная хирургия головы и шеи: Учебник* / В. И. Сергеев, Э. А. Петросян, А. А. Кулаков, М. Э. Петросян.— М., 2010.

9. Grodinsky M., Holyoke E. // *Am. J. Anat.*— 1938.— Vol. 367, № 63.— P. 408.

10. Drake R. L., Vogl A. W., Mitchell A.W.M. *Gray's Anatomy for Students*.— Churchill Livingstone, 2010.

11. Zhang M., Lee A.S. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 2002.— Vol. 127, № 5.— P. 452—454.

12. Miyake N., Hayashi S., Kawase T., et al. // *Anat. Rec.*— 2010.— Vol. 293, № 3.— P. 438—445.

13. *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence* / Ed. J. A. Norton, R. R. Bollinger, A. E. Chang, et al. — N.Y., 2001.

14. Som P. M., Curtin H. D. // *Head and Neck Imaging* / Ed. P. M. Som, H. D. Curtin.— St. Louis, 2003.— P. 1805—1827.

15. Wippold F. J. // *J. Magn. Reson. Imag.*— 2007.— Vol. 25, № 3.— P. 453—465.

16. Al-Noury K., Lotfy A. // *Egypt. J. Ear Nose Throat Allied Sci.*— 2010.— Vol. 11.— P. 69—74.

17. Rubin J. A., Wesolowski J. R. // *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am.*—2011.— Vol. 19, № 3.— P. 457—473.

18. Hedge A., Mohan S., Lim W. E. // *Singapore Med. J.*— 2012.— Vol. 53, № 5.— P. 305—511.

Поступила 01.04.14.

#### NECK FASCIA AND CELLULAR TISSUE SPACES

S. L. Kabak, S. D. Denisov

Various anatomic texts concerning fascia and cellular tissue spaces of the neck have been summarized as well as the nowadays possibilities for their visualization using computer and devices for magnet resonance imaging are described. From the practical point of view, knowledge of the neck fascia and cellular tissue spaces anatomy is important for predicting in what direction the purulent matter will distribute and for diagnose differentially the pathological processes originating from the neck organs.

**Key words:** fascia of the neck, cellular tissue spaces of the neck.

#### Адрес для корреспонденции:

Кабак Сергей Львович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-08.

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

**Воронина М. С.** Возможности современной диагностики ревматоидного артрита / М. С. Воронина, Н. П. Шилкина, А. А. Виноградов // *Цитокины и воспаление*.— 2013.— Т. 12, № 3.— С. 13—17.— Библиогр.: 48 назв.

**Гайдукова И. З.** Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применения / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров // *Науч.-практ. ревматология*.— 2012.— № 5.— С. 73—79.

Генно-инженерная базисная терапия в ревматологии: Учеб. пособие / Е. В. Кундер [и др.].— Минск: БелМАПО, 2013.— 54 с. (Шифр 590650).

**Григорчук И. П.** Определение аутоантител: что нужно для успешной диагностики заболеваний / И. П. Григорчук // *Актуальные вопросы внутренних болезней: Материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь*.— Гродно, 2012.— С. 134—137.— Библиогр.: 6 назв.

**Дегтерева О. В.** Подагра. Подагрический артрит: Учеб.-метод. пособие / О. В. Дегтерева, М. С. Пристром, И. Е. Атрощенко; М-во здравоохранения Республики Беларусь.— Минск: БелМАПО, 2013.— 44 с. (Шифр 590065).

Диагностика и лечение заболеваний соединительной ткани: Учеб.-метод. комплекс по дисциплине / Хакас. гос. ун-т им. Н. Ф. Катанова; сост.: С. В. Шиганов, М. В. Марковская.— Абакан, 2013.— 86 с. (Шифр 594293).

Диагностическая значимость клинического осмотра и ультразвукового исследования энтезисов для раннего выявления псориатического и ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) / Т. В. Коротаева [и др.] // *Науч.-практ. ревматология*.— 2013.— № 5.— С. 495—499.— Библиогр.: 20 назв.

Диагностическое значение определения биомаркеров в сыворотке крови и моче больных системной красной волчанкой / А. П. Ребров [и др.] // *Клинич. нефрология*.— 2014.— № 1.— С. 10—14.— Библиогр.: 10 назв.

Дифференциальная диагностика суставного синдрома в педиатрии. Часть 2. Особенности поражения суставов при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах, острой ревматической лихорадке, остеохондропатиях / Г. В. Бекетова [и др.] // *Педиатрия. Восточная Европа*.— 2014.— № 1.— С. 96—108.— Библиогр.: 52 назв.

**Дыдыкина И. С.** Генно-инженерные биологические препараты в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом / И. С. Дыдыкина, П. С. Дыдыкина, Е. Л. Насонов // *Остеопороз и остеопатии*.— 2013.— № 2.— С. 12—17.— Библиогр.: 66 назв.

**Елисеев М. С.** Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 $\beta$ ) — прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре / М. С. Елисеев, В. Г. Барскова, Е. Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматология*.— 2013.— № 4.— С. 428—431.— Библиогр.: 34 назв.

Е. Г. МОХОРТ, Е. А. ХОЛОДОВА, Т. В. МОХОРТ

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

Белорусский государственный  
медицинский университет

*Хронические осложнения сахарного диабета (СД) включают микро- и макрососудистые нарушения, приводящие к развитию слепоты, терминальной стадии болезни почек, ампутациям конечностей, а также прогрессированию атеросклероза и риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. До настоящего времени недостаточно изучены поражения центральной нервной системы, в первую очередь головного мозга при СД. Одним из часто регистрируемых проявлений поражения головного мозга являются когнитивные нарушения, актуальность изучения которых обусловлена прогрессивным ростом распространенности СД, увеличением продолжительности жизни и возрастающими требованиями к эффективной интеллектуальной деятельности. Механизмы развития когнитивных нарушений при СД остаются неясными, что затрудняет поиск эффективных стратегий предупреждения деменции. Необходимы усилия по максимально широкому нейропсихологическому скринингу пожилых пациентов с СД 2-го типа для раннего выявления когнитивных нарушений и использование всех возможностей их коррекции.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, когнитивные нарушения, осложнения сахарного диабета, деменция.

Сахарный диабет (СД) — хроническое дисметаболическое заболевание, основным проявлением которого является обусловленная абсолютным или относительным дефицитом инсулина гипергликемия, запускающая каскад системных метаболических нарушений в различных органах и тканях. Традиционно хронические осложнения СД включают микро- и макрососудистые нарушения, приводящие к развитию слепоты, терминальной стадии болезни почек, ампутациям конечностей, а также прогрессированию атеросклероза и риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. До настоящего времени недостаточно изучены поражения ЦНС, в первую очередь головного мозга при СД. Одним из часто регистрируемых

проявлений поражения головного мозга являются когнитивные нарушения, актуальность изучения которых обусловлена прогрессивным ростом распространенности СД, увеличением продолжительности жизни и возрастающими требованиями к эффективной интеллектуальной деятельности.

Несмотря на то что когнитивные нарушения выявляются при СД 1-го и 2-го типов, наибольший интерес вызывает наличие взаимосвязи между когнитивной дисфункцией и СД 2-го типа (СД 2), поскольку и когнитивные нарушения, и СД 2 — два самых выявляемых хронических состояния у лиц 60 лет и старше. Поскольку возраст является значимым и независимым фактором риска развития когнитивных расстройств и деменции, представляет интерес оценка данной коморбидной патологии. Примерно у 18—20% лиц старше 60 лет выявляется СД, когнитивные нарушения — у 25% лиц (в том числе у 6% — деменция, у 19% — умеренные когнитивные нарушения) [1].

О снижении когнитивных функций у пациентов с СД известно с 1922 г., когда W. R. Miles и H. F. Root выявили связь между этой патологией и СД [2]. С тех пор проведено много исследований, которые показали, что при нейропсихологическом тестировании у пациентов с СД 2 отмечаются более низкие результаты, чем у пациентов с нормогликемией (в сравнимых по возрасту группах) [3]. Тем не менее до настоящего времени окончательно не определены патофизиологические механизмы, лежащие в основе данного осложнения, а также нет оптимальной методологии для оценки когнитивного дефицита, не разработаны адекватные методы лечения, профилактики когнитивной дисфункции. Когнитивные нарушения при СД являются результатом взаимодействия различных патогенетических факторов — метаболических, сосудистых, эндокринных и неврологических (таблица).

Когнитивные нарушения варьируют от минимальной дисфункции до стадии деменции. В 1997 г. был предложен термин «умеренные

### Факторы развития когнитивных нарушений при СД

<i>Метаболические:</i> хроническая гипергликемия, гипогликемия, гликирование белков	<i>Эндокринные:</i> инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, лептинорезистентность
<i>Сосудистые:</i> микрососудистые (лейкоареоз, лакунарные инфаркты), макрососудистые, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия	<i>Неврологические:</i> генетическая предрасположенность, отложение амилоида, оксидативный стресс, депрессия, нарушение гомеостаза кальция в нейронах

когнитивные нарушения» (mild cognitive impairment), который включал не достигающие степени деменции когнитивные нарушения и характеризовал ранние формы церебральной дисфункции с преобладанием субъективных нарушений (снижение памяти, умственной работоспособности), которые на протяжении достаточно длительного времени могут быть компенсированными. Особенности нейропсихологического профиля у пациентов с СД 2 являются снижение скорости психомоторных реакций, признаки поражения лобной доли, вербальной памяти, снижение скорости обработки информации, снижение речевой активности, нарушение внимания [1, 4, 5]. Память часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания [1]. Отдельно следует отметить, что у пациентов с СД более медленная скорость ходьбы, наблюдается увеличение частоты падений, но существует ли взаимосвязь между поражением головного мозга, связанным с СД, и этими нарушениями, до сих пор является спорным [6].

В ряде крупномасштабных исследований показано, что у больных с СД повышен риск развития деменции. Распространенность когнитивных нарушений при СД 2 составляет 20—40% у пациентов более молодого возраста по сравнению с лицами без СД. Отклонения когнитивных функций в большинстве случаев остаются легкими или умеренными, хотя они способны негативно влиять на качество жизни пациентов [7]. Для уточнения когнитивного статуса используют нейропсихологические тесты, в том числе Шкалу краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), рекомендуемую для пожилых пациентов, однако данный тест является недостаточно чувствительным для пациентов с СД. Также для этой цели используют другие шкалы — Digit Symbol Substitution Test (DSST), Rey Auditory Verbal Learning Test и Stroop Test. Многочисленные исследователи доказали, что у пожилых пациентов с СД 2 результат примерно на 1—2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а при проспективном наблюдении в течение 2 лет оценка по MMSE у больных с СД снижается на 0,5 балла быстрее, чем у пациентов без СД [1, 7, 8]. Важным фак-

тором является увеличение депрессивных состояний при СД, что также негативно отражается на когнитивных функциях и повседневной деятельности [9]. У пациентов с СД риск развития деменции повышается в среднем в 1,6 раза; сосудистой деменции — в 2—2,6 раза, болезни Альцгеймера (БА) — примерно в 1,5 раза независимо от возраста начала СД [10, 11]. Вышеприведенные факты позволяют считать, что когнитивные нарушения при СД могут быть обусловлены цереброваскулярной патологией, первично дегенеративным процессом или иметь смешанный характер [12].

Фактором, способствующим увеличению вероятности развития когнитивных нарушений, является также сочетание СД 2 и артериальной гипертензии.

Несмотря на распространенность когнитивных изменений при СД 2, до настоящего времени роль различных нарушений гликемии (гипогликемия, гипергликемия) в развитии когнитивных дисфункций окончательно не выяснена. Также дискуссионным остается вопрос, могут ли легкие когнитивные нарушения при СД 2 прогрессировать и приводить к деменции.

Связь с СД предполагает, что патофизиология процессов, лежащих в основе развития когнитивной дисфункции, базируется на метаболических нарушениях, инициируемых дисгликемией. Существуют гипотезы, в которых предполагается, что основными причинами являются хроническая гипергликемия, гипогликемические эпизоды, инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, дислипидемия, отложения амилоида.

**Гипергликемия.** Механизмы поражения головного мозга под влиянием гипергликемии аналогичны доказанным при формировании других хронических диабетических осложнений (рис. 1). Гипергликемия приводит к активации полиолового и гексозного метаболических путей, активации оксидативного стресса, повышенному образованию конечных продуктов гликозилирования белков, активации протеинкиназы С, процессов немикробного воспаления и последующим нарушениям кровоснабжения тканей [13—15].

Перечисленные процессы, в первую очередь окислительный стресс, могут инициировать нарушения, которые ведут к повреждению нейронов. В последнее время показано, что изменение



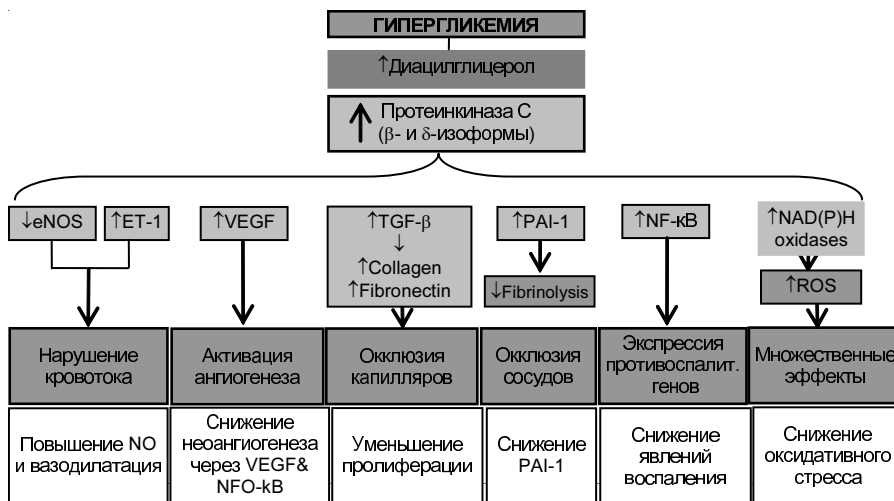


Рис. 1. Формирование хронических осложнений СД (по М. Brownlee) [13]

продукции ангионевринов (например, фактора роста сосудистого эндотелия, вызывающего активацию ангиогенеза) может вызывать повреждение мелких сосудов и гибель нейронов [16].

Одна из предложенных гипотез заключается в том, что чередование высоких и низких уровней глюкозы у пациентов с плохо контролируемым диабетом может ухудшать функцию нейромедиаторов и приводить к когнитивным нарушениям [17].

Существуют исследования, подтверждающие связь между декомпенсацией СД и развитием снижения когнитивных функций [3, 18].

Ставшее классическим в диабетологии исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk) включало несколько субисследований, в числе которых была оценка памяти — ACCORD-MIND. В этом субисследовании (2977 пациентов с СД 2) с помощью 4 различных методов (DSST, MMSE, Rey Auditory Verbal Learning Test и Stroop Test) проводилась оценка уровней тощаковой глюкозы и HbA1c в сравнении с показателями когнитивного статуса. Отмечена связь повышенного уровня HbA1c и снижения показателей когнитивного тестирования по всем оценочным шкалам [19]. В дальнейшем при мониторинге через 20 и 40 мес и рандомизации на группы в зависимости от интенсивности гипогликемизирующей терапии учитывались показатели DSST и проводилась оценка общего объема мозга по результатам магнитно-резонансной томографии. В результате не были отмечены различия по оценке DSST, хотя у лиц группы интенсивной терапии общий объем мозга был достоверно выше [20].

В последнее время активно изучается вариабельность гликемии как фактора риска развития микрососудистых повреждений. Анализ взаимосвязи вариабельности гликемии, изменений мозга и снижения когнитивного статуса продемонстрировал негативное влияние вариабельности гликемии на сохранность когнитивных показателей и количественные показатели атрофии серого вещества [21].

#### Гипогликемия. Гипогликемия

Гипогликемия может вызывать повреждения мозга, поскольку ЦНС имеет очень ограниченный запас глюкозы, а нейроны — очень высокий уровень ее утилизации. Гипогликемия может вызывать нейрогликопению и нарушения функции мозга, что подтверждает оценка клинических проявлений гипогликемических состояний. Доказано, что выраженная гипогликемия может привести к нейрональному некрозу и инициировать неврологические проявления, не характерные для СД 2, поэтому вызывает интерес потенциальная роль легких гипогликемических эпизодов в развитии когнитивных дисфункций.

Доказано, что наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции: при однократном эпизоде риск повышается в 1,4 раза, а при многократных — в 2,4 раза у пациентов с СД 2 [22]. В исследовании С. Н. Lin и соавт. при наблюдении за 15 404 пациентами с СД 2 типа у 7,2% развилась деменция, причем она была достоверно выше у лиц с зарегистрированными гипогликемическими эпизодами [23].

Оказывают ли влияние на риск развития деменции более легкие эпизоды гипогликемии, остается неясным [22]. Неблагоприятное действие гипогликемии может быть связано с гибелью нейронов, особенно в наиболее уязвимых зонах мозга, таких как гиппокамп, а также с развитием ишемии. Негативное влияние гипогликемии проявляется преимущественно у пожилых пациентов, имеющих более низкий когнитивный резерв и не способных нивелировать последствия повреждения.

Поражения коры больших полушарий, базальных ганглиев и гиппокампа в виде некроза и глиоза были обнаружены при вскрытии пациентов, умерших от гипогликемической комы [24]. В других аналогичных исследованиях выявлены многоочаговый или диффузный некроз коры головного мозга и проявления хроматолиза клеток базальных ганглиев [25].

Однако дифференцировать гипогликемическое повреждение головного мозга и ишемическое в клинической практике сложно.

**Сосудистый фактор.** Известно, что при СД в 2—6 раз повышается риск развития атеросклероза церебральных сосудов и возникновение инфарктов мозга, что может способствовать развитию сосудистой деменции [26, 27]. Утолщение базальных мембран капилляров, являющееся отличительным признаком диабетической микроангиопатии, было обнаружено в головном мозге у пациентов с СД, оно обуславливало снижение церебрального кровотока, коррелирующее с длительностью заболевания [28]. При этом скорость мозгового кровотока у пациентов с СД была такая же, как у пациентов с БА [17].

В развитии деменции при СД принципиальное значение имеет поражение мелких сосудов, приводящее к диффузному поражению белого вещества больших полушарий, появлению множественных лакунарных очагов и микроинфарктов [8, 29]. В настоящее время доказано наличие микроваскулярной патологии при развитии деменции: магнитно-резонансная томография выявляет характерные изменения (лейкоареоз, лакунарные инфаркты, микрогеморрагии, церебральная атрофия, в том числе атрофия корковых структур и т. д.), коррелирующие при количественной оценке с выраженностью снижения когнитивных функций и другими микрососудистыми осложнениями (например, диабетической ретинопатией) [30, 31]. Мета-анализ более 50 исследований по визуализации головного мозга, проведенный с 1966 г. по 2006 г., показал, что для пациентов с СД характерна большая выраженность сосудистых нарушений, гиперинтенсивность белого вещества, повышение частоты лакунарных инфарктов и церебральной атрофии по сравнению с лицами без СД [30].

Поскольку СД 2 характеризуется развитием ИР, лептинорезистентности, активацией рецепторов пролифератора пероксисом  $\gamma$

(PPAR- $\gamma$ ) и маркеров воспаления, представляет интерес оценка возможной роли инсулина в регуляции функций мозга. В настоящее время рецепторы к инсулину обнаружены в гипоталамусе, гиппокампе, мозжечке, коре головного мозга в экспериментальных исследованиях на животных, а также у человека на нейронах и астроцитах коры и в лимбических структурах [32]. Также установлено, что мозг является источником продукции небольших количеств инсулина, выполняющего роль пептидного нейромодулятора, а транспортер глюкозы 4 (GLUT4) обнаруживается в различных отделах мозга животных (гипофиз, гипоталамус, продолговатый мозг) [33]. Несмотря на наличие рецепторов к инсулину и транспортеров глюкозы, роль инсулина в церебральном метаболизме глюкозы до настоящего времени не ясна [34, 35].

Представляет интерес связь СД с дегенеративными процессами в мозге, свойственными БА. Последняя характеризуется отложением патологического белка  $\beta$ -амилоида в головном мозге — как вокруг нейронов с образованием бляшек, так и внутри нейронов с формированием нейрофибриллярных переплетений, что сопровождается нарушением работы нейронов, уменьшением количества синапсов, нарушением передачи сигналов между клетками. Для СД 2 также характерно накопление амилоида в поджелудочной железе: при изучении аутопсийного материала определено, что амилоид в островках поджелудочной железы достоверно чаще и в большем количестве встречается при коморбидной БА, что определяет потенциальную общность патогенеза [36]. Амилоид обладает нейротоксическими свойствами, активирует тканевые медиаторы воспаления, нарушает продукцию нейромедиаторов, способствует активации оксидативного стресса. При БА доказано снижение продукции мозгом ацетилхолина, глутамата, изменение реакций на кортикотропин-рилизинг-гормон, гормон роста, нарушение продукции норэпинефрина и серотонина.

Модель взаимосвязи СД 2 и БА представлена на рис. 2. Возможно, причиной когнитивных нарушений у больных с СД 2 является комбинированное воздействие многих факторов, в том числе и сопутствующие заболевания, возраст пациента и эффективность проводимой терапии.

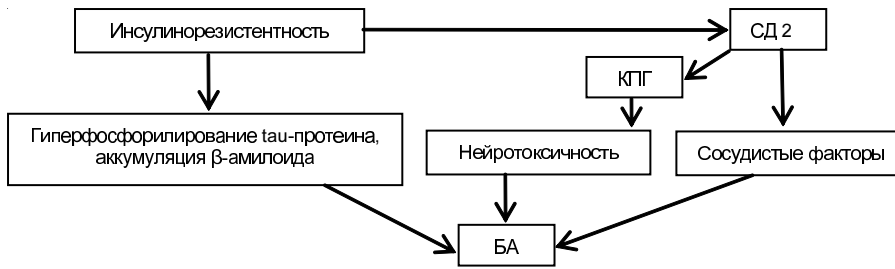


Рис. 2. Взаимосвязь СД 2 и БА

Существует предположение о наличии связи сосудистых и дегенеративных механизмов при развитии деменции [37]. Связующим звеном между нейродегенерацией и цереброваскулярной патологией является немикробное воспаление, обусловленное повышенной выработкой в головном мозге провоспалительных цитокинов и активацией микроглии, а также усиление оксидативного стресса и амилоидогенеза. Есть факты, которые свидетельствуют о значении ИР и контринсулярных гормонов в патогенезе БА, что основывается на выявлении роли инсулина в регуляции метаболических процессов в мозге [16]. Возможно, периферическая гиперинсулинемия оказывает негативное влияние на энергетический метаболизм клеток и стойко подавляет продукцию эндогенного инсулина мозговыми клетками, что подтверждается более низкими уровнями продукции инсулина в мозге при БА по сравнению с нормой [1]. Также гиперинсулинемия может влиять на метаболизм  $\beta$ -амилоида — фрагмента человеческого предшественника амилоидного пептида (amyloid precursor protein) — и способствовать формированию амилоидных олигомерных  $\beta$ -пептидов в коре головного мозга и гиппокампе и развитию БА на ранней фазе [16, 38]. Прикрепляясь к нейронам, олигомерные пептиды вызывают разрушение рецепторов инсулина на поверхности мембран, что способствует устойчивости мозга к действию инсулина. Это является началом порочного круга, поскольку СД инициирует накопление олигомеров, делая нейроны более устойчивыми к действию инсулина, инсулинового фактора роста-1 и сопровожда-

ется дисрегуляцией сигнальных молекул инсулиновых рецепторов [39]. Изучение этих процессов на клеточном уровне позволяет сделать заключение, что ИР и скопление  $\beta$ -амилоида сопровождаются нарушениями потока ионов кальция, провоспалительных цитокинов

(например,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли и др.). На молекулярном уровне этот процесс сопровождается разрушением каскадов трансдукции сигнала, включая путь family/PI3 kinase/Akt/GSK3 рецептора инсулина [40].

Когнитивная дисфункция при СД 2 коррелирует с уровнем маркеров воспаления, которые также могут способствовать развитию БА, что подтверждено при проведении популяционных исследований [41]. В качестве альтернативного механизма обсуждается инициация когнитивных нарушений через патологические изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение уровня кортизола [1].

В последнее время появились публикации о влиянии ожирения на когнитивную функцию. R. A. Whitmer установил рост первичной заболеваемости деменцией с увеличением массы тела от нормальной до ожирения [42]. Также доказано снижение объема гиппокампа при увеличении окружности талии и определено негативное влияние именно висцерального ожирения на развитие когнитивных нарушений. Потенциальная модель взаимосвязи висцерального ожирения и когнитивных нарушений представлена на рис. 3.

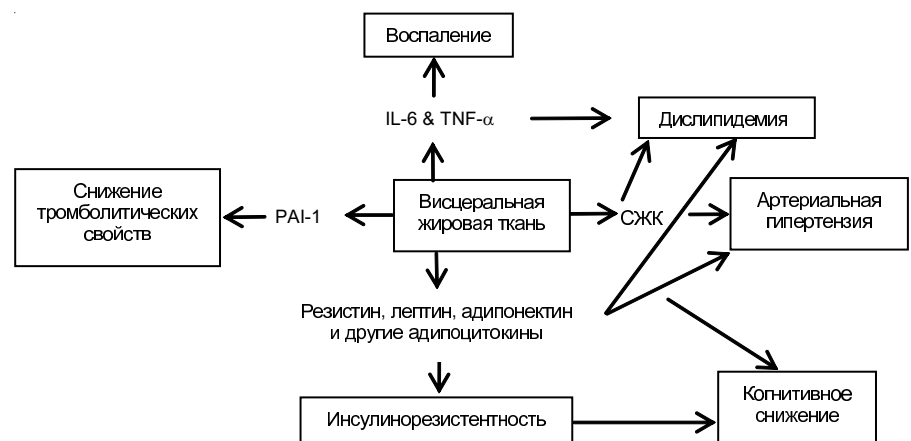


Рис. 3. Связь ожирения и деменции

Дебатируется и роль генетических факторов: у больных с СД, являющихся носителями аллеля  $\epsilon 4$  гена апополипротеина Е, риск развития деменции возрастает в 4,6 раза по сравнению с лицами с БА и в 3,9 раза в отношении смешанной деменции [43, 44]. Существует и противоположная гипотеза, предполагающая, что, возможно, ИР (или СД 2) и носительство аллеля АРОЕ- $\epsilon 4$  являются самостоятельными факторами риска развития БА, поскольку пациенты с СД имеют низкую частоту носительства аллеля АРОЕ- $\epsilon 4$  [45].

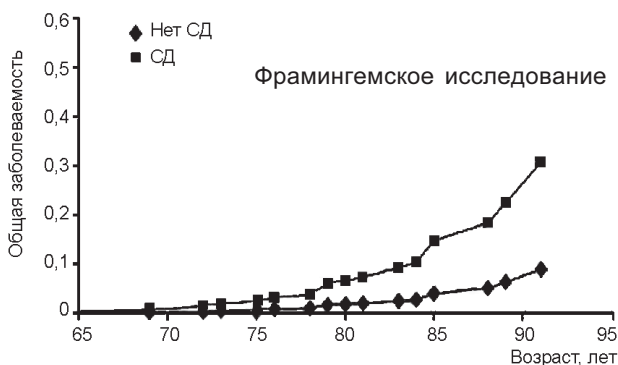
В 2012 г. появились публикации, расценивающие резистентность мозговых клеток к инсулину, ассоциированную со снижением когнитивной функции, как характерное для раннего проявления БА. Это позволило ученым условно отнести этот тип заболевания к «СД 3».

Данное предложение основывается не только на патогенетической связи ИР и БА, но и на доказанной корреляции распространенности БА и СД 2. Фрамингемское исследование продемонстрировало увеличение с возрастом заболеваемости БА среди пациентов с СД по сравнению с лицами без него (рис. 4). Согласно многочисленным исследованиям, отмечается повышение риска развития БА при СД 2, хотя показатели составляют от 37 до 65% (см. рис. 4). Существуют сложности в подобных исследованиях: это спорное сопоставление групп (часто в исследование включаются только пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении и полученные данные экстраполируются на всю популяцию); диагностические погрешности (сложности с определением первичной патологии).

Интересным является и обнаружение «обратной связи» — СД 2 более распространен среди пациентов с БА [36].

Таким образом, существуют доказательства связи снижения когнитивных функций при СД 2, обусловленного влиянием различных факторов. С позиций клиницистов, важность проблемы заключается в возможности профилактики и лечения когнитивных нарушений. Для эндокринологов важно знать, и это показано в ряде исследований, что адекватное лечение СД с обеспечением целевых уровней компенсации связано с улучшением когнитивного статуса, особенно у лиц с большей длительностью СД [46, 47]. Таким образом, своевременная (начатая в средние годы жизни) адекватная антигипергликемическая терапия СД и коррекция других сосудистых факторов риска (гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение) могут снижать риск развития деменции в пожилом возрасте, однако данное положение требует проверки в длительных рандомизированных проспективных исследованиях. Вместе с тем излишне агрессивная терапия, сопровождающаяся развитием повторяющихся гипогликемических эпизодов, может способствовать прогрессированию когнитивных нарушений.

Механизмы развития когнитивных нарушений при СД во многом остаются неясными, что затрудняет поиск эффективных стратегий предупреждения деменции. Необходимо проведение максимально широкого нейropsychологического скрининга у пожилых пациентов с СД 2 для раннего выявления когнитивных нарушений и использования всех возможностей их коррекции.



Обзор популяционных исследований СД и БА

Исследование	№	Длительность, лет	Связь с СД
Religious Order Study, 2005	824	6	65% повышение риска БА
Rotterdam study, 2000	6330	2	Двукратный риск БА
Rochester Study, 2001	1455	15	37% повышение риска БА у женщин и увеличение в 2 раза у мужчин

Рис.4. Связь СД и риска развития БА

## ЛИТЕРАТУРА

1. Strachan M. W. J., Reynolds R. M., Frier B. M. // *Br. Med. Bul.*— 2008.— Vol. 88.— P. 131—146.
2. Miles W. R., Root H. F. // *Arch. Int. Med.*— 1922.— Vol. 30.— P. 767—770.
3. Kodl C. T., Seaquist E. R. // *Endocr. Rev.*— 2008.— Vol. 29, № 4.— P. 494—511.
4. Fontbonne A., Berr C., Ducimetiere P., Alperovitch A. // *Diabet. Care.*— 2001.— Vol. 24.— P. 366—370.
5. Messier C. // *Neurobiol. Aging.*— 2005.— Vol. 26 (Suppl. 1).— P. 26—30.
6. Gregg E. W., Brown A. M. // *Clin. Diabet.*— 2003.— Vol. 21.— P. 113—118.
7. Mijnhout G. S., Scheltens P., Diamant M., et al. // *Diabetologia.*— 2006.— Vol. 49.— P. 1447—1448.
8. Biessels G. J., Staekenborg S., Brunner E., et al. // *Lancet Neurol.*— 2006.— Vol. 5.— P. 64—74.
9. Bruce D. G., Casey G. P., Grange V., et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.*— 2003.— Vol. 61.— P. 59—67.
10. Ott A., Stolk R. P., Hofman A., et al. // *Diabetologia.*— 1996.— Vol. 39.— P. 1392—1397.
11. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I., et al. // *Neurology.*— 1995.— Vol. 45.— P. 1161—1168.
12. Kalaria R. N. // *Nature Rev. Neurol.*— 2009.— Vol. 5.— P. 305—306.
13. Fonseca V. A. *Clinical Diabetes: Translating Research into Practice.*— Philadelphia, 2006.
14. Biessels G. J., van der Heide L. P., Kamal A., et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 2002.— Vol. 441.— P. 1—14.
15. Klein J. P., Waxman S. G. // *Lancet Neurol.*— 2003.— Vol. 2.— P. 548—554.
16. Craft S. // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66.— P. 300—305.
17. Biessels G. J., Kappelle A. C., Bravenboer B., et al. // *Diabetologia.*— 1994.— Vol. 37.— P. 643—650.
18. Munshi M., Grande L., Hayes M., et al. // *Diabet. Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 1794—1799.
19. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H. C., Williamson J. D., et al. // *Diabet. Care.*— 2009.— Vol. 32, № 2.— P. 221—226.
20. Launer L. J., Miller M. E., Williamson J. D., et al. // *Lancet Neurol.*— 2011.— Vol. 10.— P. 969—977.
21. Cui X., Abduljalil A., Manor B. D., et al. // *PLoS One.*— 2014.— Vol. 24.— P. 9.
22. Whitmer R. A., Karter A. J., Yaffe K., et al. // *JAMA.*— 2009.— Vol. 301, № 15.— P. 1565—1572.
23. Lin C. H., Sheu W. H. // *J. Intern. Med.*— 2013.— Vol. 273, № 1.— P. 102—110.
24. Patrick A. W., Campbell I. W. // *Diabet. Med.*— 1990.— Vol. 7.— P. 349—354.
25. Comi G. // *Clin. Neurosci.*— 1997.— Vol. 4.— P. 374—379.
26. McCall A. L. // *Diabetes.*— 1992.— Vol. 41.— P. 557—570.
27. Arvanitakis Z. // *Neurology.*— 2006.— Vol. 67.— P. 1960—1965.
28. Rodriguez G., Nobili F., Celestino M. A., et al. // *Diabet. Care.*— 1993.— Vol. 16.— P. 462—468.
29. Sonnen J. A., Larson E. B., Brickell K., et al. // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66.— P. 315—322.
30. Van Harten B., de Leeuw F., Weinstein H. C., et al. // *Diabet. Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 2539—2548.
31. Van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D., et al. // *Age Aging.*— 2007.— Vol. 36.— P. 164—170.
32. Marks J. L., Porte Jr. D., Stahl W. L., Baskin D. G. // *Endocrinology.*— 1990.— Vol. 127.— P. 3234—3236.
33. Brant A. M., Jess T. J., Milligan G., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1993.— Vol. 192.— P. 1297—1302.
34. Seaquist E. R., Damberg G. S., Tkac I., Gruetter R. // *Diabetes.*— 2001.— Vol. 50.— P. 2203—2209.
35. Hasselbalch S. G., Knudsen G. M., Videbaek C., et al. // *Diabetes.*— 1999.— Vol. 48.— P. 1915—1921.
36. Janson J., Laedtke T., Parisi J. E., et al. // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 53.— P. 474—481.
37. Kalaria R. N. // *Nature Rev. Neurol.*— 2009.— Vol. 5.— P. 305—306.
38. Alafuzof I., Aho L., Helisalmi S., et al. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2009.— Vol. 35.— P. 60—68.
39. Talbot K., Wang H.-Y., Kazi H., et al. // *J. Clin. Invest.*— 2012.— Vol. 122, № 4.— P. 1316—1338.
40. Zhao W. Q., Townsend M. // *Biochem. Biophys. Acta.*— 2009.— Vol. 1792, № 5.— P. 482—496.
41. Rosler N., Wichart I., Jellinger K. A. // *Acta Neurolog. Scand.*— 2001.— Vol. 103.— P. 126—130.
42. Whitmer R. A. // *Curr. Alzheimer. Res.*— 2007.— Vol. 4, № 2.— P. 117—122.
43. Peila R., Rodriguez B. L., Launer L. J. // *Diabetes.*— 2002.— Vol. 51.— P. 1256—1262.
44. Corder E. H., Saunders A. M., Strittmatter W. J., et al. // *Science.*— 1993.— Vol. 261.— P. 921—923.
45. Nielson K. A., Nolan J. H., Berchtold N. C., et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.*— 1996.— Vol. 44.— P. 897—904.
46. Jacobson A. M., Musen G., Ryan C. M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356.— P. 1842—1852.
47. Ryan C. M., Freed M. I., Rood J. A., et al. // *Diabet. Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 345—351.

Посмунула 07.04.14.

#### COGNITIVE DISORDERS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 PERSONS

E. G. Mokhort, E. A. Kholodova, T. V. Mokhort

Chronic complications of diabetes mellitus (DM) include micro- and macrovascular disorders leading to blindness development, renal disease terminal stage, extremities amputation as well as to progressing of atherosclerosis and risk for cardiovascular diseases. The central nervous system disorders under DM including those of the brain have not been studied well enough up to the present day. Cognitive defects needing studying as the DM incidence tends to progress, the lifetime increases and the requirements to efficient intellectual activities become more rigid are the brain disorders registered most often. The mechanisms of cognitive defects development under DM are still unclear making the search of efficient strategies for dementia prevention more difficult. Efforts should be undertaken for screening elderly patients suffering from DM type 2 neuropsychologically aiming at diagnosing cognitive defects at an early stage and correcting them as maximally as possible.

**Key words:** diabetes mellitus, cognitive defects, complications of diabetes mellitus, dementia.

#### Адрес для корреспонденции:

Мохорт Елена Геннадьевна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сл. тел. (8-017) 331-29-67.



Б. Э. АБРАМОВ

**ДОПОЛНЕНИЯ К СТАТЬЕ  
Л. Н. ЗЕНЬКОВА «ОСНОВНЫЕ ПУТИ  
ОПТИМИЗАЦИИ РАБОТЫ СЛУЖБЫ  
ПРОФПАТОЛОГИИ»,  
«ЗДРАВООХРАНЕНИЕ». — 2014. —  
№ 1. — С. 27—29.**

Гомельский государственный  
медицинский университет

*Рассмотрены особенности профессиональной заболеваемости в Гомельской области, подходы к понятию «профессиональное заболевание» МОТ и в Республике Беларусь, понятие «профессионально обусловленные заболевания» и «заболеваемость», опыт Российской Федерации по созданию Центров медицины труда. Выдвинуты предложения по совершенствованию службы профпатологии.*

**Ключевые слова:** профессиональное заболевание, профессионально обусловленные заболевания и заболеваемость, улучшение работы службы профпатологии.

Любая профессиональная деятельность несет в себе потенциальную опасность поражения здоровья.

*В. А. Обух, Л. С. Боголепова*

Сохранение здоровья работающих как важнейшей производительной силы общества, определяющей безопасность нашей страны, ее экономического развития, является одной из важнейших функций государства, его национальной политики. В условиях современного производства и демографической ситуации главную роль играет служба медицины труда, задача которой заключается в охране здоровья и поддержании трудоспособности работающих.

Вопросы, поставленные в обсуждаемой публикации, весьма актуальны. Это связано с заниженной регистрацией профессиональных заболеваний, поздней диагностикой (примерно половине выявленных больных устанавливается группа инвалидности или процент утраты профессиональной трудоспособности в связи со снижением квалификации), появлением новых производств, технологий, материалов (инфразвук, наночастицы, ВИЧ и т. д.).

Изменилась структура профессиональной заболеваемости. Так, за период 2008—2012 гг. диагноз профессиональной нейросенсорной тугоухости был установлен 97 пациентам в Гомельской области, где она занимает лидирующее место в профпатологии [1]. В 2012 г. в ОАО «Беларуськалий» зарегистрировано 15 случаев профессиональных заболеваний, из них 11 — неврит слуховых нервов, 4 — бронхит [2]. Средняя продолжительность жизни белорусских шахтеров — 47 лет [3]!

Международная организация труда (МОТ) определяет профессиональное заболевание как развившееся в результате воздействия физических факторов риска, обусловленных трудовой деятельностью. Конвенция МОТ регламентирует три системы связи заболевания с работой: по списку профессиональных заболеваний, по общему определению понятия МОТ, а также по списку, дополненному общим определением. В Республике Беларусь и России действует первая система, в США и Финляндии — вторая, в Германии и Франции — третья. МОТ рекомендует последнюю как обеспечивающую наилучшую социальную защиту пострадавших работников [4]. Действующая система учета в РБ дает по сравнению с другими заниженную статистику профессиональных заболеваний.

Очень важно понятие профессионально обусловленных заболеваний — группы болезней, полиэтиологических по своей природе, в возникновение которых производственные факторы вносят несомненный вклад. Для них характерны: большая распространенность; недостаточная изученность количественных показателей условий труда, определяющих развитие болезней; значительные социальные последствия — негативное влияние на демографические показатели (смертность, продолжительность жизни, частые и длительные заболевания с временной утратой трудоспособности). К ним относятся заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), невротические заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата (например, пояснично-крестцовый радикулит), ряд заболеваний органов дыхания и др. Профессионально обусловленная заболеваемость — это заболеваемость

общими (не относящимися к профессиональным) заболеваниями различной этиологии, имеющими тенденцию к развитию по мере увеличения стажа работы в неблагоприятных условиях труда и превышающими таковую в профессиональных группах, не подвергающихся воздействию вредных факторов [4].

Для современной эпохи характерны стремительные темпы механизации, автоматизации, компьютеризации производства, что позволяет уменьшить мышечные нагрузки, но вызывает напряжение нервной системы. Нарушение психической адаптации в форме преимущественно многочисленных пограничных нервно-психических расстройств затрудняет адаптацию, прежде всего социально-трудо-вую, в большей мере, нежели соматические заболевания. Существуют виды труда, которые не относятся к вредным, однако условия и характер производственной деятельности оказывают травмирующее воздействие на психику (монотонный труд, большая ответственность, оперативное напряжение, актуальная возможность аварии, психическая напряженность труда и др.). Развиваются профессиональные деформации, то есть изменения сложившейся структуры деятельности и личности, негативно сказывающиеся на продуктивности труда и взаимодействии с другими участниками процесса. В наибольшей степени они характерны для представителей социономических профессий, постоянно взаимодействующих с людьми: медицинских работников, педагогов, работников сферы обслуживания и правоохранительных органов, госслужащих, руководителей, предпринимателей и др. [5]

В документах МОТ и версии OHSAS 18001:2007 «Система менеджмента гигиены и безопасности труда. Требования» несчастный случай на производстве рассматривается как «любое органическое или функциональное повреждение здоровья, или причинение увечья, или психическое расстройство, происшедшее в результате производства какой-либо работы, повлекшее смерть, полную или частичную, постоянную или временную нетрудоспособность». Даже если рассматривать совместно термины «несчастный случай на производстве» и «профессиональное заболевание» в понимании национального законодательства, их объединенное значение не содержит понятий

«повреждение психического здоровья», а также «функционального повреждения здоровья» [5, 6]

Инструкцией о проведении обязательных медицинских осмотров работающих, утвержденной Постановлением Минздрава Республики Беларусь № 47 от 28.04.2010, приложением 1, п. 1.1.31 при работе с углеводородами ароматическими (бензол, толуол, ксилол, стирол и прочие) предусмотрены медицинские противопоказания, тогда как в предыдущем аналогичном документе работа, связанная с производством бензола, для женщин вообще запрещалась. То ли женщины наши стали здоровее, то ли бензол стал «диетическим»?

В этой же инструкции при работе с производственной вибрацией (приложение 1, п.п. 4.31, 4.32, 4.4) в медицинских противопоказаниях указаны «ангиоспазмы периферических сосудов». Практически — это артериальная гипертензия I степени, но в приложении № 4, п. 2 противопоказанием для работы с вредными и (или) опасными условиями труда указана артериальная гипертензия III степени.

В тексте Инструкции содержится ряд ссылок на другие документы, что, на наш взгляд, затрудняет ее использование. Возможно, было бы лучше кратко изложить суть этих документов.

Таким образом, необходимо более полно изучить психологию больных при профессиональных заболеваниях; разработать вопросы медицинской деонтологии в профпатологии; повысить качество профотбора и профориентации, а также уточнить ряд положений Постановления Минздрава Республики Беларусь № 47 от 28.04.2010 «О порядке проведения обязательных медицинских осмотров работающих» и действующего «Списка профессиональных заболеваний».

К регламентирующим документам службы профпатологии, безусловно, относятся Декрет Президента Республики Беларусь № 18 от 30.07.2003 «Об обязательном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» и «Положение о порядке и условиях проведения обязательного страхования от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний», утвержденное этим Декретом.

Интересен опыт России, где с 1994 г. стали создавать Центры медицины труда как форму организации медико-профилактической службы

хозяйствующего субъекта, обеспечивающую безопасность жизнедеятельности и охрану здоровья работников в процессе их труда. Основными направлениями их деятельности являются:

- проведение физиологических исследований;
- анализ общей, профессиональной и профессионально-обусловленной заболеваемости и формирование системы мониторинга здоровья работников и банка данных;
- организация и оказание медико-санитарной помощи работникам, включая первичную и специализированную амбулаторно-поликлиническую, неотложную и скорую помощь на рабочем месте, высококвалифицированную стационарную помощь;
- улучшение качества жизни на производстве — обеспечение рационального и диетического питания, условий для занятий физической культурой;
- проведение оздоровительных мероприятий в условиях физиофилакториев, санаториев-филакториев и санаторно-курортных учреждений [4].

С целью сохранения и укрепления здоровья населения трудоспособного возраста в РФ предложены следующие приоритеты:

- улучшение социально-экономического положения трудоспособного населения, повышение оплаты труда до социально-приемлемого уровня;
- повышение социальной защищенности работников, совершенствование нормативно-правовой базы обеспечения здоровья работающего населения в соответствии с международными правовыми нормами;
- повышение социальной ответственности и экономической заинтересованности работодателя в улучшении условий труда и сохранении здоровья работающих, улучшении организации первичной медико-санитарной и специализированной профпатологической помощи;
- научная разработка идеологии управления профессиональными и иными факторами риска здоровья работников, формирование здорового, социально-активного образа жизни трудоспособного населения и повышение индивидуальной ответственности работника за здоровье [4, 7].

Вышесказанное свидетельствует о повышении роли врача-профпатолога в современной медицине, требований к уровню его знаний, деонтологическим аспектам профпатологии. Необходима более углубленная подготовка специалистов с обучением их в клинической интернатуре, ординатуре и аспирантуре.

В настоящее время, к сожалению, еще не сформирована система политических, социальных и экономических взаимоотношений и рычагов, способствующих формированию во всех слоях общества мотивации к охране труда, сохранению и укреплению здоровья человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баумане Е. П., Цецарева Е. Н. // *Актуальные проблемы медицины Гомельской области: Материалы ежегодной науч.-практ. конф.* / Под ред. А. И. Касима, А. А. Литвина.— Гомель, 2013.— С. 31—32.
2. Крючкова А. // *Аргументы и факты в Белоруссии.*— 2013.— № 41.— С. 9.
3. *Подземные доходы* // *Аргументы и факты в Белоруссии.*— 2013.— № 24.— С. 40.
4. *Гигиена труда: Учебник* / Под ред. Н. Ф. Измерова, В. Ф. Кириллова.— М., 2008.
5. Бронский В. И., Абрамов Б. Э. // *Современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию кафедры терапии БелМАПО.*— Минск, 2010.— С. 68—70.
6. Абрамов Б. Э. // *Актуальные проблемы медицины. Сборник науч. статей Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итоговой науч. сессии Гомельского гос. мед. университета.*— Т. 1.— Гомель, 2014.— С. 3—6.
7. Косарев В. В., Бабанов С. А. *Профессиональные болезни: Учебник.*— М., 2010.

Поступила 15.04.14.

### COMMENTS TO L. N. ZENKOV'S PUBLICATION «MAIN WAYS OF OCCUPATIONAL PATHOLOGY SERVICE OPTIMIZATION» PUBLISHED IN JOURNAL «ZDRAVOOKHRANIE», NO. 1, 2014, PP. 27—29

**B. E. Abramov**

*Specific features of occupational morbidity in Gomel region, approaches of the International Labor Organization to the notion «occupational morbidity» and those adopted in the Republic of Belarus, the notion of occupation associated diseases and morbidity, the Russian Federation's experience of creating centers for labor medicine are considered. Certain proposals are offered for improving the occupational pathology service.*

**Key words:** *occupational disease, occupation associated diseases and morbidity, improving of the occupational pathology service.*

**Адрес для корреспонденции:**

Абрамов Борис Эвильевич.  
Гомельская областная клиническая психиатрическая больница.  
246009, г. Гомель, ул. Добрушская, 1; сп. тел. (8-0232) 35-61-09.





В. В. ДМИТРИЕВ, Л. И. ВОЛКОВА

## ПРОФИЛАКТИКА ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ А И В У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

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

*Для изучения коагулологического ответа на введение плазменного концентрата фактора свертывания крови (КФСК) VIII (IX) на этапе ранней профилактики ингибиторной формы гемофилии А и В обследованы 5 детей в возрасте старше 11 мес с гемофилией А и 3 ребенка с гемофилией В. Введение детям первых лет жизни профилактической дозы КФСК VIII (IX) 25—35 МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 сут обеспечило профилактику геморрагических осложнений и не привело к появлению патологических ингибиторов свертывания. После 49 сут введения КФСК VIII (IX) в малых дозах 1 раз в неделю перед очередным профилактическим введением у всех детей зарегистрировано повышение активности фактора VIII в среднем до 1,5% и активности фактора IX до 1,75% по сравнению с базовым уровнем — 0,58% и 0,54% соответственно.*

**Ключевые слова:** свертывание крови, гемофилия А и В, дети, профилактика ингибиторной формы гемофилии.

Гемофилия А и В является самым распространенным сцепленным с X-хромосомой врожденным, генетически детерминированным нарушением свертываемости крови. Вследствие потери коагуляционной активности фактора свертывания крови VIII при гемофилии А или фактора свертывания крови IX при гемофилии В у пациентов возникают различные геморрагические осложнения. Заместительная терапия путем трансфузии реципиенту концентрата фактора свертывания VIII (IX), полученного из крови доноров или рекомбинантного, представляет единственный способ лечения или профилактики кровоизлияний и кровотечений.

Наиболее серьезным осложнением заместительной терапии является выработка иммунной системой пациента антител к вводимому экзогенному фактору свертывания, представляющему чужеродный для пациента белок. Эти антитела нейтрализуют гемостатический эффект

введенного фактора VIII или IX, что приводит к рецидивирующим эпизодам кровотечения, прогрессирующему повреждению суставов и иногда к угрожающим жизни неотложным состояниям [1—4].

Ранняя профилактика кровотечений у детей после 10—12 мес жизни может предотвращать образование ингибиторов к фактору VIII [4—6]. В большинстве профилактических схем рекомендованы относительно высокие дозы фактора VIII, например, 30—50 МЕ/кг 3 раза в неделю [6, 7]. Лечение начинают с момента развития первого значимого кровоизлияния в сустав или сразу после него. Лечение кровотечения является «сигналом опасности» формирования патологических ингибиторов к факторам свертывания крови [8]. Если не допустить возникновения «сигналов опасности» и применять фактор VIII для профилактики ингибиторной формы заболевания в низких дозах, то риск образования ингибиторов фактора VIII может быть снижен [9]. В опорном исследовании К. Kurnik и соавт. первоначальное введение рекомбинантного фактора VIII осуществляли по схеме 25 МЕ/кг 1 раз в неделю [8]. Из 26 детей, ранее не получавших концентрат фактора свертывания крови (КФСК) VIII, в результате введения рекомбинантного фактора VIII 25 МЕ/кг 1 раз в неделю патологические ингибиторы свертывания были зарегистрированы через 50 сут после введения. По мнению М. Е. Mancuso и соавт., обязательными условиями ранней первичной профилактики кровотечений были: 1) возраст пациента старше 11—12 мес на момент начала профилактики; 2) введение КФСК VIII для профилактики, а не для остановки кровотечения; 3) отсутствие клинических признаков системного воспалительного ответа на инфекцию; 4) запрет на выполнение хирургических вмешательств в течение первых 50 сут введения; 5) запрет на внутримышечные инъекции, а также на вакцинацию в день профилактического введения фактора VIII [9]. По результатам метаанализа установлено, что у пациентов, ранее не получавших препараты крови, частота возникновения ингибиторов к фактору VIII на фоне профилактического введения рекомбинантных препаратов фактора VIII (25—30%) была выше,

чем у детей, получавших плазменный КФСК VIII (15—20%) [10, 11, 12]. Данных о применении КФСК, произведенных из донорской плазмы, для профилактики ингибиторов к факторам свертывания крови VIII и IX у детей, ранее не получавших заместительную терапию, ни в одной публикации нет. Поэтому ранняя профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А и В с использованием КФСК VIII (IX), полученных из донорской плазмы, определили необходимость проведения данного исследования.

Цель настоящего исследования: изучить на этапе ранней профилактики ингибиторной формы гемофилии А и В у детей коагулологический ответ на введение КФСК VIII (IX), полученных из донорской плазмы.

### Материал и методы

После оформления информированного согласия родителей в группу ранней профилактики ингибиторной формы тяжелой гемофилии А включили 2 младенцев 11 и 14 мес и 3 детей в возрасте 41 [25—65] мес. Показатели описательной статистики приводили в виде среднего (минимальное — максимальное) значения. Среди 2 младенцев, имевших массу тела 11 кг и 12 кг на день включения в исследование, у одного в анамнезе было не более 4 сут введения (первое введение — в 9 мес) КФСК VIII, другому плазменный фактор ранее не вводили. Трое детей с массой тела 17 [12—26] кг имели в анамнезе 22 [19—24] сут введения КФСК VIII. Первое введение было выполнено в возрасте от 12 до 36 мес, в среднем к концу 2-го года жизни. Кровоизлияние в коленный сустав отмечено в анамнезе однократно у 2 детей, у 1 ребенка — дважды. В группу ранней профилактики ингибиторной формы тяжелой гемофилии В включены 1 младенец в возрасте 13 мес и 2 ребенка в возрасте 18 мес и 25 мес. Младенец в возрасте 13 мес с массой тела 10,5 кг имел в анамнезе 4 сут введения КФСК IX, 2 детей с массой тела от 12 до 14 кг имели в анамнезе 12 и 15 сут введения. Возраст первого введения у всех пациентов составил 9 [8—10] мес. Кровоизлияние в коленный сустав в анамнезе отмечено однократно у 2 детей в возрасте 14—15 мес.

Всем пациентам для предупреждения спонтанных геморрагических осложнений показано профилактическое введение КФСК VIII (IX). Гемофилия А: первичная профилактика для 2 младенцев первого года жизни, вторичная —

для 3 детей старше 2 лет. Гемофилия В: первичная профилактика для 1 младенца первого года жизни, вторичная — для 2 детей в возрасте старше 1,5 года. Было принято решение проводить профилактическое введение КФСК VIII (IX) в дозе 25—40 МЕ/кг для предотвращения развития ингибиторной формы тяжелой гемофилии 1 раз в 7 сут на протяжении первых 50 сут с учетом введения КФСК VIII (IX) до дня включения в исследование. Для профилактики ингибиторной формы гемофилии использовали плазменный КФСК VIII (коагуляционный фактор VIII) и плазменный КФСК IX (коагуляционный фактор IX) производства «Октафарма». Рабочий вариант протокола и информированного согласия родителей одобрен Ученым советом РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (Протокол № 2 от 23.03.2014). Работа выполнена в соответствии с правилами и требованиями Надлежащей клинической практики (GCP).

Коагулологические исследования проводили с помощью автоматического коагулометра «ACL-9000» фирмы «Instrumentation Laboratory» (США) с использованием оригинальных реагентов. Кроме регистрации рутинных хронометрических показателей, коагулологическое исследование включало определение активности фактора VIII и IX одностадийным клоттинговым методом. Уровень ингибитора к фактору VIII (IX) в единицах Bethesda (BU/ml) определяли методом M. Kasper (1968) с поправкой Nijmegen modification. Коагуляционный ответ на вводимую болюсно нагрузочную дозу (Дн) концентрата фактора VIII (IX) регистрировали через 15, 60 и 120 мин после введения препарата. Дополнительно в случае необходимости для построения фармакокинетической кривой продолжали регистрировать коагуляционный ответ на введенную дозу КФСК через 8, 12, 24, 48 и 72 ч. Для исследований требовалось 1,5 мл венозной крови, полученной путем пункции периферической вены без наложения жгута.

Результаты представлены в виде среднего арифметического (X), минимального и максимального значений показателя. Расчеты фармакокинетических параметров проводили для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием трапезоидального правила. Рассчитывали площадь под фармакокинетической кривой (AUC) КФСК VIII (IX), а также фармакокине-

тические параметры: общий клиренс (Cl) и период полувыведения ( $T_{1/2}$ ).

### Результаты и обсуждение

Содержание фактора свертывания крови VIII у всех 5 пациентов с гемофилией A составлял от 0,3 до 0,75% (среднее 0,58%). Патологические ингибиторы свертывания крови, в том числе к коагуляционному фактору VIII, перед началом исследования не выявлены.

У всех пациентов в день включения в исследование регистрировали коагуляционный ответ на введение нагрузочной дозы. Для младенцев первого года жизни нагрузочная доза КФСК VIII составила 23 [21—25] МЕ/кг, старше 1 года — 33 [18,0—42] МЕ/кг. У всех пациентов зарегистрирован однотипный коагуляционный ответ в виде повышения активности фактора VIII в крови до 50 [36—65]% через 15 мин после введения нагрузочной дозы. Через 1 ч активность фактора VIII в крови у пациентов составила

43 [30—55]%, а через 2 ч снизилась до 31 [25—38]% (табл. 1).

После включения в исследование все последующие введения КФСК VIII были выполнены с кратностью 1 раз в неделю. Пациентам вводили от 250 до 500 МЕ однократно через каждые 7 сут, что в среднем составляло 28 [19—42] МЕ/кг 1 раз в неделю. После 24 сут введения перед трансфузией очередной дозы КФСК остаточный уровень фактора VIII составил 0,73 [0,6—0,9]%, а уровень ингибиторов — 0 BU/ml. У всех пациентов регистрировали коагуляционный ответ на 25-е сутки после введения нагрузочной дозы, равной 29 [24—43] МЕ/кг. Через 15 мин после введения нагрузочной дозы отмечали увеличение активности факторов свертывания в среднем до 55 [40—70]%. Через 1 ч выявили снижение активности фактора VIII в крови у пациентов до 46 [34—55]%, через 2 ч — до 37 [28—44]%, что подтверждало отсутствие ингибиторов фактора VIII. От момента

Таблица 1

### Профилактика ингибиторов у детей с тяжелой гемофилией A

Показатель	Этап исследования, сут				
	0-е	20—25-е	30-е	40-е	50-е
Возраст включения в исследование, мес	12,5 [11—14], n=2 41 [25—65], n=3	—	—	—	—
Масса тела, кг	11,5 [11—12], n=2 17 [12—26], n=3	13 [12—14], n=3 16 [11—25], n=3	13,5 [13—14], n=3 16,4 [11,5—25], n=3	13,6 [13—14], n=3 16,5 [12—26], n=3	14 [13—15], n=2 17 [13—26], n=3
Уровень фактора VIII (базовый на день исследования), %	0,58 [0,35—0,75] 0,57 [0,25—0,8]	— 0,73 [0,6—0,9]	— 1,25 [0,5—2,0]	— 1,37 [0,72—2,1]	— 1,5 [0,8—2,1]
Ингибиторы, BU/ml	0	0	0	0	0
Предшествовало дней введения	2 [0—4], n=2 22 [19—24], n=3	19, n=2 22 [19—24], n=3	29, n=5	39, n=5	49, n=5
Возраст первого введения КФСК, мес	11,5 [9—14], n=2 23 [12—36], n=3	—	—	—	—
Недельная доза КФСК, МЕ	375 [250—500]	410 [300—500]	412 [300—500]	425 [350—500]	540 [350—1000]
Недельная доза КФСК, МЕ/кг	23 [21—25], n=2 33 [19—42], n=3	25 [24—26], n=2 35 [26—43], n=3	23,5 [22—25], n=2 35 [26—42], n=3	26 [25—27], n=2 30 [19—42], n=3	24 [23—25], n=2 46 [20—84], n=3
Нагрузочная доза, МЕ/кг	28 [19—42]	29 [24—43]	29 [22—42]	28 [19—42]	30 [20—42]
Коагуляционный ответ, фактор VIII, %					
— через 15 мин	50 [36—65]	55 [40—70]	48 [31—65]	54 [30—72]	50 [34—66]
— через 60 мин	43 [30—55]	46 [34—55]	41 [27—55]	43 [27—52]	41 [29—53]
— через 120 мин	31 [25—38]	37 [28—44]	31 [23—38]	35 [22—48]	34 [21—48]
Геморрагические события, n	0	0	0	1	0

включения в исследование до регистрации коагуляционного ответа на 25-е сутки введения КФСК VIII ни один пациент не имел каких-либо геморрагических эпизодов, за исключением мелких единичных экхимозов на коже бедер и голеней.

Коагуляционный ответ на 30-е сутки введения у всех пациентов был однотипным и не отличался от такового на предыдущем этапе исследования. Геморрагические осложнения не были зарегистрированы. На 40-е сутки (через 7 сут после предыдущего введения) содержание фактора VIII составило 1,37 [0,72—2,1]%, патологические ингибиторы свертывания не выявлены. После введения очередной профилактической дозы КФСК VIII 28 [19—42] МЕ/кг через 15 мин зарегистрирован прирост активности фактора VIII в крови реципиентов до 54 [30—72]%. Через 1 ч по сравнению с пиковым значением выявлено снижение активности фактора VIII до 43 [27—52]%, через 2 ч — до 35 [22—48]%. У одного ребенка старше 2 лет между 38-ми и 40-ми сутками введения родители дважды отметили носовое кровотечение. В обоих случаях оно было остановлено в течение 3—5 мин после выполнения передней тампонады носа без дополнительного введения КФСК VIII. В соответствии с протоколом ребенок был переведен на 2-кратное введение профилактической дозы в течение недели с интервалами между введениями 96 ч, 72 ч, 96 ч, 72 ч ..., 96 ч, 72 ч.

Перед 50-и сутками введения у всех пациентов остаточный уровень активности фактора VIII составил 1,5 [0,8—1,2]%. У одного ребенка, получавшего еженедельно профилактическую дозу КФСК VIII 2 раза в неделю, остаточный уровень активности фактора VIII составил 1,4%. Ингибиторы зарегистрированы не были. При введении нагрузочной дозы КФСК VIII 30 [19—42,0] МЕ/кг увеличение активности фактора VIII через 15 мин составило 50 [34—66]%. Через 1 ч по сравнению с пиковым уровнем зарегистрировано снижение активности фактора VIII в крови реципиентов до 41 [29—66]%, а через 2 ч — до 34 [21—48]%. Выявленный коагуляционный ответ подтвердил отсутствие патологических ингибиторов свертывания крови.

Базовый уровень фактора свертывания крови IX у 3 пациентов с гемофилией В составлял от 0,2 до 0,9% (в среднем 0,54%). Патологические ингибиторы свертывания крови, в том числе коагуляционного фактора IX, перед началом

исследования не выявлены. Всем пациентам в день включения в исследование на введение нагрузочной дозы 30 [25—38] МЕ/кг зарегистрировали коагуляционный ответ в виде повышения пиковой активности фактора IX в крови до 28 [17—40]% через 15 мин после введения нагрузочной дозы. Через 1 ч активность фактора IX в крови у пациентов составила 26 [20—30]%, через 2 ч она снизилась до 24 [12—35]% (табл. 2).

После включения в исследование все последующие введения КФСК IX выполняли 1 раз в неделю. Пациентам однократно вводили от 300 до 500 МЕ каждые 7 сут, что в среднем составляло 29 [25—38] МЕ/кг 1 раз в неделю. После 24 сут введения перед введением очередной дозы КФСК остаточный уровень фактора IX составил 1,3 [0,9—1,8]%, а уровень ингибиторов — 0 ВU/ml. У всех пациентов зарегистрирован коагуляционный ответ на 25-е сутки после введения нагрузочной дозы 29 [25—38] МЕ/кг. Через 15 мин после введения нагрузочной дозы отмечалось увеличение активности факторов свертывания в среднем до 32 [25—39]%. Через 1 ч зарегистрировано снижение активности фактора IX в крови у пациентов до 32 [28—38]%, через 2 ч — до 27 [20—32]%, что подтверждало отсутствие ингибиторов фактора IX. От момента включения в исследование до регистрации коагуляционного ответа на 25-е сутки введения КФСК IX ни у одного из пациентов не отмечали какие-либо геморрагические эпизоды, за исключением мелких единичных экхимозов на коже бедер и голеней.

Коагуляционный ответ на 30-е и 40-е сутки введения у всех пациентов был однотипным и не отличался от такового на предыдущем этапе исследования. Геморрагические осложнения не были зарегистрированы. Перед 50-ми сутками введения у 2 детей остаточный уровень активности фактора IX составил 1,75 [1,5—2,0]%. Ингибиторы зарегистрированы не были. На введение 28 [24—34] МЕ/кг КФСК IX прирост активности фактора IX через 15 мин составил 30 [25—35]%. Через 1 ч по сравнению с пиковым уровнем зарегистрировано снижение активности фактора IX в крови у реципиентов до 28 [25—31]%, через 2 ч — до 25 [22—28]%. Выявленный коагуляционный ответ подтверждал отсутствие патологических ингибиторов свертывания крови.

Таблица 2

## Профилактика ингибиторов у детей с тяжелой гемофилией В

Показатель	Этап исследования, сут				
	0-е	20—25-е	30-е	40-е	50-е
Возраст включения в исследование, мес	18 [13—25]	—	—	—	—
Масса тела, кг	12 [10,5—14]	12,7 [12—14]	13 [12—15]	13,6 [12,5—14,6]	14,5 [14—15]
Уровень фактора IX, % (базовый на день исследования)	0,54 [0,2—0,9] 0,52 [0,2—0,9]	— 1,3 [0,9—1,8]	— 1,8 [1,5—2,1]	— 1,1 [0,5—1,7]	— 1,75 [1,5—2,0]
Ингибиторы, ВU/ml	0	0	0	0,5, n=1 0, n=1	0
Предшествовало дней введения	12 [4—15]	19	29	39	49
Возраст первого введения КФСК, мес	9 [8—10]	—	—	—	—
Недельная доза КФСК, МЕ	—	383 [300—500]	383 [300—500]	425 [350—500]	425 [350—500]
Недельная доза КФСК, МЕ/кг	—	29 [25—38]	29 [25—36]	30 [24—36]	29 [24—25]
Нагрузочная доза, МЕ/кг	30 [25—38]	29 [25—38]	29 [25—38]	30 [24—36]	29 [24—25]
Коагуляционный ответ, фактор IX, %					
— через 15 мин	28 [17—40]	32 [25—39]	36 [34—38]	30 [24—37]	30 [25—35]
— через 60 мин	26 [20—30]	32 [28—38]	32 [30—33]	25 [20—32]	28 [25—31]
— через 120 мин	24 [12—35]	27 [20—32]	29 [27—32]	22 [18—24]	25 [22—28]
Геморрагические события, число случаев	0	0	0	0	0

Лечение по протоколу профилактики ингибиторной формы заболевания продолжили у 3 из 8 пациентов с тяжелой гемофилией А и В. У 3 из 5 пациентов с гемофилией А и у 2 из 3 детей с гемофилией В успешно завершили этап лечения по протоколу профилактики развития ингибиторов. После первых 50 сут введения у 3 из 5 детей продолжили введение КФСК 30 [25—35] МЕ/кг 1 раз в неделю. На протяжении последующих 10—20 сут введения у всех пациентов сохранился коагуляционный ответ, патологические ингибиторы не выявлены. За исключением мелких экхимозов на ногах, другие геморрагические осложнения не отмечены. Родители 1 ребенка пожелали продолжить введение КФСК в связи с возникновением геморрагических осложнений (в режиме «по требованию»). Геморрагические осложнения (носовое кровотечение) определили показания для индивидуального расчета кратности введения профилактической дозы КФСК у 1 ребенка после 57 сут введения. При исходном уровне активности фактора VIII в крови 2%, уровне ингибиторов 0 ВU/ml и массе тела 13 кг после болюсного введения 500 МЕ КФСК VIII (38 МЕ/кг) через 15 мин

зарегистрирован прирост активности фактора VIII до 78%. Через 1 ч после завершения введения профилактической дозы активность фактора VIII составила 62%, через 2 ч — 59%, через 4 ч — 32%, через 8 ч — 21%, через 24 ч — 11,2%, через 48 ч — 2,1%, через 72 ч — 0,8%. Период полураспада ( $T_{1/2}$ ) равнялся 13,5 ч, причем в фазу быстрой элиминации — 4,9 ч, в фазу медленной элиминации  $T_{1/2}$  — 11,4 ч. После выполнения фармакокинетических исследований, определивших кратность введения КФСК, ребенок был переведен на вторичную профилактику в дозе 38 МЕ/кг каждые 72 ч, вплоть до настоящего времени. Геморрагические осложнения не отмечены.

Таким образом, получены первые предварительные положительные результаты ранней профилактики ингибиторной формы гемофилии. На протяжении 45 сут первичной профилактики путем введения 25 МЕ/кг КФСК VIII у 2 пациентов и 28 МЕ/кг КФСК IX у 1 ребенка не зарегистрированы патологические ингибиторы свертывания крови. Геморрагические осложнения отмечены не были. На протяжении 20—25 нед вторичной профилактики путем введения КФСК

VIII 33 [19—42] МЕ/кг у 3 детей и КФСК IX 31,5 [25—38] МЕ/кг у 2 пациентов каждые 7 сут не зарегистрировано появление ингибиторов. Геморрагические проявления отмечены у 1 ребенка (носовое кровотечение), что стало поводом для перевода на режим введения КФСК VIII 43 МЕ/кг 2 раза в неделю с периодичностью 72 ч и 96 ч.

После 49 сут введения КФСК VIII (IX) в малых дозах 1 раз в неделю перед очередным профилактическим введением у всех детей зарегистрировано повышение активности фактора VIII в среднем до 1,5% и активности фактора IX до 1,75% по сравнению с базовым уровнем — 0,58% и 0,54% соответственно. По мере увеличения численности наблюдений результаты будут уточняться.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Goodeve A. C., Williams I., Bray G. L., Peake I. R. // *Thromb. Haemost.*—2000.— Vol. 83, № 6.— P. 844—848.
2. Key N. S. // *Br. J. Haematol.*— 2004.— Vol. 127, № 4.— P. 379—391.
3. Gouw S. C., van der Bom J. G., van den Berg H. // *Blood.*— 2007.— Vol. 109, № 11.— P. 4648—4654.
4. EMEA. Report on expert meeting on FVIII products and inhibitor development // <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/l2383506en.pdf>.
5. Coppola A., Di Capua M., De Simone C. // *Blood Transfus.*— 2008.— Vol. 6 (Suppl. 2).— P. 4—11.
6. Bianchi M. E. // *J. Leukoc. Biol.*— 2007.— Vol. 81.— P. 1—5.
7. Kaczorowski D. J., Mollen K. P., Edmonds R., Billiar T. R. // *J. Leukoc. Biol.*— 2008.— Vol. 83.— P. 546—552.

8. Kurnik K., Bidlingmaier C., Engl W., et al. // *Haemophilia.*— 2010.— Vol. 16, № 2.— P. 256—262.

9. Mancuso M. E., Graca L., Auerswald G., Santagostino E. // *Haemophilia.*— 2009.— Vol. 15 (Suppl. 1).— P. 8—14.

10. Franchini M., Tagliaferri A., Mengoli C., Cruciani M. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*— 2012.— Vol. 8, № 1.— P. 82—93.

11. Ettingshausen C. E., Kreuz W. // *Haemophilia.*— 2006.— Vol. 12 (Suppl. 6).— P. 102—106.

12. Iorio A. // *J. Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 8, № 6.— P. 1256—1265.

Поступила 26.03.14.

### PREVENTION OF INFANT'S HEMOPHILIA A AND B INHIBITORY FORMS

V. V. Dmitriyev, L. I. Volkova

Five infants suffering from hemophilia A and three infants suffering from hemophilia B were examined when they were older 11 months in order to investigate the coagulologic response to the plasma concentrate of the blood coagulation factor (CBCF) VIII (IX) infusions at the stage of an early prophylaxis of the hemophilia A and B inhibitory form development. Administration of CBCF VIII (IX) in prophylactic doses 25—35 IU/kg once a week during the first 50 days of life prevented hemorrhagic complications in infants without appearing any pathological inhibitors of coagulation. After CBCF VIII (IX) had been infused in low doses once a week for 49 days the factor VIII activity was registered to increase to 1.5% in the average in every infant and the factor IX activity to increase to 1.75% i.e. by 0.58% and 0.54% respectively as compared with the initial levels.

**Key words:** blood coagulation, hemophilia A and B, infants, prevention of hemophilia inhibitory forms.

#### Адрес для корреспонденции:

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

Е. М. ГАВРИЛЮК

## ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКЕРАТИНА 19 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ И ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Львовский национальный  
медицинский университет им. Д. Галицкого

**Цель.** Изучить особенности экспрессии косвенного маркера репаративной регенерации (СК19) и корреляции его с показателями фиброгенеза и ангиогенеза при хроническом стеатогепатите и вирусном гепатите С.

**Материал и методы.** На базе Львовского областного патологоанатомического бюро проведен анализ 45 аутопсий. Они включали случаи алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита и вирусного гепатита С на этапе цирротической трансформации. Использовали иммуногистохимические методы (маркеры СК19,  $\alpha$ -SMA, CD34) с последующей морфометрической и статистической обработкой полученных данных.

**Результаты.** При вирусном гепатите С на этапе цирротической трансформации наблюдается более высокая, чем при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, экспрессия маркера СК19 с преимущественной локализацией по периферии соединительнотканых септ.

**Заключение.** Прямая корреляция значений СК19 с показателями септального фиброгенеза и ангиогенеза свидетельствует о роли клеток с «билиарным фенотипом» в прогрессировании фиброза.

**Ключевые слова:** репарация, фиброз, стеатогепатит, вирусный гепатит С.

По данным ВОЗ, цирроз печени занимает 6-е место среди причин смертности в экономически развитых странах, все чаще развивается при прогрессирующем течении алкогольного стеатогепатита (АСГ), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и вирусного гепатита С (ВГС) [1, 2]. Тканевая реорганизация при хронических заболеваниях печени зависит от взаимодействия процессов фиброгенеза, ангиогенеза и репаративной регенерации. В большинстве исследований основное внимание уделяется описанию гистотопографии соединительной ткани, иммунотипированию клеток фиброгенной популяции [3, 4], эндотелия [5, 6] и отдельных элементов экстрацеллюлярного матрикса [7]. Проявления репарации изучены меньше, что связано со сложностями выявления недифференцированных эпителиальных клеток [8]. Косвенным показателем репаративной регенерации можно считать увеличение количества клеток

с так называемым билиарным фенотипом (включает экспрессию СК19), который характерен для предшественников зрелых гепатоцитов и холангиоцитов — гепатобилиарных клеток [9]. Исследования маркера СК19 проводили преимущественно у больных с холангиопатиями [10, 11], хотя известно, что повреждения дуктул и дуктулярная реакция наблюдаются и при других заболеваниях, в частности при вирусном гепатите С.

В отдельных работах изучались ассоциации фиброза с проявлениями ангиогенеза [12] и репарации, анализ которых проводился, как правило, в группе больных, имеющих одну нозологическую форму заболеваний [13, 14].

Целью настоящего исследования было изучение особенностей экспрессии маркера СК19 и корреляции его с показателями фиброгенеза и ангиогенеза при хроническом стеатогепатите и ВГС.

### Материал и методы

Изучили материалы 45 аутопсий, проведенных на базе Львовского областного патологоанатомического бюро. В группу исследования включили случаи АСГ, НАСГ и ВГС на этапе цирротической трансформации. Диагноз АСГ подтверждался данными анамнеза при длительном злоупотреблении алкоголем (более 210 г в неделю или 30 г в день) и морфологическими проявлениями алкогольной болезни — кардиомиопатии, хронического панкреатита, алкогольной энцефалопатии и типичных изменений печени. Вирусный генез считался достоверным при наличии данных о положительных маркерах гепатита С (RNA HCV) и морфологических признаков вирусного поражения (критерии METAVIR) [15]. Верификация диагноза неалкогольного стеатогепатита включала выявление признаков метаболического синдрома и соответствующих изменений печени (критерии Brunt) [16]. Степень фиброза оценивали при помощи шкалы METAVIR.

Изучение особенностей морфогенеза фиброза и репарации проводили на основе иммуногистохимического исследования с последующим морфометрическим анализом. Для иммуногистохимического исследования срезы толщиной 4—6 мкм наносили на специальные адгезивные предметные стекла SuperFrostPlus, затем депарафинировали соответственно принятым стандартам, после чего использовали первичные

антитела. Для определения активированных печеночных звездчатых клеток/фибробластов использовали моноклональные антитела к  $\alpha$ -изоформе гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) Moa-Hu Alpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 («DakoCytomation», Дания). Иммуногистохимическое исследование эндотелиальных клеток проводили с использованием моноклональных антител Moa-Hu CD34 ClassII, Clone QBEnd 10 («DakoCytomation», Дания). Клетки с «билиарным фенотипом» маркировали при помощи моноклональных антител Moa-Hu Cytokeratin 19, Clone RCK108 («DakoCytomation», Дания). Следующий этап иммуногистохимического исследования проводили с использованием системы визуализации «EnVision» («DakoCytomation», Дания). Идентификацию реакции осуществляли при помощи хромогена (DAB («DakoCytomation», Дания) под контролем микроскопа с проявлением в виде темно-коричневого окрашивания специфических структур в зависимости от маркера (ядерная, цитоплазматическая, мембранная реакции).

Срезы, окрашенные гистохимическими и иммуногистохимическими методами, использовали для морфометрического анализа с определением относительной площади соответствующих структур (коллагеновые волокна, клетки). Для этого в каждом случае исследовали 20 фотографий ткани печени на малом увеличении ( $\times 100$ ) и 20 фотографий на большом увеличении ( $\times 400$ ). Крупные сосуды и желчные протоки исключали из исследования. Анализ изображений проводили при помощи лицензионной программы «Image-ProPlus» (Version 6). Относительная площадь, которую занимали клетки с экспрессией изучаемых маркеров, определялась в 3 компартментах: общем (G), септальном (S) и лобулярном (P).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0» («Statsoft», США). Рассчитывали среднее значение (M), стан-

дартное квадратичное отклонение (s). Перед выбором метода сравнения параметрических показателей в разных группах осуществляли проверку на нормальность распределения (критерий Шапиро—Уилка). Для выявления статистической значимости разницы между параметрическими показателями использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным попарным сравнением групп при помощи критерия наименьшей значимой разницы (LSD-test). Для оценки корреляционных связей использовали критерий Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Исследуемый материал разделили на 3 группы в зависимости от основного заболевания: АСГ, НАСГ и ВГС. Общая характеристика аутопсийных наблюдений представлена в таблице.

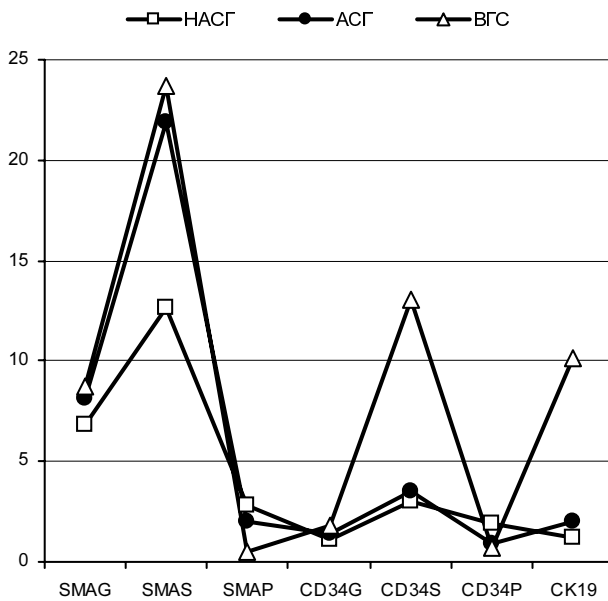
Результаты изучения экспрессии маркеров фиброгенеза, ангиогенеза и репаративной репарации при различных заболеваниях представлены на рисунке.

Показатель СК19, который выявлялся в клетках с «билиарным фенотипом» (холангиоциты и недифференцированные клетки в области дуктулярной реакции), был самым высоким в группе ВГС ( $10,17 \pm 0,23$ ). Отличия от показателей в группах НАСГ ( $1,17 \pm 0,25$ ) и АСГ ( $1,99 \pm 0,4$ ) были статистически значимыми ( $P=0,0042$  и  $P=0,003$  соответственно). Поскольку клетки СК19+ выявлялись в толще или на периферии септ, лобулярные и септальные показатели не определяли. Кроме количественной характеристики СК19, провели оценку преобладающей локализации клеток с «билиарным фенотипом». Диффузное размещение клеток с «билиарным фенотипом» в толще соединительнотканых септ определялось при НАСГ и АСГ. При ВГС клетки СК19+ размещались на грани-

### Клинические данные обследованных пациентов

Показатель	АСГ (n=15)	НАСГ (n=15)	ВГС (n=15)
Пол (муж./жен.)	11/4	5/10	11/4
Возраст, лет	55,7 [41—65]	60,6 [52—71]	43,6 [22—60]
Общий билирубин крови, мкмоль/л	138,7 [41,6—324,5]	125,9 [11,9—270,3]	141,7 [37,8—419,4]
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	7,11 [0,3—24,2]	8,08 [0,43—22,5]	4,8 [0,2—20,3]
Протромбиновый индекс, %	51,2 [32—71]	72,4 [47—93]	59,3 [42—77]
Степень фиброза, n	F2—5 F3—10	F2—12 F3—3	F2—4 F3—11





Характеристика морфометрических показателей фиброза и репарации при АСГ, НАСГ и ВГС: SMAG — общий  $\alpha$ -SMA, SMAS — септальный  $\alpha$ -SMA, SMAP — лобулярный  $\alpha$ -SMA, CD34G — общий CD34, CD34S — септальный CD34, CD34P — лобулярный CD34, CK19 — общий CK19

це между септой и пограничной пластинкой гепатоцитов.

Поскольку пролиферативная активность гепатоцитов на этапе цирротической трансформации была минимальной, маркер CK19, который экспрессируется на незрелых клетках-предшественниках (печеночные гепатобилиарные клетки в области каналов Геринга), нормальных холангиоцитах и пролиферирующем билиарном эпителии с измененным фенотипом, расценивался как косвенный показатель активности репаративной регенерации. Полученные результаты свидетельствуют, что этот процесс был наиболее выраженным при ВГС.

Для изучения роли клеток CK19+ в морфогенезе фиброза и репарации проанализировали коррелятивные связи между показателями репарации, фиброгенеза и ангиогенеза. Была выявлена значимая прямая корреляция CK19 со значениями септальных ( $\alpha$ -SMAS:  $r=0,6899$ ,  $P=0,001$ ; CD34S:  $r=0,2878$ ,  $P=0,055$ ) и общих показателей ( $\alpha$ -SMAG:  $r=0,6257$ ,  $P<0,001$ ; CD34G:  $r=0,6428$ ,  $P<0,001$ ), а также обратная корреляция с лобулярными характеристиками ( $\alpha$ -SMAP:  $r=-0,9513$ ,  $P<0,001$ ; CD34P:  $r=-0,7003$ ,  $P<0,001$ ).

Согласно данным некоторых авторов, клетки CK19+ могут усиливать фиброгенез путем

выделения соответствующих цитокинов или за счет эпителиально-мезенхимальных транзиций. В настоящее время во многих лабораториях накоплены предварительные данные, свидетельствующие о роли эпителиально-мезенхимальных и мезенхимально-эпителиальных транзиций в прогрессировании хронических заболеваний печени [14, 17]. Дисбаланс между этими механизмами приводит к пополнению популяции фиброгенных клеток, способных синтезировать белки экстрацеллюлярного матрикса и соответственно к прогрессированию фиброза, а также к утрате эпителиальных элементов и специализированной функции органа. Доказано также, что холангиоциты и другие клетки с «билиарным фенотипом» можно расценивать как активных участников патологических процессов благодаря способности выделять важные хемокины: интерлейкин-6 и интерлейкин-8, фактор некроза опухолей, тромбоцитарный фактор роста (IL-6, TNF- $\beta$ , IL-8, MCP-1 PDGF-BB), профиброгенные факторы (CTGF, трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ ), в частности при холангиопатиях [10, 11]. Полученные результаты о наличии прямой корреляции между показателями септального фиброгенеза, ангиогенеза и количеством клеток CK19+ подтверждают важную роль клеток с «билиарным фенотипом» в прогрессировании стеатогепатита и особенно ВГС на этапе цирротической трансформации.

Таким образом, при ВГС на этапе цирротической трансформации наблюдается более высокая, чем при АСГ и НАСГ, экспрессия маркера CK19, с преимущественной локализацией по периферии соединительнотканых септ. Прямая корреляция значений CK19 с показателями септального фиброгенеза и ангиогенеза свидетельствует о роли клеток с «билиарным фенотипом» в прогрессировании фиброза в септальном компартменте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schuppan D., Afdhal N. H. // *Lancet*.— 2008.— Vol. 371, № 8.— P. 838—851.
2. Williams R. // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 44.— P. 521—526.
3. Туманский В. А., Шебеко Ю. А., Громенко Е. А., Фень С. В. // *Патология*. — 2012.— № 2.— С. 33—35.
4. Tomanovic N. R., Borivic I. V., Brasanac D. C., et al. // *J. Gastrointest. Liver Dis.*— 2009.— Vol. 18, № 2.— P. 163—167.

5. Chen J.-A., Shi M., Li J.-Q., Qian C.-N. // *Hepatol. Int.*— 2010.— № 4.— P. 537—547.
6. Coulon S., Heindryckx F., Geerts A., et al. // *Liver Int.*— 2011.— Vol. 31, № 2.— P. 146—162.
7. Wells R. G. // *Clin. Liver Dis.*— 2008.— Vol. 12, № 4.— P. 759—764.
8. Roskams T. A., Theise N. D., Balabaud C., et al. // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 39.— P. 1739—1745.
9. Zhang L., Theise N., Chua M., Reid L. M. // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 48, № 5.— P. 1598—1607.
10. Glaser S. S., Gaudio E., Miller T., et al. // *Expert Rev. Mol. Med.*— 2009.— Vol. 30.— P. 421—435.
11. Priester S., Wise C., Glaser S. S. // *World J. Gastroenterol. Pathophysiol.*— 2010.— Vol. 16, № 2.— P. 30—37.
12. Paternostro C., David E., Novo E., Parola M. // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16, № 21.— P. 281—288.
13. Chen Y., Li J.-G., Lang S., et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 12, № 9.— P. 1443—1446.
14. Syn W., Jung Y., Omenetti A., et al. // *Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 137, № 4.— P. 1478—1488.
15. Bedossa P., Poynard T. // *Hepatology.*— 1996.— Vol. 24.— P. 289—293.
16. Brunt E. M., Tiniakos D. G. // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16, Iss. 42.— P. 5286—5296.
17. Godoy P., Hengstler J. G., Ilkavets I., et al. // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49, № 6.— P. 2031—2043.

Поступила 12.02.14.

#### CYTOKERATIN 19 EXPRESSION UNDER CHRONIC STEATOHEPATITIS AND VIRAL HEPATITIS C

E. M. Gavrilyuk

**Objective.** Study of an indirect marker of the reparative regeneration (CK19) as well as determination of the marker correlation with the fibrogenesis and angiogenesis variables were the objectives of the research.

**Materials and methods.** Forty five autopsies were analyzed at the Lvov Regional Pathologicoanatomic Department base. The autopsies included cases of alcohol steatohepatitis, of not-alcohol steatohepatitis, and of viral hepatitis C at the stage of cirrhotic transformation. The researchers used immunohistochemical methods (markers CK19,  $\alpha$ -SMA, CD34) followed by the data obtained morphometric and statistical processing.

**Results.** A higher expression of marker CK19 localized mostly by the connective tissue septum periphery was observed in case of viral hepatitis C at the stage of cirrhotic transformation.

**Conclusion.** A direct correlation between the CK19 values and the septal fibrogenesis and angiogenesis characteristics evidenced that cells having biliary phenotype contributed into fibrosis progressing.

**Key words:** reparation, fibrosis, steatohepatitis, viral hepatitis C.

#### Адрес для корреспонденции:

Гаврилюк Елена Михайловна.  
Львовский национальный  
медицинский университет им. Д. Галицкого.  
79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; сл. тел. (0322) 76-93-71.

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Значение артросонографии для диагностики поражения плюснефаланговых суставов у пациентов с ревматоидным артритом / Р. А. Осипянц [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 3.— С. 255—260.— Библиогр.: 33 назв.

Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 4.— С. 416—427.— Библиогр.: 202 назв.

**Кабалык М. А.** Методы обнаружения кристаллов в суставах: status praesens. Часть 2 / М. А. Кабалык, А. Ю. Дубиков, Т. Ю. Петрикеева // Науч.-практ. ревматология.— 2012.— № 4.— С. 88—90.

**Каратеев Д. Е.** Ингибиторы киназ при ревматоидном артрите: реальность и перспективы / Д. Е. Каратеев // Мед. совет.— 2013.— № 12.— С. 90—96.— Библиогр.: 12 назв.

**Кевра М. К.** Диклопентил — очень удачная комбинация / М. К. Кевра // Новости отечественной фармации.— 2013.— № 3.— С. 13—15.

**Кожевников Е. В.** Артроскопическая криосиноэктомия при ревматических заболеваниях суставов / Е. В. Кожевников, В. А. Кожевников // Науч.-практ. ревматология.— 2012.— № 4.— С. 100—102.

**Кундер Е. В.** Псориатический артрит: классификация, активность, лабораторная и инструментальная диагностика / Е. В. Кундер // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та.— 2013.— Т. 12, № 2.— С. 31—42.— Библиогр.: 33 назв.

Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений в дифференциальной диагностике раннего полиартикулярного псориатического и ревматоидного артрита (данные исследования РЕМАРКА) / С. Ю. Логинова [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2014.— № 1.— С. 31—35.— Библиогр.: 4 назв.

Лабораторная диагностика ревматических заболеваний: Учеб.-метод. пособие / Е. В. Кундер [и др.]— Минск: БелМАПО, 2013.— 54 с. (Шифр 592757).

**Мистюкевич И. И.** Острая ревматическая лихорадка / И. И. Мистюкевич, Е. Е. Линкевич; М-во здравоохранения Республики Беларусь.— Гомель: ГомГМУ, 2013.— 48 с. (Шифр 589008).

**Михневич Э. А.** Лечение и противовоспалительная профилактика острого подагрического артрита: рекомендации американской коллегии ревматологов (2012) / Э. А. Михневич // Лечeb. дело.— 2013.— № 3.— С. 22—28.— Библиогр.: 14 назв.



В. С. УЛАЩИК

## ВЫБОР ТЕМЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Институт физиологии НАН Беларуси

*Статья посвящена проблеме выбора темы научно-исследовательской работы. Представлена классификация этапов выполнения научных исследований. Подчеркивается важность формулирования темы и даются советы, как это сделать. Приводятся сведения о том, какие при этом следует предпринять шаги.*

**Ключевые слова:** научно-исследовательская работа, классификация выполнения НИР, выбор темы научного исследования.

Чтобы идти к своей цели и не чувствовать себя отягощенным ненужным балластом, необходимо четко представлять себе, что нужно изучать и чего не нужно.

Г. Селье

Каждый, кто решил посвятить свою жизнь науке, должен четко представлять все сложности и трудности научного исследования, насыщенного творческими сомнениями, радостями открытий и напряженным трудом. На пути научного исследования молодого ученого поджидают всевозможные перепады, требующие большой настойчивости и упорства для их преодоления, а иногда и глубокие разочарования, несбывшиеся надежды и мечты. Успешному проведению научных исследований во многом способствуют правильная, хорошо продуманная организация научно-исследовательской работы, плановость, этапность и последовательность. О значении последней очень образно писал И. П. Павлов в «Письме к молодежи»: «...Последовательность, последовательность и последовательность. С самого начала своей работы приучите себя к строгой последовательности в накоплении знаний. Изучите азы науки, прежде чем пытаться взойти на ее вершины. Никогда не беритесь за последующее, не усвоив предыдущего...».

Среди основных этапов научно-исследовательской работы исключительно большая роль принадлежит первому из них — выбору темы научного исследования, о котором в основном

и пойдет разговор в настоящей статье. Еще К. Маркс подчеркивал: «Всякое начало трудно — эта истина справедлива для каждой науки».

### Этапы работы над научным исследованием

Известно немало попыток определить этапы научного исследования и установить наиболее оптимальную их последовательность при работе над той или иной избранной темой. Анализируя труды многих авторов и опираясь на свой собственный многолетний опыт исполнителя и руководителя научных исследований и диссертационных работ, считаю наиболее приемлемым и рациональным выделить следующие основные этапы проведения научно-исследовательской работы.

*Выбор темы научного исследования или определение проблемы.* Этот этап зиждется на определении степени изученности проблемы, избираемой в качестве объекта предстоящего исследования, оценке реальных возможностей ее решения и требует четкого уяснения цели и задач научно-исследовательской работы.

*Составление рабочего плана исследования,* в котором должны быть определены основные этапы научно-исследовательской работы и выбраны подлежащие освоению исследовательские методы.

*Сбор, группировка и предварительная обработка собственных материалов исследования.* Данный этап включает сбор и изучение литературы, проведение запланированных исследований (наблюдений) с использованием избранных методов, обработку полученных данных.

*Анализ и обобщение собранных данных.* К этому этапу, считающемуся наиболее ответственным в научном творчестве, обычно относят целенаправленную группировку и сопоставление данных, выявление зависимостей, критическую оценку, подведение итогов проделанной работы в виде логично вытекающих конкретных выводов из полученных материалов.

*Завершение и оформление исследования,* включающее обсуждение результатов научно-исследовательской работы, ознакомление с

ними научной общественности, литературное оформление труда, подготовку научных отчетов, статей, книги или диссертации, а также определение направлений продолжения исследований и возможных путей практического использования полученных данных.

Разумеется, перечисленные этапы научно-исследования не только тесно связаны между собой, но и дополняют, взаимопроникают друг в друга. Почти всегда в процессе работы над темой приходится вносить те или иные, нередко даже существенные, коррективы, проводить дополнительные исследования в связи с неопределенностью некоторых результатов или появлением новых идей в свете полученных данных.

Успешность и результативность любого научного исследования зависит не только от того, как оно будет построено, спланировано и методически обеспечено. Вне сомнения, решающая роль принадлежит личности исследователя и его отношению к избранной самостоятельно или предложенной ему теме научной работы. Основные требования к человеку, приступающему к научной разработке какой-либо темы, могут быть сведены к следующим: а) общая и особенно специальная подготовка исследователя должна максимально соответствовать содержанию темы научного исследования; б) исследователь должен иметь надлежащую теоретическую, методическую и методологическую подготовку; в) научный работник должен испытывать глубокий интерес к избранной теме. Академик Н. М. Дружинин в своих воспоминаниях писал: «Конечно живой интерес к намеченному явлению, также как и предварительная подготовка к его изучению всегда являются условиями успеха». Об этом следует помнить не только исследователю, особенно диссертанту, но и его научному руководителю (консультанту). Очень хорошо сформулировал требования к научному исследователю К. А. Тимирязев. От научного работника, желающего самостоятельно вести научные исследования, необходимо, по его убеждению, требовать: «1) умения выбрать и поставить вопрос; 2) умения пользоваться средствами исследования, которыми располагает наука; 3) умения разобраться в полученных результатах, то есть понимать, что дало исследование и дало ли оно что-нибудь». А вот что по этому же поводу пишет академик В. В. Парин: «...исследователю

нужны и безудержный полет фантазии, и холодная трезвость оценок, трудолюбие и честность, стойкость и юмор, широта взгляда и четкое, глубоко материалистическое понимание сути вещей».

Среди всех названных этапов научного исследования наиболее ответственным, по мнению многих известных ученых, считается определение темы научного исследования (темы диссертации), поэтому в настоящей статье оно будет разобрано подробно.

### Как выбрать тему научного исследования?

Тема — это требующая решения научная задача (задание), которая охватывает определенную область научного исследования. Темы могут быть теоретическими, практическими и смешанными. И сразу следует подчеркнуть, что выбор темы — важнейшая и ответственнейшая функция ученого любого ранга.

С выбора темы, как правило, начинается научное исследование и правильное определение ее во многом обуславливает успех всей научно-исследовательской работы. Хорошо известны случаи, когда содержание первого самостоятельного исследования способствовало формированию научных интересов исследователя на многие годы, а иногда и на всю жизнь. Например, многие представители школы В. А. Бандарина (В. Г. Колб, Е. В. Барковский, Е. П. Иванов, Т. С. Морозкина, В. С. Улащик и др.) направления собственных научных исследований выбрали еще в период работы в научном студенческом кружке и развивали их в последующем многие годы. Поэтому данный этап научного исследования имеет исключительно важное значение и требует к себе пристального внимания и самого серьезного отношения как самого исследователя, так и научного руководителя. По мнению многих ученых, выбрать тему нередко сложнее, чем провести само исследование.

Научные исследования, как известно, бывают заказными (например, гранты, научные договоры, социальный заказ и т. д.) и инициативными, что, естественно, будет влиять на процесс выбора темы. В первом случае выбирать тему не приходится, так как она задана организацией (фирмой), планирующей и финансирующей научно-исследовательскую работу. В таких случаях заказчик, как правило, определяет цель и задачи исследования, а также сроки его

выполнения. Поэтому при работе над заказной темой необходимо подобрать исполнителей, научная квалификация и методическая вооруженность которых позволит своевременно и качественно выполнить задание, а также уточнить задачи предстоящего исследования и методы, с помощью которых можно эти задачи адекватно решить в установленные сроки. При этом важно проследить, насколько ясно представляет свои задачи и объемы исследований каждый из участников научно-исследовательской работы.

Все обстоит гораздо сложнее с выбором темы, если научное исследование носит инициативный характер. В этом случае тему должен определить исполнитель самостоятельно или вместе с научным руководителем. Выбор между той или иной темой всегда будет оставаться самой важной и трудной задачей, стоящей как перед начинающим исследователем, так и перед сформировавшимся ученым на протяжении всего периода научной деятельности. Исследователь всегда на распутье и вынужден выбирать из множества дорог (тем, проблем), ведущих в неизвестное. При выборе темы важно соблюдать разумный баланс между значимостью предполагаемой исследовательской задачи и вероятностью того, что она будет решена; в противном случае произойдет глубокое и даже пожизненное разочарование, ибо успех в такой же степени ободряет, в какой неудача оказывает угнетающее действие. Большинство неудачников, «непонятых гениев» — люди, в свое время не осознавшие этого. Начинающему ученому весьма затруднительно выбрать тему, которая оказалась бы одновременно важной, интересной, выполнимой и была ему по плечу. И здесь, может быть, как ни на каком другом этапе научного исследования, важно проконсультироваться со своим учителем, научным руководителем или старшими коллегами.

На выбор научной темы огромное влияние оказывает место работы исследователя. Значительно проще это сделать, если исследователь работает в составе научного коллектива (кафедра вуза, лаборатория научно-исследовательского института и т. д.), систематически занимающегося разработкой какого-либо научного направления или крупной проблемы. Совершенно ясно, что в таких условиях новая тема обычно вытекает из результатов выполнения исследований, в ходе которых выявляются во-

просы, подлежащие дальнейшей научной разработке с использованием новых подходов и методов, или возникают новые идеи принципиально иных подходов к решению разрабатываемой проблемы. Новые идеи или оставшиеся недостаточно раскрытыми вопросы наиболее часто и составляют основу темы нового научного исследования, предлагаемой сотруднику, аспиранту или соискателю.

Если же в силу тех или иных обстоятельств молодому исследователю приходится выбирать совершенно иную самостоятельную тему, то этот этап научного исследования приобретает значительно большую сложность и ответственность. В таких случаях прежде всего необходимо учитывать интересы страны, гражданином которой является соискатель. Каждый исследователь должен знать, какие научные направления и проблемы волнуют государство. В Республике Беларусь после длительного обсуждения научной общественностью утверждаются Указом Президента и Постановлением Совета Министров приоритетные направления научно-технической деятельности и научных исследований. В настоящее время в республике действуют Указ Президента Республики Беларусь № 378 от 22.07.2010 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011—2015 годы» и Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 585 от 19.04.2011 «Об утверждении перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011—2015 годы». К примеру, Постановлением Совета Министров по разделу 4 «Лечебные, диагностические, профилактические и молекулярно-биологические технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения» приоритетными направлениями фундаментальных и прикладных научных исследований на 2011—2015 гг. утверждены следующие:

4.1. самоорганизация живых систем, закономерности течения патологических процессов, коррекция жизненно важных функций;

4.2. новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний;

4.3. новые репродуктивные технологии, здоровье беременной женщины и плода, матери и ребенка;

4.4. новые перспективные лекарственные средства, включая иммунобиологические, клеточные и молекулярно-биологические технологии, технологии культивирования и трансплантации клеток и тканей;

4.5. новые устройства для диагностики и лечения заболеваний человека, включая разработанные с использованием молекулярно-генетических технологий и применением физических факторов.

Разумеется, приведенные официальные документы и утвержденные в них приоритетные направления научной деятельности должны служить основным ориентиром в выборе темы каждого научного исследования, хотя они и носят достаточно общий характер.

Выбор конкретной темы представляет собой творческую работу, обогащающую научного работника и приближающую его к генерации собственных идей, а поэтому дать какие-то окончательные и конкретные рекомендации по этому вопросу весьма затруднительно и вряд ли целесообразно. Как справедливо отмечал академик Н. Н. Дубинин: «...чтобы идти по дороге открытий в природе, надо обладать не только уважением к прошлому, но и идейной свободой для продвижения по дороге науки». И все же некоторые общие подходы к выбору темы, исходя из собственного опыта и мнений других авторов, можно сформулировать.

1. Тема научных исследований может быть заимствована из хороших критических обзоров достижений в определенной отрасли науки, из рекомендованных списков тем, предлагаемых для научной разработки отдельными авторитетными учеными или научными учреждениями, проблемными комиссиями министерств, итовыми научными сессиями Академии наук. Несомненно, полезен просмотр каталогов защищенных диссертаций. В хороших монографиях заключительная часть научного труда посвящается, как правило, нерешенным вопросам по изучаемой автором проблеме, прочтение его может послужить отправной точкой в выборе конкретной темы научного исследования. Кроме того, в резолюциях многих научных конференций констатируется, какие вопросы по обсуждавшейся проблеме рекомендуется изучать в ближайшие годы. Знакомство с названными источниками, вне сомнения, поможет сориентироваться в выборе актуальной темы для научных исследований.

2. Критический анализ ранее выполненных в интересующей области научных работ, позволяющий выявить вопросы, на которые авторы этих исследований не дали убедительных и обоснованных ответов, также может послужить толчком к выбору темы научных исследований. Многие авторы при обсуждении результатов проведенных исследований сами формулируют направления, по которым следует их продолжать и даже подсказывают, как проводить эти дальнейшие исследования.

3. Тема научных исследований вначале может быть повторением ранее выполненного исследования на новом методическом уровне, с применением новых технических средств или на новом материале, что позволит установить новые связи, закономерности или объяснить механизмы тех или иных явлений. Например, проверка аксиом геометра Эвклида Н. И. Лобачевским привела его к открытию неевклидовой геометрии — нового учения в математике.

4. Тему научного исследования может определить интуитивное предугадывание еще не обсужденных связей, явлений или механизмов, требующее экспериментального или клинического подтверждения.

5. Тема может быть выбрана по принципу аналогий, когда использованные подходы, методы и тесты в другой области знаний или при другой патологии заимствуются для решения заинтересовавшей проблемы. Например, при изучении механизма действия высокочастотного ультразвука установлена важная роль изменений оксидантно-антиоксидантного равновесия; по аналогии для выяснения механизмов действия низкочастотного ультразвука можно выбрать изучение этой же системы, выяснить особенности изменения ее состояния от частоты физического фактора.

6. В качестве научной темы можно использовать углубленное изучение случайно наблюдавшихся явлений или связей между ними, сущность которых остается неясной. Например, на долгие годы темой научных исследований мы избрали состояние биологически активных веществ в тканях при действии физических факторов, после того как случайно обнаружили влияние гальванического тока на переход ряда ионов из связанного состояния в свободное (активное). Дальнейшие исследования с использованием различных по природе физических факторов и определением разных физиологически активных веществ

доказали, что образование свободных форм веществ является универсальным механизмом и одной из причин стимулирующего действия физических факторов на организм.

Вне сомнения, возможны и другие подходы к выбору инициативной темы научного исследования, о которых может рассказать любой успешно работающий ученый, имеющий своих учеников и научных последователей.

Вне зависимости от способа выбора темы чрезвычайно важно, чтобы она была перспективной для последующей работы исследователя и, конечно, отвечала общим требованиям, предъявляемым к научному исследованию как таковому. Основными критериями перспективности темы научного исследования в медицине принято считать: а) ее актуальность, то есть теоретическую и практическую значимость в избранной области медицины и здравоохранения; б) новизну получаемых фактических данных, метода или направления исследования; в) непосредственную связь с насущными потребностями врачебной практики и деятельностью органов здравоохранения; г) направленность на решение определенной научной задачи в данной области медицинской науки; д) реальность выполнения поставленных научных задач в имеющихся конкретных условиях. Если речь идет о выборе темы диссертации, то она должна соответствовать основным критериям (примерно таким же), установленным ВАК.

Важным условием планируемой работы должна быть координация ее с исследованиями и разработками, относящимися к исследуемой проблеме, которые были выполнены ранее или ведутся в данное время другими исследователями и в других научных учреждениях. Для этого необходимо максимально использовать доступные ресурсы современных систем научно-технической информации, включая компьютерные базы данных.

Не менее важно, как подчеркивал Г. Селье, при выборе темы исследования прийти к определенному балансу между любознательностью исследователя и возможностью практического приложения ожидаемых результатов.

Хотелось бы отметить, что формулировка выбранной темы должна быть четкой, ясной и выражать сущность проблемы исследования.

Как уже отмечалось, в процессе выбора и формулирования темы научного исследования важно определить следующее:

- степень изученности выбираемой темы;
- выбор возможных методов исследования;
- основную цель и задачи предполагаемого исследования.

В связи с принципиальной важностью вышеперечисленных вопросов рассмотрим их детальнее.

*Определение степени изученности темы* намечаемого исследования имеет своей целью дать хотя бы общее представление о сущности вопроса, о тех направлениях, по которым велись исследования ранее, а также о методах и тестах, применявшихся другими авторами при работе над избираемой или схожей темой. И хотя это знакомство с проблемой носит предварительный характер, оно, во-первых, позволит избежать разработки вопросов, в достаточной степени уже изученных в предшествующих исследованиях, а во-вторых, даст возможность сформулировать основные задачи предстоящего исследования и методы, использование которых будет содействовать адекватному решению стоящих перед исследователем задач.

Источником такого предварительного знакомства могут служить: изданные за последние годы монографии и книги, так или иначе затрагивающие избранную тему исследования; обзоры литературы по интересующим исследователя вопросам, публикуемые в периодической отечественной и зарубежной печати; оперативная информация на специальных сайтах в Интернете; зарубежные базы данных; информационные издания по интересующей проблеме и др.

О том, как организовать поиск нужной литературы и какие для этого существуют базы данных, содержащие медицинскую информацию, можно почитать в книге В. В. Власова «Введение в доказательную медицину». В ней, кстати, освещаются и другие вопросы об использовании биомедицинской литературы для усовершенствования исследований.

*Выбор возможных методов исследования* также имеет большое значение для окончательного определения темы научного исследования и направлений его разработки. Нередко хорошие замыслы разбиваются из-за невозможности использовать в работе те или иные методы исследования. Избираемые исследователем методы, разумеется, должны быть адекватными поставленным задачам и обеспечить наиболее эффективное достижение цели исследова-

дования, получение достоверных и воспроизводимых данных об объекте исследования и, возможно, более глубокое раскрытие сущности изучаемого явления или процесса. Недостаточное внимание к выбору методов может не только серьезно нарушить или затруднить выполнение исследования, но и даже привести к неправильным или ложным выводам. Подбирая те или иные методы, следует обязательно убедиться в том, что они соответствуют уровню развития науки и адекватны задачам, которые предполагается решить в предпринимаемом исследовании. Иногда приходится прибегать к использованию нескольких различных методов, которые дополняют друг друга, повышают достоверность исследований и обеспечивают взаимную проверку получаемых исследователем данных.

Представление о методах исследования, которые могут быть использованы в работе над выбранной темой научного исследования, можно получить при чтении основных литературных источников, когда определяется степень изученности интересующей исследователя проблемы. Полезно при этом также ознакомиться со справочниками и руководствами по лабораторным и другим методам исследования, в которых даются оценка (чувствительность, специфичность и др.) и возможности описываемых в них методов.

Выбор методов предстоящего научного исследования зависит и от реальных возможностей его освоения и применения в конкретных условиях. В учреждении, где планируется проведение исследований, может отсутствовать необходимая материально-техническая база для того или иного метода. В таком случае необходимо помнить следующее. Не совсем правильно сразу ориентироваться на использование традиционных или более простых, но менее информативных методов исследования. Более целесообразно в таких ситуациях, когда для решения поставленных задач требуется применение отсутствующей в данном учреждении аппаратуры, исследователю и его научному руководителю предпринять все зависящие от них меры по изысканию возможностей для реализации интересующего метода. Одним из широко используемых в настоящее время путей решения данного вопроса является установление научных контактов с другими учреждениями,

научными центрами или центрами коллективного пользования, располагающими такой аппаратурой или условиями для выполнения планируемых исследований.

Начинающим исследователям полезно помнить совет Г. Селье: «...Необходимо искать методы, соответствующие проблеме исследования, а не проблему, соответствующую доступным техническим средствам».

*Формулирование цели и задач* предстоящего исследования, пожалуй, завершает работу над выбором научной темы. Это можно сделать после того, как исследователю уже известна степень изученности интересующей его темы и предварительно определены методы, которые могут применяться при выполнении научно-исследовательской работы. Используя эти сведения, исследователь может более обоснованно и точно сформулировать стоящую перед ним цель и конкретизировать задачи для ее достижения. Эту работу некоторые авторы называют «определением рабочей гипотезы», которой можно будет руководствоваться на последующих этапах проведения научно-исследовательской работы.

Если говорить в общем, то цель научного исследования — всестороннее, достоверное изучение объекта, процесса или явления, их структуры, связей и отношений на основе принятых в науке принципов и методов познания, а также получение и внедрение в практику полезных для человека результатов. Цель исследования должна отличаться как научной новизной, так и практической значимостью.

При постановке цели полезно задать самому себе некоторые важные вопросы, которые помогут определить важность и необходимость задуманного научного исследования, лучше сформулировать его задачи. Вопросы эти должны выглядеть примерно следующим образом.

1. Что Вы хотите узнать или получить в ходе исследования?
2. Почему Вы хотите заниматься именно данной темой, а не другой?
3. В чем важность проведения данного исследования для науки и практики?
4. Чем данное исследование будет принципиально отличаться от выполненных ранее другими авторами?

Как полагают С. В. Грачев и соавт., ответы на вышеперечисленные или похожие вопросы



должны помочь исследователю сделать не только правильный выбор темы исследования, но и хорошо спланировать ее выполнение. К этим ответам, как и ко всем вопросам, которые необходимо решить при определении темы научного исследования, нужно подойти со всей серьезностью и ответственностью. Известный математик академик Н. С. Бахвалов по этому поводу писал: «Правильное формулирование задачи — это проблема не менее сложная, чем само решение задачи и не нужно надеяться, что кто-то другой целиком сделает это за вас».

Таким образом, из изложенного со всей очевидностью следует, что выбор темы научных исследований — сложная, многоплановая и ответственная задача. Для ее успешного решения необходимо не только быть хорошо образованным и высокоэрудированным специалистом, но и тщательно изучить и проанализировать соответствующую литературу, вникнуть в суть современных методов исследования, а также в полной мере использовать советы научного руководителя и коллег — более опытных научных работников. Нельзя не согласиться с мнением У. Варда: «Четыре шага к любому великому достижению: четкое планирование, тщательная подготовка, позитивный настрой и работа с усердием». Хочется надеяться, что изложенные в статье мысли и советы помогут начинающим молодым ученым определить свой путь в науке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Власов В. В. Введение в доказательную медицину.— М., 2001.
2. Георгиевский А. С. Методология и методика научно-исследовательской работы в медицине.— Л., 1981.
3. Грачев С. В., Городнова Е. А., Олферьев А. М. Научные исследования в биомедицине.— М., 2005.
4. Грушко И. М., Сиденко В. М. Основы научных исследований.— Харьков, 1983.
5. Иванов К. П. О фундаментальных и прикладных исследованиях в биологических науках.— Л., 1986.
6. Коломоец Ф. Г. Основы методологии научных исследований.— Минск, 2004.
7. Крутов В. И., Грушко И. М., Попов В. В. Основы научных исследований.— М., 1989.
8. Максименков А. Н. Лекции по методике научно-исследовательской и научно-литературной работы.— Л., 1972.
9. Селье Г. От мечты к открытию.— М., 1987.
10. Терновой К. С., Розенфельд Л. Г., Терновой Н. К., Колотилов Н. Н. Принципы поиска решений медицинских проблем.— Киев, 1990.
11. Cannon W. The way of an investigator.— N. Y., 1945.

Поступила 11.03.14.

### CHOOSING TOPIC FOR SCIENTIFIC RESEARCH

V. S. Ulashchik

*The publication is dedicated to choosing the topic for a scientific research. A classification of the scientific study phases is presented. The topic formulation importance is stressed and relevant advice is given. Data on the steps necessary is supplied.*

**Key words:** scientific research, classification of scientific research performance, choosing topic for scientific research.

#### Адрес для корреспонденции:

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

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита / А. А. Новиков [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 2.— С. 111—116.— Библиогр.: 46 назв.

**Молочков В. А.** Псориаз, псориазический артрит: клиника, диагностика, лечение: Учеб. пособие / В. А. Молочков, Т. В. Коротаева, Е. С. Якубовская; М-во здравоохранения Моск. обл., Моск. обл. науч.-исслед. клинич. ин-т им. М. Ф. Владимирского.— М., 2013.— 24 с. (Шифр 589781).

Морфологические критерии дифференциальной диагностики синовиов колленного сустава ревматоидного генеза у детей и подростков / М. А. Герасименко [и др.] // Мед. журнал.— 2013.— № 1.— С. 63—67.— Библиогр.: 10 назв.

**Насонов Е. Л.** Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова // Науч.-практ. ревматология.— 2014.— № 1.— С. 8—26.— Библиогр.: 134 назв.

Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 2.— С. 163—169.— Библиогр.: 33 назв.



В. А. КОНДУРЦЕВ

## ИСКУССТВО КЛИНИЧЕСКОГО ОБХОДА. ПАЛАТНЫЙ ЭТАП

НИИ гематологии, трансфузиологии  
и интенсивной терапии Самарского  
государственного медицинского университета

Даже с близким, с кем когда-то  
Вместе соли съев пуды,  
Породнились вы, как с братом,  
Не спешите быть на «ты»!  
Переход опасен крайне!  
Не случится ли беды  
При внезапной смене граней,  
Что стоят меж «вы» и «ты»?

*Е. Вербин*

Licere sapere, sine individua  
(Можно быть мудрым  
и без заносчивости и чванства)

Различают общий, выборочный, «сидячий» обход и «обход без обхода».

Общий обход предусматривает осмотр всех больных, находящихся в то или иное время в отделении, он совершается от кровати к кровати. Такой обход дает возможность осмотреть всех больных не только одной палаты, но и всего отделения. Он не наносит психическую травму больным, которых не осмотрит профессор (доцент, ассистент, заведующий отделением).

При выборочном обходе осматриваются лишь больные тяжелые, неясные, вновь поступившие в отделение. Он проводится по просьбам лечащих врачей, студентов, родственников. При этом, даже если осматриваются только тяжелые больные, не только у руководителя обхода, но и у лечащего врача и у больных, находящихся в этой же палате, остается чувство неудовлетворенности. Последние порой недовольны, что их «обошли вниманием» по какой-то причине... В таких случаях дело палатного врача, студента — проявить о больных заботу и объяснить им, что они будут в ближайшее время осмотрены профессором (доцентом, ассистентом).

В ходе таких «выборочных» обходов я всегда стараюсь найти несколько минут, чтобы хотя бы побеседовать с больными, находящимися

в этой же палате, и сообщить им, когда будет проведен и их осмотр.

Выборочные обходы являются основой для тематических клинических разборов больных со студентами, врачами факультета повышения квалификации. При таком варианте обхода осматриваются больные с одной нозологической формой, но с различными стадиями, степенью тяжести и фазами процесса.

До настоящего времени в работе заведующих отделениями, преподавателей-клиницистов терапевтического профиля используются и так называемые сидячие обходы. Осмотр больных проводится совместно с группой врачей или студентов в отдельном кабинете. Такой «обход» исключает осмотр тяжелых больных, ослабленных людей старческого возраста и долгожителей, больных после сложных диагностических и лечебных процедур. В этом отношении «сидячий» обход представляет собой не самый лучший вариант из указанных выше. Однако здесь доклад лечащего врача или студента о больном может быть более полным и откровенным, чем при сообщении сведений о больном непосредственно в палате. Кроме того, именно такой вариант осмотра необходим для решения сложных диагностических и лечебных вопросов, откровенного разговора с больным. Именно «сидячий» обход превращается в консультацию профессора (доцента, ассистента, заведующего отделением). При этом последний должен обследовать больного «своеглазно и своеручно», как говорил академик И. П. Павлов. Много раз в своей педагогической и врачебной жизни я ловил себя на мысли, что очень доверяю лечащему врачу, полагаюсь на те изменения органов, которые он ранее выявил и о которых сообщал мне в ходе своего доклада о больном... и не проверял эти сведения сам.

Я уже упоминал, что на одном из обходов впервые обратил внимание лечащего врача с 42-летним стажем и курировавшего этого больного студента на наличие довольно грубого систолического шума в области сонной артерии у молодого человека, который находился в клинике в течение 3 недель по поводу обострения хронического пиелонефрита. В дальнейшем при углубленном обследовании у него была обна-

ружена чрезвычайно редкая аномалия разветвления сонных артерий...

А вот 3 сентября 2007 г. меня попросили осмотреть больного 23 лет, который находился в клинике по поводу синдрома гематурии. Из анамнеза известно, что с 15 лет у него в моче обнаруживали большое количество эритроцитов. Пациент проходил обследование в нефрологическом и урологическом отделении. Выставляли диагноз хронического гломерулонефрита гематурического варианта. Геморрагический синдром на коже отсутствовал. Однако в одной из частных лабораторий в 2007 г. был исследован уровень факторов гемостаза. В плазме обнаружено снижение фактора XII Хагемана до 29% (в норме — более 70%). И больной направлен в гематологическое отделение клиники СамГМУ. Повторное исследование этого фактора показало, что его уровень составляет 93%.

Больного неоднократно осматривали опытные врачи клиники, но причина гематурии оставалась неизвестной, ставился под сомнение и диагноз гломерулонефрита, поскольку отсутствовали известные и характерные для этого заболевания симптомы. Больному предлагали сделать биопсию почки, от которой он отказался. Он не производил впечатления ни «гемостазиологического», ни «нефрологического»... Я решил осмотреть его внимательно в палате «по системам органов», прощупывал почки при горизонтальном и вертикальном положении тела... Отклонений не выявил, а вот при аускультации области шеи у места прикрепления ключицы к груди справа обнаружил грубый систолический шум... Что это даст для расшифровки причины гематурии, сказать трудно. Однако сам факт выявления патологии сосудистой системы (ее артериального отдела) заставил нас продолжить обследование этого больного...

А что касается впечатления, которое произвело обнаружение указанного аускультативного феномена на лечащего врача, других врачей отделения и студентов, которые присутствовали при этом и наблюдали за моими приемами непосредственного обследования больного, рассуждениями в отношении диагноза... я уверен, что они на всю оставшуюся жизнь запомнят, как я это выполнял. Честно говоря, в тот момент я старался «сделать видимыми для них» не только все свои диагностические прие-

мы, но и догадки и размышления, логику продвижения к диагнозу.

В многочисленных работах, посвященных методологии диагноза, говорится о необходимости и целесообразности изучения логики. Изучив сотни диагностических ошибок, сотрудники нашего коллектива убедились, что в ходе диагностического процесса практические врачи нарушают даже самые элементарные правила логики. Например, они неправильно применяют методы аналогии, индукции, дедукции. Это является следствием не только недостаточной философской подготовки еще в студенческие годы, но и отсутствия специально созданных тренирующих логическое мышление клинических задач для врачей на курсах усовершенствования и повышения квалификации. В нашей клинике в бытность субординатуры в историях болезней был введен раздел «диагностических рассуждений», «этапный эпикриз». Это позволяло заставить студентов и врачей держать под контролем результаты все увеличивающегося числа обследований, проводить их синтез и описывать ход врачебной мысли, представлять доказательства и обоснование диагноза, то есть дисциплинировать мышление врачей. Кроме того, такой раздел в истории болезни позволял установить более гибкую преемственность между врачами, узкими специалистами многопрофильной больницы, которые приходят к больному, чтобы помочь установить диагноз, также исключить дублирование исследований, соблюсти «принцип соразмерности в диагностике и течении», разработке которого отдал много сил наш учитель профессор В. А. Германов.

Что касается «откровенного разговора с больным» при таком варианте обхода... Мне хочется привести здесь рассказ врача-очевидца такого обхода Г. А. Захарьина. Как известно, Г. А. Захарьин был преуспевающим частнопрактикующим врачом. Каждого больного у него предварительно осматривал ассистент, и профессор заранее имел все необходимые сведения о больных. Однажды к нему на прием «толстый и здоровый купец и не менее дородная его супруга» привели «тощего и бледного купчика». Очевидец рассуждал так: «Что может быть у молодого человека? Наверное, тяжелая чахотка. Вот мама и папа и привели его к Захарьину, да поздно. Все равно умрет».

Прошли годы. Доктор-очевидец того приема давно забыл и купцов, и свой приход к знаме-

нитому терапевту. Пришлось ему как-то ехать на поезде. В купе с ним оказался только один пассажир. Это был толстый, здоровый, краснощекий человек средних лет. Он внимательно посмотрел на попутчика и сказал: «А я ведь тебя знаю!» — «Откуда?» — «Ты был на приеме у Захарьина. Помнишь, у него были купец, купчиха и их худенький сын? Так вот это был я!» — «Да как же так, ведь у тебя была тяжелая чахотка!» — «Так и другие думали, а на самом деле было вот что...». И он рассказал следующее: «С какого-то времени стал я задумываться, и все мне казалось неинтересным и сомнительным. Даже есть было неинтересно, все казалось безвкусным. Начал я худеть. Тут родители и заволновались. Водили ко многим докторам, но те не могли ничего понять и объяснить. Пошли на поклонение в Троицкую лавру. Подпели к мощам, а я стою и думаю: «А может, там вовсе не останки святого, а собачьи кости». Тут родители совсем расстроились и решили идти к Захарьину. Пришли, в большой комнате за широким столом сидит в кресле маленький старичок. Уселись мы, я между отцом и матерью. Сидим. Захарьин молчит, смотрит строго. А потом говорит: «Так это правда? Правда, что ты стоишь у раки святого, а думаешь, что там собака?». Я кое-как отвечаю: «Правда». Тут Захарьин вскакивает, хватает большую суковатую палку и ко мне. Взял меня за шиворот, бросил на пол, палку поднял и кричит: «Убью!». Папа с мамой на колени: «Не убивай!». Захарьин палку опустил и говорит: «Не стоишь ты того, но уже ради родителей твоих, которые тебя выкормили и выпоили, помилую, но если только услышу, что ты за старое взялся, то уже не пощажу». Вот и все. Ушли мы от Захарьина, и стал я совсем здоровым, женился и вот сам видишь. Так-то».

Только на «сидячем обходе» можно проводить лечение таким образом, и «откровенно говорить с больным!»

«Обход без обхода» в классическом виде предложен и практиковался в московской гематологической клинике, которой многие годы руководили профессора И. А. Кассирский и А. И. Воробьев. Вместо парадного многолюдного шествия во главе с профессором по палатам наиболее сложных больных ведущие гематологи нашей страны обсуждали их в аудитории в присутствии сотрудников клиники и слушателей Института усовершенствования вра-

чей. Мне посчастливилось быть на таких «обходах без обхода», которые проводил академик Андрей Иванович Воробьев. И я должен сказать, что клинический разбор таких больных проводился великолепно. Польза их для диагностики и выработки тактики лечения больных несомненно была велика. Однако психологическая нагрузка для пациентов, когда их приводили на такие «обходы», по моим наблюдениям, была очень большая. Правда, аудитория была специально оборудована всей необходимой аппаратурой, позволяющей представить результаты всех дополнительных исследований, которые проводились этим больным.

В терапевтическом отделении клиники медицинского университета, в котором располагаются 120 больных, «большие» обходы профессора (доцента, ассистента), в котором участвовали бы все врачи отделения и студенты, проводить вряд ли целесообразно. Как уже говорилось ранее, в пользу такой формы обхода приводится обычно лишь единственный, кажется, аргумент: в таком случае врачи, студенты получают возможность познакомиться с больными других палат.

На самом деле даже такой аргумент представляется спорным при ближайшем рассмотрении. Не зря такие обходы врачи, студенты, да и больные называют «облетами». Действительно, в ходе такого клинического обхода подряд осматриваются 20—30 больных. Вследствие этого не удастся обеспечить глубокий анализ болезни у каждого больного, анализ качества оформления медицинской документации. Врач, студенты, присутствующие на нем, просто психологически не могут сосредоточиться. Как правило, они всегда ждут его скорейшего окончания, чтобы заняться «своими» больными, выпиской, описанием новых больных и т. д. Есть еще некоторые недостатки такого обхода, но я остановлюсь на них несколько позже.

Клинический обход, проводимый с лечащим врачом студентом по заранее составленному графику, в дидактическом плане является более эффективным и в достижении всех описанных ранее целей.

В клинике госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета уже более 20 лет не проводятся «большие», «парадные» обходы. В ежедневном осмотре больных обычно участвуют 1—2 студента (кураторы этой палаты), лечащий врач и заведующий

щий клиникой. Медицинская сестра, заведующий отделением привлекаются к обходу в той или иной палате по мере необходимости. Результаты клинических, лабораторных, инструментальных исследований, доверительных бесед больного с лечащим врачом и студентами сообщаются руководителю клиники чаще всего вне стен палаты. Во время обхода в палате идет строго регламентированный, тонко регулируемый обмен правдивой, но только положительной информацией, а также косвенная психотерапия с соблюдением такта и чувства меры. В этом отношении особое воздействие на больных оказывает прием обмена мнением между профессором (доцентом) и студентами. Когда руководитель обхода обращается к студенту, на больных это действует просто неотразимо. Отсюда небольшая хитрость: когда хочешь убедить в чем-то больного, убеди сначала студентов. Однако использование такого приема — оружие обоюдоострое. Можно заблудиться и перепутать правду с «ложью во спасение», с «лечебной ложью».

Истина, несущая жизненную, профессионально необходимую информацию для врача, студента, может стать смертельно опасной для больного. Этот закон «параллельного воспитания» можно с успехом использовать во время клинического обхода.

Имеется много опубликованных данных, призывающих при обходе соблюдать «словесную асептику». По нашему мнению, «словесная асептика» не означает молчания. Напротив, чем выше уровень профессионального мастерства руководителя обхода, тем вдумчивее его советы, целеустремленнее его рекомендации, тем меньше и он, и участники клинического обхода склонны в палате проводить беседы на профессиональные медицинские темы, тем меньше он прибегает к «словесной асептике».

Отмечу еще некоторые правила, которые необходимо соблюдать руководителю обхода и его участникам. В палатах терапевтического профиля руководителю обхода желательно сесть на стул у постели больного. Правила пропедевтики требуют, чтобы при этом стул находился с правой стороны больного. Однако на практике этого добиться не всегда возможно. Если условия пребывания больных в палате не позволяют руководителю обхода сесть справа от больного, то надо показать участникам обхода, что можно четко и правильно, эффектив-

но обследовать больного любой рукой (пальпация, перкуссия) и получать качественные результаты.

Как представлять больных в палате руководителю обхода? Существует несколько вариантов. При первом лечащий врач, студент называют фамилию, имя, отчество, возраст, профессию и дату поступления больного в клинику. Это нужно руководителю обхода для последующего уважительного обращения к больному и ориентации в продолжительности пребывания его в отделении. Профессор (доцент, заведующий отделением) может вспомнить, назывался ли этот больной на утренних конференциях в числе тяжелых, «неясных» при поступлении в клинику или уже в период пребывания в стационаре. Далее следует лаконичный доклад о жалобах на настоящее время, истории данного заболевания с тщательным подробным анамнезом (по поводу чего он поступил в отделение, динамика симптомов и синдромов в ответ на назначенное врачом лечение). Из доклада руководителю обхода должно стать ясно, какие вопросы не решены и требуют вмешательства профессора (доцента, ассистента, заведующего отделением): это может быть уточнение результатов наружного исследования (размеры печени и ее консистенция, уточнение мелодии сердца, шумов в той или иной области сосудистой системы, изменения почек, желудка и т. д.).

Руководитель обхода, беседуя с больным и одновременно проводя его физическое обследование, должен помочь врачу решить указанные задачи. В некоторых случаях ему бывает необходимо рассеять беспокойство больных по отношению к тем или иным явлениям, связанным с течением болезни, отсутствием эффекта от назначенного лечения, в понятных для больного выражениях объяснить, с чем это связано.

Правда, не всегда надо «одновременно беседовать и обследовать», о чем я скажу далее.

При указанном варианте представления больного руководителю обхода имеется одна неприятная ситуация, которую он и должен каким-то образом смягчить или предупредить. Дело в том, что некоторые ординаторы и студенты в ходе доклада о больном в палате громко, пространно и подробно излагают сведения о болезни и жизни. Они бойко перечисляют, сколько у больной было абортов, выкидышей,

какими заболеваниями половой системы она страдает, хотя порой эти сведения и не нужны. С огорчением вспоминаю обход, когда один из клинических ординаторов, желавших блеснуть перед профессором своими знаниями о больных, доложил, наряду с другими сведениями, следующее: «Муж бросил больную 5 лет тому назад, один сын в настоящее время находится в тюрьме, другой служит в Афганистане, дочь недавно бросила учиться в экономической академии». Все участники обхода увидели, как изменилось лицо этой бедной женщины, как стали влажными ее глаза, уголки рта задрожали... Пришлось прервать доклад бойкого врача, приступить непосредственно к осмотру и обследованию этой больной, а потом уделить некоторое время беседе на менее болезненные для нее темы.

В другой палате мне пришлось достаточно времени уделить больной 26 лет, поступившей в клинику по поводу хронической выраженной (содержание эритроцитов в крови у нее было менее 1 млн в 1 мм<sup>3</sup>, гемоглобина 58 г/л) постгеморрагической анемии вследствие менометроррагий, фибромиомы матки. Частые обильные кровотечения привели эту больную уже к гипорегенераторной анемии. Мы, гематологи, с большим трудом справляемся с таким вариантом анемического синдрома. В перспективе, если не прекратить кровотечения, возможен переход и в гипопластическое состояние системы крови с многочисленными повреждениями сердца, печени, почек, нервной и иммунокомпетентной систем. Гинекологи уже предлагали ей операцию. Но как на это согласиться молодой женщине, которая не имеет детей, а муж настойчиво их требует («вынь да положь»). Пришлось применить весь набор человеческих и сугубо гематологических аргументов, чтобы убедить ее пойти на хирургическое вмешательство.

Другим вариантом представления больного руководителю обхода может быть такой, когда врач или студент называет вслух фамилию, имя, отчество больного, а далее — передает (подает) историю болезни профессору (доценту, ассистенту, заведующему отделением). Последний просматривает этот медицинский документ (и это делается несмотря на то, что ее анализ мог быть проведен до палатной части обхода в ординаторской или отдельном кабинете), результаты дополнительных обследований и одновре-

менно сам проводит опрос больного, а затем обследование (содержание и объем последнего определяет совершающий обход). Он же регулирует и повторное обследование той или иной системы больного участниками обхода.

Сейчас редко можно увидеть на обходах специально приготовленные к обходу «температурные листы» крупного размера, на которых нанесены все данные о больном к моменту осмотра. Такие «красочные планшеты», конечно, удобны для руководителя, позволяют ему сразу увидеть все, что происходит с больным. Однако анализ только таких «листов» не позволяет ему оценить качество истории болезни — этого важного медицинского и юридического документа. А такой анализ составляет одну из важнейших задач руководителя клинического обхода.

На обходе необходимо давать возможность врачам, студентам применять методы диагностики, которые реже всего (как показывает опыт) используют терапевты, но дают врачу много нужной информации. Речь идет о пальпации и аускультации зон крупных артериальных сосудов, пальпации различных органов брюшной полости при горизонтальном и вертикальном положении тела (пальпация селезенки, периферических лимфатических узлов и др.). Практически такое обследование другими участниками обхода не мешает его проведению, не нарушает ритм и темп работы, а больные реагируют на такое обследование спокойно.

Любой клинический обход должен совершаться в известном темпе. Нельзя затягивать его, особенно палатную часть до бесконечности, нельзя положительно оценить качество обхода, если он проводится часами. Ведь правильно говорят: «Чтобы увидеть, надо знать, а когда знаешь, что можно и надо увидеть, то не обязательно ставить знак равенства между длительностью и качеством обследования».

По опыту многих терапевтов-клиницистов, средний темп обхода профессора составляет 8—12 больных в час. При этом время беседы и осмотра конкретных больных, конечно, бывает различным. Однако не рекомендуется по долгу задерживаться у одного и мельком взглянуть на другого больного. Продолжительность осмотра каждого больного определяются не только характером болезни, тяжестью состояния больного, его психологическим статусом, но и характером вопросов, которые ставит леча-

щий врач, студент перед руководителем обхода. К тому же некоторые больные осматриваются повторно, другие сложны для диагностики и требуется время для обсуждения тактики их дальнейшего обследования и лечения, третьи представляют интерес с дидактической точки зрения. И надо дать молодым врачам некоторое время для их непосредственного обследования.

На темп и продолжительность обхода влияет и число его участников, их подготовка, индивидуальные качества руководителя обхода. Для педагога высшей школы недопустима спешка в разговоре и обследовании больных. Руководитель обхода должен обладать определенной нозологической и личностной памятью, то есть быстро и надолго запоминать самое главное у осматриваемых больных. По тому, как индивидуализируется лечение больных, страдающих одной и той же нозологической формой, участники обхода убеждаются в компетентности педагога-клинициста и необходимости присутствия на таком обходе.

Надо ли руководителю обхода всех больных расспрашивать, выслушивать, пальпировать? Этот вопрос кажется лишним для проводящего обход в терапевтическом отделении. Однако его постоянно задают слушатели факультета повышения квалификации преподавателей, которые приезжают к нам в университет из других вузов страны. Ответ может быть только такой: если не проводить физическое обследование всех больных, то они явно будут не удовлетворены обходом. Если же принять во внимание совет опытных педагогов высшей медицинской школы, что у каждой кровати руководитель обхода должен присесть на стул, то трудно представить, что он не проведет обследование с помощью классических методов.

Кстати, непосредственное обследование больного, помимо дифференциально-диагностического значения, имеет и большой психотерапевтический эффект. Уже при внимательном сборе и уточнении анамнеза больной начинает чувствовать, что его мечта попасть к участливому и компетентному врачу вроде бы начинает сбываться. И вот теперь во время непосредственного обследования совершающему обход необходимо показать пациенту, что он имеет дело еще и с опытным, знающим, уверенным в себе врачом. Больной и в это время продолжает пытливо наблюдать за действия-

ми врача, профессора, доцента, ассистента. Ясно, что он видит лишь внешнюю сторону перкуссии, аускультации, пальпации. Однако он может сравнить (и обязательно сравнивает!!!) манеру обследования разных врачей. Добавлю, что не надо иметь никакого медицинского образования, чтобы понять, увидеть, что обследование было небрежным или поверхностным («доктор только приподнял мою рубашку и пару раз ткнул своим аппаратом в область сердца, а давление крови даже не измерил» или «прослушивает грудную клетку, легкие, а сама болтает с врачами, студентами — разве так можно что-нибудь услышать!»).

Да, каждый знает, что даже в неизвестной нам области мы сразу же отличаем мастера по сноровке, отсутствию суеты, ловкости движений, их очевидной целесообразности и последовательности, по плавному переходу от одного метода обследования к другому. Вот почему при проведении физикального обследования совершающему обход надо постоянно быть начеку: ведь мы не только получаем важные сведения для диагноза, но и продолжаем оказывать на больного психотерапевтическое воздействие (и надо стремиться к тому, чтобы это воздействие оставалось положительным) и одновременно учим молодых врачей и студентов.

При клиническом обследовании врач вступает в непосредственный контакт с больным. Даже само прикосновение мягкой, уверенной руки врача оказывает успокаивающее, благотворное действие. Больной буквально ощущает, что наконец-то помощь близка. Хотя бы поэтому физикальное обследование никогда нельзя будет заменить приборами.

Как же использовать такой момент, метод, несущий огромный психотерапевтический заряд?

Прежде всего, надо сделать все, чтобы больной почувствовал, что его обследовали основательно, внимательно и всесторонне. Клиницисты знают, что обследование отличается по своей направленности в зависимости от возникающих у врача в процессе расспроса диагностических гипотез, предположений о наличии у больного того или иного заболевания или даже их сочетаний. Так, при подозрении на рак желудка главное внимание будет уделено пальпации области желудка и живота, при подозрении на пневмонию — перкуссии и аускультации грудной клетки, легких и т. д. Конечно, полнота

обследования зависит от времени, которым располагает врач, срочности ситуации, опыта совершающего обход. Однако всегда необходимо провести пусть минимальную, но разно-стороннюю ориентировку, всестороннее обследование. Это нужно не только для психотерапии — этого требует здравый смысл. «Недо-смотреть!» того или иного органа, системы чреват серьезными диагностическими и тактическими ошибками.

Можно смело утверждать, что даже в усло-виях массового приема или дефицита време-ни врач-терапевт вполне может за 2—4 мину-ты (проверено не один раз!!!) провести хотя бы такой примерный минимум обследований у каж-дого первичного больного: осмотр склер и конь-юнктив, пальпация щитовидной железы и пери-ферических лимфатических узлов, осмотр язы-ка и ротовой полости, кистей рук и ногтей, паль-пация области сердца (а у женщин обязательно и молочных желез), аускультация сердца и легких, измерение артериального давления, пальпация живота, перкуссия области про-странства Траубе, измерение пульса на руках и ногах, на сонных артериях, поиски отеков на стопах и голеньях. Все это занимает мало вре-мени, но больной видит всегда, что его осмот-рели буквально с головы до ног. Даже если та-кое физикальное обследование не дает ничего существенно нового для диагноза, сам факт обстоятельного осмотра и обследования с по-мощью классических методов позволяет вра-чу с чистой совестью и настоящей, не показ-ной, уверенностью высказать больному свое мнение, которое после такого обследования будет непременно воспринято им с доверием.

К этому надо добавить, что многие опы-тные терапевты знают о возможности выслу-шивания систолического шума в сердце за 2—3 секунды... А больные этого не знают, поэ-тому, чтобы убедить их в тщательности своего обследования, надо выслушивать несколько дольше...

Особенно демонстративно и тщательно («по системам») надо проводить обследование па-циентов с неврозами, мнительных больных, страдающих ипохондрией (потенциальных жа-лобщиков на врачей) и «неясных» больных. Обследование таких больных надо проводить сосредоточенно (внешне и внутренне), молча, пресекая все попытки пациента продолжить беседу. Больной должен видеть (и врачи, и сту-

денты тоже!), что профессор полностью погло-щен своим поиском, и мешать ему сейчас нельзя. Создавая атмосферу врачебного свя-щеннодействия, руководитель обхода должен требовать от окружающих полной тишины. Лишь при пальпации живота, подсчете числа дыха-тельных движений, иногда — пульса, можно затеять разговор с больным, врачами, студен-тами, чтобы отвлечь внимание обследуемого. Этот разговор является в какой-то мере диа-гностическим актом.

Больные с неврастеническим синдромом заостряют свое внимание на неприятных ощу-щениях и страшно запуганы гипотетической болезнью сердца. Вот почему именно у такого больного не стоит лениться определять грани-цы сердца, выслушивать сердце в положении больного лежа, стоя, на левом и правом боку, сидя с наклоном вперед. При этом надо попро-сить пациента задержать дыхание при аускуль-тации одной из точек, даже если дыхательные шумы и не мешают. Можно даже прервать аус-культацию сердца и демонстративно исправить положение олив фонендоскопа для «лучшей слышимости»... Пульс у такого больного лучше считать в течение минуты, измерять артери-альное давление на руках и ногах. В общем, надо показать больному, что его сердечно-сосудистая система обследована добросо-вестно. И если после такого обследования со-вершающий обход скажет, что ничего плохого в сердце и сосудах он не нашел, что сердце у такого больного гораздо лучше, чем кажется ему или другим врачам, то такие слова будут вы-слушаны с доверием и облегчением.

Таким же образом надо поступать, если па-циент с неврозом будет предъявлять диспеп-сические жалобы. Надо дотошно расспросить больного о его пищевых привычках и стуле, демонстративно методично пальпировать все области живота, желудка, кишечника, опреде-лить размеры печени и селезенки, тщательно постараться поискать нижний край этих орга-нов, внимательнейшим образом осмотреть язык. Можно согласиться с известным амери-канским врачом Кеботом, что осмотр языка дает врачу для диагностики меньше, чем обы-чно думают окружающие. Но надо знать, что именно пациенты с «функциональными забо-леваниями» сердца, сосудов, нервной систе-мы и желудочно-кишечного тракта при просьбе врача показать язык высовывают его «до от-



каза», поскольку привыкли ежедневно утром и вечером рассматривать его в зеркале.

Эти несколько минут, дополнительно потраченные на такое обстоятельное, добросовестное и старательное обследование, не только избавят врача, в том числе и совершающего обход, от конфликтов и жалоб в будущем и окажутся нередко решающим фактором в установлении контакта, оказании помощи больному, но и снимут недоверчивость и даже озлобленность некоторых пациентов.

Особенно важно провести скрупулезное и полное физическое обследование при неясном диагнозе. Если при этом ничего существенного не будет выявлено, можно не стыдясь сказать больному, что диагноз остается пока неясным и необходимы дополнительные исследования. Мой опыт в этом отношении позволяет утверждать, что такая откровенность обычно импонирует больному: он видит, что врач добросовестно и серьезно относится к своим профессиональным обязанностям, и дело в объективных трудностях диагностики его болезни. Вот почему после таких слов пациент останется союзником врача и с готовностью согласится на все предлагаемые методы исследования, даже неприятные, тягостные и болезненные. Тем более когда лечащий врач, совершающий обход опытный врач-клиницист добавит: «Я очень тщательно осмотрел Вас, но ничего плохого не нашел. Какое у Вас заболевание, я пока не знаю, но либо болезнь неопасная, либо она еще не причинила большого вреда, так что ничего не потеряно. Нам надо будет сделать несколько специальных исследований, но падать духом не следует». И радостно бывает, что последующие результаты анализов и динамическое наблюдение оправдывают подобный оптимизм.

Действительно, зачем сразу делиться с больными своими опасениями? Какая польза будет от того, что больной потеряет сон, аппетит и станет чаще пользоваться нитроглицерином, ожидая окончательного «приговора»? Если же при последующем обследовании будет обнаружено серьезное заболевание, то больной не упрекнет врача в беспечности. Больше того, он будет благодарен ему за то, что он не успокоился, пока не разобрался в болезни пациента.

Итак, с психотерапевтической целью иногда полезно показать больному, его родственникам и окружающим, что обследование было

основательным. Отсюда не следует, что можно ограничиваться лишь видимостью обследования. Ведь уверенность в работе с больным врачу дает только по-настоящему добросовестное обследование и истинные результаты, позволяющие поставить правильный диагноз и проводить соответствующее лечение. Если этого нет, то у врача появляются «бегающие глаза», «неопределенные ответы», «непоследовательные советы больному». К этому следует добавить, что некоторые больные неожиданно точно и тонко, вполне профессионально могут оценить качество обследования и лечащего врача, и ассистента, и доцента, и профессора.

Успех выявления важных диагностических признаков при общеклиническом обследовании определяется не только владением техникой пальпации, аускультации. Навык физикальной диагностики — это в большей степени ход мысли, чем работа рук, считают опытные преподаватели-клиницисты и врачи.

Одним из недостатков палатной части обхода является то, что руководитель обхода при формулировании своих заключений оперирует результатами, опирается на данные анамнеза, собранного другим лицом (лечащим врачом, студентом). А ведь известно, что от качества и полноты собранного анамнеза болезни и жизни, четкости выделения в нем главного и существенного во многом зависит успех диагностики.

На качество клинического обхода в университетских клиниках влияет и такой момент, как частая смена врачей в палатах. Это в значительной степени снижает его эффективность, а также ответственность врачей при подготовке к обходу и его проведении.

Укажу еще на одну опасность, которая подстерегает и руководителя, и участников обхода в палате. Речь идет об обследовании больных молодыми врачами и студентами после осмотра руководителя. Такое обследование должно проводиться без особого внимания всех участников на обнаруженных отклонениях от нормы. Клиницистам-педагогам известны случаи, когда настойчивые поиски лимфатических узлов, несколько большая продолжительность пальпации области эпигастрия у больного с подозрением на рак желудка (о котором больной знал или догадывался) «укрепляли» его веру в наличие злокачественной опухоли и приводили к полному негативизму в отношении последующего обследо-

дования и лечения. Тем более недопустима фиксация внимания врачей и студентов на наличии «уплотнения» в животе, «бугристой печени», «грубого шума» в сердце и т. д. В необходимых случаях на подобные отклонения студенты и врачи обращают внимание до или после палатной части обхода.

Нередко в процессе палатной части обхода приходится сталкиваться с тем, что больные приносят с собой результаты прошлых обследований и сразу предлагают их лечащему врачу или совершающему обход заведующему отделением, преподавателю медицинского вуза. Как правило, этим самым они хотят искренне облегчить их работу по установлению диагноза, лечению. Если такой наивный больной и может думать, что главное для диагноза — это анализы, рентгенограммы, электрокардиограммы, то для врача такое заблуждение просто непростительно. К сожалению, многие врачи (и даже опытные врачи!) поддаются этому соблазну и первым делом начинают читать выписки и заключения врачей, которые ранее лечили этого больного. И неизбежно лечащий врач, консультант нередко попадают в уже «наезженную колею», свернуть с которой трудно. Некоторые больные это отлично понимают. Много лет тому назад в МСЧ № 12 г. Самары (учебной базе нашей кафедры) один такой больной во время обхода сказал мне: «Вы, врачи, как поставите диагноз, так и няньчитесь с ним до конца!». Ведь как ни авторитетны представленные заключения или диагнозы, больной-то от этих авторитетов пришел к вам! Значит, они ему не помогли, и он надеется на врачей больницы, клиники, куда поступил в настоящее время. Пусть его обследовал знаменитый и уважаемый врач, но ведь неизвестно, был ли тот врач на своей обычной профессиональной высоте в то время, когда этот больной находился под его наблюдением. Он мог устать, торопиться или пойти на поводу у доктора, докладывавшего об этом пациенте... Вот почему надо всегда действовать таким образом: отложить предлагаемые больным анализы и сказать: «Давайте-ка сначала я вас посмотрю, а уж потом займемся и этими бумагами. Ведь лечить-то надо вас, а не эти анализы». Теперь я точно знаю, что больные ждут именно таких слов.

Только закончив «своеглазно и своеручно» обследование больного, следует перейти к анализу представленных пациентом медицинских

документов. При этом надо показать больному, что вы сами самостоятельно изучаете ЭКГ, рентгенограммы, эхокардиограммы и лишь потом читаете соответствующие заключения специалистов.

Рассуждения студентов, врачей и руководителя клинического обхода, ставящие под сомнение правильность диагностических исследований, лечебных назначений, результатов наружного обследования, полученных другими врачами, в присутствии больных совершенно недопустимы.

Это же можно сказать и об использовании латинской терминологии. Чаще всего при использовании незнакомых слов больные погружаются в грустное состояние, если не сказать хуже. Мой личный опыт позволяет сейчас твердо говорить о том, что в течение палатного этапа обхода употребление латинской терминологии должно быть сведено к минимуму или совершенно исключено.

Вот характерный пример. Мы осматриваем больных палаты, которых ведет опытный врач — заведующая отделением Мария Кузьминична Фокеева. Она докладывает, что при поступлении в клинику у больной П., 48 лет, при аускультации была выявлена крепитация в области 8-го и 9-го сегментов легкого справа, а в настоящее время в этом месте выслушивается везикулярное дыхание. Для нас, врачей, это обычный разговор. А в данной ситуации получилось следующее. Через 2 дня после обхода больной сообщили, что ее выписывают из клиники. А она заявляет врачу: «Вы что, разве можно меня выписывать? Ведь еще позавчера вы сообщали профессору, что у меня развилось «везикулярное дыхание», а сегодня уже хотите отправить меня домой!».

Аналогичная картина часто встречается и при обсуждении политических ситуаций в нашей стране. По радио, телевидению то и дело звучат «рейтинг», «дефолт», «брифинг», «саммит»... Мы закончили заседание студенческого научного кружка. Я иду по коридору клиники. Больные занимаются своими вечерними делами. В одной из палат у экрана телевизора сидят несколько больных. Идет очередная дискуссия по поводу предвыборных обещаний различных партий. Владимир Познер демонстрирует цветные разновысокие столбики. Пожилая женщина с клюшкой пытается понять, что это такое показывают. Соседи по палате объясня-

ют ей, что у Жириновского рейтинг падает, у Явлинского — растет, а у Зюганова он остается большим. «Охальники, всякий стыд потеряли! — ворчит старуха и выходит из палаты. Она не совсем точно поняла, что такое рейтинг, но по сути была права в том отношении, что все эти «рейтинги», приводимые многочисленными центрами по изучению общественного мнения, в которых нередко работают невежественные и циничные, готовые на все люди, только затемняют сознание населения. Не зря говорят, что сейчас социология гибнет, превратившись в доходный промысел этих людей, а страна наша превратилась в «страну опросов»!..

Вот такие совершенно неожиданные ситуации могут возникнуть на клинических обходах и после их завершения. Вот она, жизнь врача!

Уж не лучше ли делать так: выслушал доклад лечащего врача, осмотрел, обследовал больного, взглянул на «лист назначений», про себя подумал, правильно ли все сделано в отношении этого больного, сказал, что надо сделать дополнительно и переходи к следующему больному... Однако не получается у многих из нас такой вариант обхода, не лежит душа к нему... Может, такой обход подойдет для ветеринарной клиники? Да и то вряд ли! Ветеринары после осмотра заболевшего пса, кота свое сочувствие выразят в том, что погладят их по голове... А мы, врачи человеческие, должны после осмотра больного выразить ему свое сочувствие и ободрить какими-то словами, дать ему надежду на выздоровление и на улучшение «качества жизни».

Еще раз надо заметить, что «принцип словесной асептики» во время клинического обхода не должен возводиться в абсолют, не должен превращаться в молчание у постели больного. Например, с интеллигентным больным «игра в молчание или сомнение» пользы не принесет, но вместе с тем, сообщая больному о его заболевании, врач должен не только и не просто информировать его, а разъяснить сущность болезни (конечно, в доступной для него форме), привести оптимистические примеры из своей практики и дать ряд профилактических советов-указаний, развеять страх перед будущим, по возможности мобилизовать волю больного на борьбу с заболеванием. И здесь нам всем надо помнить заветы наших великих российских врачей, что «без терапии клиника сводилась бы к созерцанию смерти» (Г. А. Захарьин).

И студенты, и врачи должны знать, что этот принцип требует предоставления больным сведений, которые могут оказать положительное влияние на пациента (нормализация температуры тела, уменьшение количества выделяемой с кашлем мокроты, исчезновение признаков воспалительной инфильтрации в легких на рентгенограмме, нормализация числа лейкоцитов в периферической крови и др.).

Деонтологические требования к клиническому обходу предусматривают также и рациональную психотерапию. Если после клинического обхода больному не станет «комфортнее жить», то этот обход с деонтологической точки зрения проведен недостаточно квалифицированно. Психотерапия — это не умение обмануть больного, скрывая сущность его болезни, или гипноз, как думают многие врачи и студенты. Психотерапия заключается в умении врача общаться с больным, внушить ему мысли, которые будут полезны ему в этот тяжелый для него период жизни и помогут проводить современное комплексное и порой агрессивное лечение. Роль этого метода лечения трудно переоценить. В психотерапии нуждается каждый больной: и страдающий неврозом, и страдающий злокачественными новообразованиями.

Нередко в ходе клинического обхода возникает необходимость скорректировать не только лечение, но и назначить дополнительные лабораторные и инструментальные исследования. В ряде случаев руководителю обхода приходится коренным образом менять и клинический диагноз. В таком случае он должен проявлять максимум такта, чтобы не поколебать авторитет лечащего врача в глазах больных. Говорить вслух в палате об этом изменении в тактике лечения и обследования не стоит. Лучше всего коррективы просто внести в историю болезни, продиктовав вне палаты соответствующее описание «клинического разбора» студенту-куратору или лечащему врачу, или устно изложить заведующему отделением результаты своего обхода больных. Таким образом, профессор (доцент, ассистент) как бы поручает лечащему врачу самому решить, когда, в какой форме сообщить больному об изменении диагноза и плана обследования. Если же возникает необходимость сказать об этом самому преподавателю, проводившему обход, то лучшим объяснением случившегося может стать такое: «Трудно, а порой просто невозмож-

но установить правильный диагноз на ранних стадиях болезни. Но мы сейчас на правильном пути. Не волнуйтесь, мы получим результаты дополнительных исследований и вновь проведем коррекцию лечения».

По нашему мнению, сказанное выше не запрещает дискуссии о тактике ведения и в присутствии больных. Конечно, надо провести такое обсуждение, чтобы не поколебать авторитет врача и студента. Даже больше того, надо обязательно подчеркнуть в начале этого разговора, что студенты и врачи делали на определенном этапе все правильно в диагностике и лечении.

В ходе клинического обхода необходимо учитывать и следующее важное обстоятельство. В ожидании руководителя обхода больные обычно волнуются, много ждут от такого визита. Поэтому, если непосредственно у их постели не проводить обсуждение диагноза и тактики обследования, лечения, они обязательно останутся неудовлетворенными. Каждый из них посчитает, что ему уделено мало внимания. А во-вторых, отсутствие всякого обсуждения истории его болезни позволит думать, что именно у него имеется заболевание, о котором нельзя говорить вслух в палате. Поэтому руководителю обхода придется проводить напряженную работу по «сортировке» всей информации и быстро ориентироваться в том, что можно, а чего нельзя говорить в палате каждому конкретному больному и всем больным палаты в целом.

Проведение клинического обхода с соблюдением деонтологических принципов в лечебно-профилактических учреждениях (учебных базах медицинского университета), где сложился уже обученный врачебный коллектив, является «банальным делом». Другое дело — в клини-

ках медицинского университета, академии, института повышения квалификации врачей, где всегда имеется переменный медицинский персонал, а врачебные кадры (аспиранты, клинические ординаторы, врачи-стажеры, студенты, интерны) еще в значительной степени только овладевают мастерством врачевания, научных исследований, а больной по отношению к ним является «многоцелевым» объектом. В этих условиях соблюдать принципы деонтологии значительно труднее, а ведь погрешности в соблюдении деонтологии клинического обхода одного человека могут свести на нет усилия большого коллектива. Вот почему в освоении лучших традиций деонтологии постоянным и переменным составом основную роль играют не проповеди «шефа», а целеустремленная ежедневная организационная работа всего медицинского и административного состава лечебного учреждения.

Кстати, здесь встает важный в деонтологическом плане вопрос о количестве молодых врачей и студентов, которые могут работать в отделении. По нашему опыту, в отделении на 60 коек могут успешно работать и обучаться одна группа VI курса, одна группа V курса, 1—2 врача-стажера, 1—2 клинических ординатора при обычной численности больничного персонала. Тогда это будет настоящее поле для совершенствования, овладения, обучения профессиональным действиям, в частности профессионально выверенному общению не только с больными и их родственниками, но и коллегами-врачами, средним и младшим медицинским персоналом.

**Адрес для корреспонденции:**

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

*Опубликовано в журнале  
«Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости». — 2011. — № 4. — С. 100—107.  
Печатается с разрешения редакции журнала.*



## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Традиционно принято считать, что ревматологическая патология не имеет решающего значения с точки зрения демографической безопасности страны, однако проблема приобретает все большую актуальность в современном мире. Прежде всего, внимание международной общности к ревматологии связано с тем, что аутоиммунные заболевания представляют собой хроническую патологию, требующую постоянного дорогостоящего лечения, а также с возрастанием числа случаев заболеваний среди лиц трудоспособного возраста, что в отсутствие грамотного лечения и наблюдения пациентов приводит к росту временной и стойкой нетрудоспособности.

Заседание круглого стола в редакции журнала «Здравоохранение» проходило в рамках ежегодной Республиканской конференции «Современные инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний», в которой принимали участие и зарубежные специалисты. Под председательством профессоров Т. Д. Тябут и Е. В. Кундер участники круглого стола обсудили новые возможности диагностики и терапии ревматических заболеваний, актуальные проблемы отрасли с позиции организаторов здравоохранения, врачей-ревматологов Беларуси и зарубежных специалистов, а также представителей ВОЗ.

**Н. Ф. Сорока**, зав. 2-й кафедрой внутренних болезней БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— За последние 30—40 лет ревматология существенно изменилась. Если раньше пациенты с острой ревматической лихорадкой (ревматизмом) и пороками сердца занимали 50—70% всех мест в отделениях стационаров, то сегодня в двухмиллионном Минске в год регистрируется только 2—3 случая этого заболевания.

В настоящее время в структуре общей заболеваемости болезни суставов занимают лидирующие позиции, а также делят с сердечно-сосудистой патологией 2—3-е место по частоте выхода на инвалидность и временной не-

трудоспособности. Не случайно 2000—2010 гг. Всемирная организация здравоохранения объявила десятилетием болезней костей и суставов.

Ревматические заболевания — хроническая патология, которая, однажды возникнув, сопровождает человека всю жизнь. К сожалению, мы не можем похвастаться успехами в их лечении. Пациенты вынуждены постоянно принимать сильнодействующие лекарственные препараты, которые имеют много побочных действий, а показавшая высокую эффективность биологическая терапия, к сожалению, доступна не всем.

**Т. Д. Тябут**, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Учитывая актуальность проблемы, можно ли ожидать внимания к решению вопросов, связанных с ревматическими заболеваниями с позиции врача и пациента со стороны Министерства здравоохранения?

**Н. А. Мартусевич**, доцент 3-й кафедры внутренних болезней БГМУ, главный внештатный ревматолог Минздрава Республики Беларусь:

— Несомненно. До сих пор в рамках государственной программы демографической безопасности основное финансирование здравоохранения шло на отрасли, в которых отмечались высокие показатели смертности (онкология, травматология и др.). Надеюсь, что с улучшением демографической ситуации внимание руководства Минздрава будет обращено на ту патологию, которая характеризуется высоким уровнем нетрудоспособности и выхода на инвалидность. С этой точки зрения ревматические заболе-



Т. Д. Тябут, Д. Роггенбук, Ж. Зрубка

вания оборачиваются огромными финансовыми затратами для государства. Разрабатываются комплексные государственные программы по профилактике заболеваний, все усилия сегодня направлены на то, чтобы обеспечить доступность ревматологической помощи, повысить качество жизни пациентов.



Е. О. Зайцев

**Т. Д. Тябут:**

— Коллеги подтвердили актуальность проблемы, намечены тенденции развития специализированной помощи. Доктор Вагнер, как в вашей стране формируются взгляды на проблемы ревматической патологии?

**У. Вагнер, профессор Лейпцигского института экспериментальной ревматологии (Германия):**

— Наша клиника является центром 3-й степени, который обслуживает население крупного региона в Саксонии. В клинике функционируют стационары, где используются традиционные подходы к ведению пациентов с ревматическими заболеваниями, но в целом наблюдается перераспределение в структуре оказания помощи пациентам. Сейчас сделан акцент на активизацию оказания амбулаторной помощи, и нужно отметить, что достигнуты значительные положительные результаты.

Развитие современных технологий, применение биологической терапии позволили улучшить качество жизни пациентов. Мы открыто говорим как об успехах, так и о возникающих проблемах, чтобы поднять значимость ревматических заболеваний, быть услышанными. Нужно бороться за жизнь пациентов как находящихся в стационаре, так и получающих амбулаторное лечение. Терапия ревматической патологии требует хорошего финансирования, что представляет собой серьезную проблему для государства, необходим грамотный подход.

**Е. О. Зайцев, руководитель регионального бюро ВОЗ в Республике Беларусь:**

— Если 5—10 лет назад Всемирная организация здравоохранения в Европейском регионе делала акцент на туберкулез и ВИЧ-инфекцию, то сегодня в центре внимания — неинфекционные заболевания. В Беларуси планируется провести исследование, своеобразный аудит, который позволит посмотреть, как работает система здравоохранения в плане достижения целей по снижению неинфекционной заболеваемости на уровне оказания первичной и вторичной помощи. Также планируется привлечь к сотрудничеству сестринские агентства (предполагается миссия ООН, которая будет работать с Министерством здравоохранения и правительством Беларуси в плане взаимодействия в области профилактики неинфекционной патологии).

**Т. Д. Тябут:**

— Поскольку трудно представить ревматологию без взаимодействия «врач—пациент», очень актуально определение значимости ревматической патологии как для системы здравоохранения, так и для общества в целом. Такую работу провела группа социологов БГУ — им слово.

**Е. Е. Кучко, профессор кафедры социологии БГУ, доктор социологических наук:**

— В ходе социологических исследований мы изучили мнение пациентов, которые получают ревматологическую помощь, и врачей, представляющих первичное звено оказания помощи. По результатам исследования, 95% терапевтов и 98% ревматологов подчеркивают особую значимость ревматической патологии. Они отметили, что ревматические заболевания значительно помолодели: обычно начало болезни приходится на возраст 45—59 лет, но у каждого четвертого пациента первые симптомы возникают уже в 18—29 лет.

В рамках социологического исследования были выявлены следующие проблемы: нехватка врачей-



Е. Е. Кучко, А. Е. Буглова

ревматологов (особенно ощущается в учреждениях здравоохранения регионов страны); низкая квалификация терапевтов в плане ревматической патологии (на недостаточном уровне знаний сказывается загруженность врачей и невозможность пройти обучение по ревматологии); особенности кадрового потенциала (сменяется поколение ревматологов, и лишь 25% — молодые специалисты); недостаточное формирование культуры населения в отношении к своему здоровью (от того, насколько точно выполняются назначения и рекомендации врача, соблюдается режим дня, зависит качество жизни человека); недостаточная доступность диагностики и лечения пациентов с ревматическими заболеваниями (финансовые сложности обуславливают низкую доступность биологической терапии, которая отличается высокой эффективностью). Отдельный вопрос — создание организации пациентов и врачей, что обусловит сознательное отношение к лечению, активную гражданскую позицию и чувство социального партнерства.

**Н. А. Мартусевич:**

— Социологическое исследование частично подтвердило проблемы, которые лежат в центре внимания специалистов Министерства здравоохранения. Несколько лет назад начата работа по обучению терапевтов, врачей «первого контакта» основам ревматологии.

Дефицит ревматологов ощущается не только в Беларуси, но и в других странах постсоветского пространства, что связано с особенностями организации системы здравоохранения этих государств. Надеюсь, что реализация комплексной государственной программы откроет новые перспективы и позволит утолить кадровый «голод». Результаты исследования также показали, что необходимо больше внимания уделять вопросам профилактики, обучению населения, активизировать терапевтов и включать в образовательный процесс ревматологов.

**Е. В. Кундер, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:**

— Все мы знаем, насколько важна лабораторная диагностика в практике врача-ревматолога... Какие новые методики используют наши зарубежные коллеги?

**Д. Роггенбук, профессор Университета прикладных наук Lazutis, генеральный директор компаний «MedipanGMBH», «GenericAssays» (Германия):**

— Занимаюсь вопросами лабораторной диагностики давно. Твердо убежден: чтобы лечить людей, страдающих ревматическими заболеваниями, важно правильно поставить диагноз. Сегодня насчитывается более 40 аутоиммунных заболеваний, в дифференциации которых решающую роль занимает лабораторная диагностика. На основе цифровой флюоресценции разработаны новые методики и технологии для определения маркеров аутоантител, которые

мы применяем в серологической диагностике аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматических. Дорогостоящие тесты уступили место недорогим, но эффективным методам. Все эти разработки необходимо применять на практике, что позволит в краткие сроки поставить правильный диагноз и начать лечение, тем самым сохранить качество жизни пациента.

**П. Шерак, руководитель группы Innoprofile Университета прикладных наук Lazutis, доктор биологии, профессор (Германия):**

— Также скажу о лабораторной диагностике, поскольку глубоко изучаю данный вопрос. В ближайшее время мы ожидаем развития медицины по пути индивидуализации, в рамках которой диагностика станет максимально приближенной к пациенту.



У. Вагнер, П. Шерак

В условиях конкуренции предпочтение, естественно, будет отдано эффективным, быстродействующим и недорогим тестам. На основе флюоресцентной микроскопии в нашем университете разработана новая автоматизированная технология, преимущество которой заключается в том, что можно изучить несколько параметров одновременно, исследовать кинетику, протестировать антитела, например, на каталитическую активность.

Нужно отметить успехи белорусских коллег, которые разработали технологию исследования каталитической активности иммуноглобулинов. Мы попытались совместить собственную разработку и технологию белорусских ученых, что позволит проводить скрининг активности антител. Надеюсь на успешное сотрудничество в дальнейшем.

Думаю, необходимо активно внедрять новые методы лабораторной диагностики (в Германии учреждено специальное направление образования студентов-медиков, предусмотрена научная степень — магистр лабораторной диагностики).

**Н. А. Мартусевич:**

— Мы также осознаем значимость иммунологических методик в диагностике заболеваний. обследо-

вание пациентов осуществляется в соответствии с клиническими протоколами. Несомненно, мы нуждаемся в реагентах и тест-системах, которые позволяют экономно их использовать и быстро получать результаты. Следует сказать, что на 2-й кафедре внутренних болезней БГМУ под руководством профессора Н. Ф. Сороки студенты проходят курс по иммунологии, где детально изучают нюансы иммунологии ревматических заболеваний.

**Е. В. Кундер:**

— Ревматическая патология — это хронические заболевания, прогрессирующие при отсутствии адекватного лечения. Поскольку полное выздоровление невозможно, то наша задача — помочь человеку достичь ремиссии. Какова частота достижения ремиссии в клинической практике? Какими возможностями мы располагаем?

**Н. Ф. Сорока:**

— В реальной клинической практике у пациентов с ревматоидным артритом при использовании традиционных лекарственных средств ремиссии достигают лишь 10—12% пациентов. Этот процент может увеличиться в разы при применении биологических препаратов. Зачастую пациенты остаются в неведении, так как не все врачи используют возможности традиционной лекарственной терапии, не все специалисты знают о современных методиках (применение генно-инженерных биологических препаратов). Задача ревматологов, терапевтов и врачей общей практики — донести информацию о современных возможностях и конечных целях лечения ревматических заболеваний до каждого пациента.

В Беларуси биологическую терапию при лечении ревматических заболеваний получают в 290 раз реже, чем в Западной Европе, то есть единичные пациенты. На самом деле использование генно-инженерных биологических препаратов открывает новые возможности: позволяет сохранить человеку трудоспособность, минимизирует выход на инвалидность, а также дает возможность сэкономить государственные средства за счет уменьшения использования стационарных методов лечения, как это практикуют, к примеру, в Германии. На мой взгляд, на уровне парла-

мента или правительства страны необходимо сопоставить потери государства от выхода лиц трудоспособного возраста на инвалидность и стоимость лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов. Думаю, показательным будет пример Западных стран, где страховые компании оплачивают этот вид терапии.

Белорусские пациенты не претендуют на бесплатную биологическую терапию, но надеются хотя бы на частичную компенсацию. Фармацевтические компании уже сделали шаг навстречу: в Беларуси работают специальные программы помощи таким пациентам (например, при покупке фламмегиса 2 флакона препарата для инфузии человек приобретает по полной стоимости, 3-й — по символической цене. Подобная программа предложена и для лечения препаратом «Актетра»). Поддержка со стороны государства крайне важна.

**Е. О. Зайцев:**

— Принципиальная позиция ВОЗ — на любую проблему смотреть системно. Ревматические заболевания диагностируют у 1000 человек на 1 млн населения, значит, в нашей стране в специализированной ревматологической помощи нуждаются около 9000 пациентов. Самое главное, чтобы лечение было основано на принципах доказательной медицины.

Необходимо проанализировать затраты, в том числе прямые и косвенные, просчитать, насколько будут оправданы инвестиции в нашу страну. Такое решение должно быть принято на парламентском уровне, тогда мы сможем обеспечить пациентам эффективное лечение.

**Н. А. Мартусевич:**

— Вопрос доступности биологической терапии уже неоднократно озвучивался на совещаниях разного уровня. Столь невысокое число пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты, обусловлено особенностями распределения финансовых потоков и структуры системы здравоохранения в целом. Сегодня в Министерстве здравоохранения находится на рассмотрении документ, который определит порядок назначения генно-инженерных биологических препаратов. Наряду с решением вопроса о государственных дотациях необходимо изыскивать другие возможности, к примеру, активно сотрудничать со страховыми компаниями.

**Е. В. Кундер:**

— Насколько востребована биологическая терапия при спондилоартритах?

**А. Е. Буглова, доцент кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:**

— Если рассматривать воспалительные поражения суставов, то серонегативный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит и псориатический артрит диагностируют, как правило, на поздних стадиях развития заболевания, когда уже ревматологи фиксируют далеко зашедшие проявления болезни. В таком случае классическая базисная терапия мало эффективна. Согласно международным протоколам



Н. Ф. Сорока, И. В. Левицкая



лечения данных заболеваний, генно-инженерные биологические препараты — терапия номер один. По опыту работы кафедры скажу, что когда пациент с далеко зашедшими проявлениями болезни наблюдает положительную динамику после назначения короткого курса биологических препаратов, то он выказывает заинтересованность в продлении терапии, несмотря на серьезную финансовую нагрузку.

В случае псориатического артрита, гетерогенность и разнообразие клинических проявлений которого значительно осложняют диагностику, биологическая терапия открывает широкие возможности для врача и пациента. «Агрессивная» терапия, рекомендованная американскими и европейскими ассоциациями ревматологов, позволит достичь ремиссии, поможет вернуть пациенту веру в себя и повысит качество его жизни. Вопрос упирается в доступность препаратов.

**Е. В. Кундер:**

— Эффективность биологической терапии очевидна, что также подтверждают результаты многочисленных исследований по определению баланса «стоимость—эффективность». Какая на самом деле существует потребность в генно-инженерных биологических препаратах?

**Ж. Зрубка, руководитель центра биотехнологий «Egis», доктор медицины (Венгрия):**

— Мы рассчитываем средний уровень потребности в генно-инженерных биологических препаратах в Европе, поскольку понимаем, что в разных странах различаются подходы к лечению и разительно отличаются финансовые возможности. Если брать в расчет ревматическую патологию в целом, а также воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и псориаз, то количество человек, реально нуждающихся в биологической терапии, достигает 1000 на 1 млн населения. Государства с переходной экономикой способны оказывать финансовую поддержку таким пациентам (Чехия, Словакия, Венгрия). В ряде стран существует программа покрытия расходов на использование биотерапии страховыми компаниями. В Беларуси эта система не развита, как, впрочем, и в других странах Восточной Европы. Есть потребность, но ограничены финансовые возможности.

Биосимиляры разрабатываются с учетом спроса и потребности пациентов. Эти лекарственные средства так же эффективны, как и оригинальные препараты, только более доступны с экономической точки зрения. Но снижение стоимости лекарства — не выход. Наша компания оказывает такие дополнительные услуги, как страхование, благодаря чему пациент может удостовериться, что последует клинический ответ на лечение. Успех терапии может омрачить один момент: если пациент самостоятельно покрывает стоимость лечения, как правило, он принимает низкие дозы препарата и предпочитает короткие сроки терапии. Требуется сотрудничество между всеми звеньями цепочки: врачами, страховыми компаниями, производителями и пациентами, чтобы в итоге получить адекватный клинический эффект.

**Е. В. Кундер:**

— Низкая частота назначения биологических агентов не всегда ассоциирована с экономической ситуацией. Существуют такие понятия, как консерватизм мышления врачей, предубеждение...



Е. В. Кундер, Н. А. Мартусевич

**Т. Д. Тябут:**

— Думаю, здесь на первом месте стоит неосведомленность врачей. Сегодня более чем 9-миллионное население страны курируют 109 ревматологов, а также участковые терапевты и врачи общей практики, которые зачастую, к сожалению, выполняют функцию диспетчера. Нередко с момента появления первых симптомов болезни до оказания квалифицированной помощи ревматологом проходят годы, что значительно уменьшает эффективность назначенного лечения. Терапевтов следует ориентировать на 3 принципиальных момента: симптоматика, лабораторная диагностика и консультация врача-ревматолога. Если такая схема работает, то пациент получает адекватное лечение в первые 3—6 месяцев, и тогда стандартная базисная терапия будет эффективна во многих случаях. Думаю, решить вопрос поможет и создание ассоциаций пациентов с ревматической патологией (показательный пример другого пациента, прошедшего своевременное адекватное лечение, иногда более значим, нежели слова врача на начальном этапе заболевания).

Должна работать система наблюдения и оказания помощи. Следует использовать опыт зарубежных коллег: создание кабинетов биологической терапии, переход на амбулаторное лечение, привлечение не только государственных средств, но и активное включение в процесс страховых и фармакологических компаний. Пусть медленно, но все же элементы страховой медицины начинают развиваться в Беларуси, что открывает новые перспективы.

**Е. В. Кундер:**

— Несмотря на низкую частоту назначения биологической терапии, в республике все же есть опыт применения генно-инженерных биологических препаратов.

В нашей стране зарегистрированы такие блокаторы  $\alpha$ -ФНО, как ремикейд (оригинальный инфликсимаб) и фламмэгис (биосимиляр инфликсимаба), а также хумира (оригинальный адалимумаб). Для лечения ревматоидного артрита наряду с блокаторами  $\alpha$ -ФНО мы активно используем блокатор интерлейкина-6 — актему (оригинальный тоцилизумаб) и блокатор CD-20+ В-лимфоцитов — мабтеру (оригинальный ритуксимаб). Радуют также результаты лечения ритуксимабом системной красной волчанки и васкулитов.

**Н. А. Мартусевич:**

— В нашей стране накоплен опыт эффективного применения актемы у 94 пациентов с ревматоидным артритом. Большинство из них принимали препарат в виде монотерапии (часть отмечали непереносимость метотрексата; женщины, которые при достижении ремиссии планировали беременность и рождение ребенка, а также пациенты, которые в силу убежденности принимали как эффективный препарат стартовой терапией). В 99% случаев пациенты достигали ремиссии.

**Е. В. Кундер:**

— В клинике мы наблюдаем когорту пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. Как правило, это лица молодого возраста, мужского пола, которые, прежде всего вследствие ограничения или утраты трудоспособности из-за болезни, не могут самостоятельно оплачивать дорогостоящее лечение. При отсутствии эффекта противовоспалительной терапии в течение 3 мес согласно протоколу ревматолог должен перевести пациента на генно-инженерные биологические препараты, в противном случае болезнь будет прогрессировать. В нашей клинике уже 11 пациентов сумели приобрести препарат «Фламмэгис» за собственные средства, благодаря чему получили значительный эффект от проводимой терапии. Таким образом, мы четко видим положительный результат использования инфликсимаба при спондилоартритах, и наша задача — увеличить доступность получения данной терапии тем пациентам, кто в ней нуждается.

**У. Вагнер:**

— Раньше я был противником монотерапии генно-инженерными биологическими препаратами. Когда только делал первые шаги в ревматологии, на фармацевтическом рынке появился инфликсимаб, который назначали совместно с метотрексатом. Согласно результатам исследования компании «Roche» оказалось, что комбинированная терапия не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией инфликсимабом.

**Е. В. Кундер:**

— Таким образом, как отечественные, так и европейские ревматологи единодушно ратуют за разумное применение генно-инженерных биологических препаратов, без которых часто невозможно достижение ремиссии. Количество пролеченных пациентов из общего числа нуждающихся увеличивается, в том числе благодаря программам поддержки пациентов, предлагаемым компаниями «Roche» и «Egis».

**Ж. Зрубка:**

— Сегодня вы имеете возможность опереться на накопленный за полтора десятилетия опыт врачей Западной Европы и других стран. Необходим инновационный подход к решению данной проблемы. Перспективы долгосрочного сотрудничества позволят достичь пациентам ремиссии, а государству сохранить баланс между стоимостью препаратов и эффективностью лечения, не допустить развития тяжелых экономических последствий, которые влекут ревматические заболевания.

**Т. Д. Тябут:**

— Заседание круглого стола мы начинали с попытки определить актуальность проблемы ревматических заболеваний, а успели проработать многие острые вопросы. Лечить нужно не болезнь, а человека — так нас учили, поэтому сегодня речь шла не только о том, как достичь ремиссии, мы говорили о качестве жизни отдельно взятого пациента, выражали надежду оказать помощь каждому из них. К счастью, здесь собрались небезразличные люди, поэтому тесное общение позволит найти правильный выход из сложившейся ситуации.

*Подготовила Татьяна Ясевич  
Фото автора*

### **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**

**Насонов Е. Л.** Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 6.— С. 609—622.— Библиогр.: 182 назв.

**Никитина Н. М.** Лечение ревматоидного артрита в соответствии с концепцией treat to target в реальной клинической практике: достигаем ли цель? / Н. М. Никитина, И. А. Афанасьев, А. П. Ребров // Лечeb. дело.— 2013.— № 3.— С. 39—43.— Библиогр.: 22 назв.

**Новиков А. А.** Протеомные исследования в ревматологии / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология.— 2012.— № 6.— С. 56—62.

**Новиков А. А.** Создание и применение диагностического индекса основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // Науч.-практ. ревматология.— 2014.— № 1.— С. 72—78.— Библиогр.: 82 назв.

**Носков С. М.** Консервативное лечение остеоартроза / С. М. Носков.— М., 2014.— 226 с.— (Библиотека врача-специалиста. Ревматология). (Шифр 593673).

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**

**Окороков А. Н.** Руководство по лечению внутренних болезней / А. Н. Окороков.— М.: Мед. лит., 2013.— Т. 4: Лечение ревматических болезней.— 636 с. (Шифр 588239).

**Олюнин Ю. А.** Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения / Ю. А. Олюнин // Рус. мед. журн.— 2013.— № 6.— С. 304—309.— Библиогр.: 49 назв.

Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях — опыт многопрофильного терапевтического стационара / Н. А. Мухин [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 2.— С. 138—144.— Библиогр.: 23 назв.

Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита / Ш. Ф. Эрдес [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 4.— С. 365—367.— Библиогр.: 29 назв.

Ревматические заболевания: пер. с англ.: в 3 т. / [Р. Д. Альтман и др.] / Под ред. Дж. Х. Клиппела [и др.].— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.— Т. 2: Заболевания костей и суставов.— 515 с. (Шифр 593135).

Регистры ревматических заболеваний — насущная потребность белорусской ревматологии / В. Е. Ягур [и др.] // Актуальные вопросы внутренних болезней: Материалы междунар. науч.-практ. конф. / Под ред. Н. Ф. Сороки, В. Е. Ягура.— Минск, 2013.— С. 19—33.— Библиогр.: 20 назв.

**Решетняк Т. М.** Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) / Т. М. Решетняк // Науч.-практ. ревматология.— 2014.— № 1.— С. 56—71.— Библиогр.: 60 назв.

**Сигидин Я. А.** Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии — поиски новых закономерностей / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 5.— С. 476—480.— Библиогр.: 47 назв.

**Смирнов А. В.** Рентгенологическая диагностика изменений в суставах кистей и дистальных отделов стоп при ревматических заболеваниях / А. В. Смирнов // Лечeb. дело.— 2012.— № 5.— С. 49—57.— Библиогр.: 23 назв.

Современная концепция диагностики и лечения спондилоартритов: Учеб.-метод пособие / Е. В. Кундер [и др.].— Минск: БелМАПО, 2012.— 47 с. (Шифр 586569).

Современные подходы к терапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов / П. И. Новиков [и др.] // Клинич. нефрология.— 2014.— № 1.— С. 42—49.— Библиогр.: 86 назв.

**Сорока Н. Ф.** Отечественные препараты в ревматологии / Н. Ф. Сорока // Новости отечественной фармации.— 2013.— № 3.— С. 4—6.

**Сорока Н. Ф.** Ревматоидный артрит. Современные методы лечения / Н. Ф. Сорока.— Минск: [б. и.], 2012.— 36 с. (Шифр 584666).

Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенографического и клинического исследования суставов кистей и стоп у больных ранним псориатическим артритом / С. О. Красенко [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2013.— № 2.— С. 149—158.— Библиогр.: 22 назв.

Стресс-эхокардиография у пациентов с ревматоидным артритом: предикторы нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка / Т. А. Курак [и др.] // Рецепт.— 2014.— № 1.— С. 110—116.— Библиогр.: 20 назв.

Стрюк Р. И. Ревматические болезни: болезни суставов и диффузные заболевания соединительной ткани: Рук. для врачей. Кн. 2 / Р. И. Стрюк, Л. М. Ермолина.— М.: БИНОМ, 2012.— 480 с. (Шифр 588811).

**Титова И. П.** Современные подходы к диагностике системных васкулитов / И. П. Титова // Актуальные вопросы внутренних болезней: Материалы междунар. науч.-практ. конф. / Под ред. Н. Ф. Сороки, В. Е. Ягура.— Минск, 2013.— С. 44—48.— Библиогр.: 8 назв.

**Цветкова О. А.** Системная склеродермия. Висцеральная форма с преимущественным поражением легких, легочная гипертензия, синдром Рейно. Клиническое наблюдение / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова, Е. Ф. Рогова // Рус. мед. журн.— 2014.— № 5.— С. 397—400.— Библиогр.: 7 назв.

**Чичасова Н. В.** Место этанерцепта в лечении больных с тяжелым вариантом ревматоидного артрита / Н. В. Чичасова // Мед. совет.— 2013.— № 12.— С. 97—105.— Библиогр.: 20 назв.

**Шишкин А. Н.** Болезнь Шегрена / А. Н. Шишкин, Л. А. Капсамунова // Новые Санкт-Петербург. врачeb. ведомости.— 2013.— Т. 63, № 1.— С. 29—38.

Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей / В. В. Нероев [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2012.— № 4.— С. 91—95.

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



А. А. САМСОН, А. Г. БУЛГАК, Д. М. ТОРОПИЛОВ,  
В. Я. ЯНУШКО

## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЙКОПЛАНИНА В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ

4-я городская клиническая  
больница им. Н. Е. Савченко Минска, РНПЦ  
«Кардиология» Минздрава Республики Беларусь

Проблемы современной антибактериальной терапии объясняют возросший интерес к гликопептидным антибиотикам, активным против наиболее устойчивых грамположительных кокков: метициллинрезистентных стафилококков, пенициллинрезистентных пневмококков и энтерококков. Целью настоящего исследования был анализ клинической, микробиологической эффективности и переносимости лекарственного средства тейкоплатина. Под наблюдением находились 42 пациента, которым антибиотик назначали в режимах эмпирической и целенаправленной терапии или с целью антибиотикопрофилактики. Все пациенты получали тейкоплатин внутривенно. Длительность терапии составила от 7 до 28 сут, антибиотикопрофилактики — 24 или 48 ч. У всех пациентов, которым антибиотик назначали с лечебной целью, имелись признаки инфекционного процесса: температура тела выше 37,5°C в течение 2 сут и более, воспалительные изменения в гемограмме и документально подтвержденные очаги инфекции. В режиме эмпирической антибактериальной терапии тейкоплатин назначали при инфекциях, устойчивых к метициллинрезистентным стафилококкам, пенициллинрезистентным пневмококкам, энтерококкам: внутрибольничная пневмония, абсцессы брюшной полости, инфицированные пролежни, послеоперационные раны, инфекции сосудов, инфицированные тромбозы артериовенозной фистулы. После выделения из крови штаммов микроорганизмов, чувствительных к тейкоплатину, 9 человек получали его в режиме целенаправленной этиотропной терапии. Трём пациентам тейкоплатин был назначен с целью антибиотикопрофилактики раневой инфекции при оперативных вмешательствах, в том числе кардиохирургических. Для контроля побочных и нежелательных реакций после приема тейкоплатина проведен лабораторный мониторинг. У пациентов исследовали лабораторные показатели до назначения антибиотиков, через 72 ч после введения первой дозы и по завершении курса антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** гликопептиды, тейкоплатин, грамположительные микроорганизмы, энтерококковая инфекция, стафилококковая инфекция.

Достижения современной медицины в области хирургии, кардиологии, трансплантологии, онкологии, реаниматологии стали причинами агрессивной антибиотикотерапии и увеличения числа пациентов с высоким риском развития тяжелых, в том числе и нозокомиальных инфекций, что привело к увеличению заболеваемости инфекциями, вызванными грамположительными микроорганизмами [1]. Инфекции могут проявляться очень разнообразно, поражая кожу, мягкие ткани, верхние и нижние дыхательные, мочевыводящие пути, костную и соединительную ткань. Все чаще регистрируют инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, которые связаны с имплантацией протезов, катетеризацией магистральных сосудов, приводящие к сепсису, эндокардиту. Появились и распространились штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и коагулазонегативные стафилококки, резистентные к метициллину (MRSE), характеризующиеся устойчивостью ко всем β-лактамам антибиотикам и, как правило, аминогликозидам, фторхинолонам, рифампицину. В этой ситуации гликопептиды являются лекарственными средствами выбора, сохраняющими активность в отношении метициллинрезистентных штаммов стафилококков [2].

Другой проблемой современной антибактериальной терапии является увеличение резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину, цефалоспорином, макролидам, ко-тримоксазолу. Гликопептидные антибиотики являются средствами выбора при лечении инфекций, вызванных штаммами пневмококков со множественной резистентностью [3].

Все чаще возникают сложности при лечении энтерококковых инфекций мочевыводящих путей, раневого сепсиса, эндокардита, частота которых в отделениях реанимации и интенсивной терапии в последние годы значительно увеличилась. Ванкомицин до настоящего времени рассматривали как средство выбора при тяжелых энтерококковых инфекциях, однако его широкое применение в клинической практике стало причиной обмена генетическими элементами между штаммами энтерококков и развития резистентности микроорганизмов к нему. С 1987 г. отмечается четкая тенденция к уве-

Таблица 1

**Антимикробная активность *in vitro* (МПК<sub>90</sub>, мг/л) тейкопланина и ванкомицина в отношении грамположительных бактерий**

Микроорганизм	Тейкопланин	Ванкомицин
MSSA*	0,5	2
MRSA	0,5	2
<i>Staphylococcus spp.</i> (SCN)**	2	4
<i>Streptococcus viridians</i>	0,25	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12	1
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,125	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,125	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5	4
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,25	0,5
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,5	4
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5	0,5
<i>Clostridium difficile</i>	0,25	0,5
<i>Propionibacterium spp.</i>	0,25	0,5

Примечание. \*MSSA — метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*.

\*\*SCN — коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*).

личению частоты выделения ванкомицинрезистентных штаммов энтерококков (VRE). Например, в больницах США с 1989 по 1993 г. она увеличилась с 0,3 до 7,9%, а в отделениях реанимации — до 13,6% [4, 5].

Таким образом, указанные проблемы антибактериальной терапии являются причиной интереса к гликопептидным антибиотикам, активным в отношении метициллинрезистентных стафилококков, пенициллинрезистентных пневмококков и энтерококков [6].

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь существует 2 представителя класса гликопептидов: ванкомицин и тейкопланин. Природный антибиотик ванкомицин хорошо известен врачам, поскольку применяется для лечения инфекций с 1958 г. Однако токсичность (нефро- и ототоксичность, транзиторная нейтропения, аллергические реакции, флебиты) и проблемы переносимости (покраснение верхнего плечевого пояса при внутривенном введении) ванкомицина лимитируют и затрудняют его использование у тяжелых пациентов [7]. Другим лекарственным средством с определенными преимуществами перед ванкомицином является тейкопланин — антибиотик, синтезированный и впервые примененный в клинической практике в Италии в 1988 г.

**Антимикробная активность тейкопланина.**

Тейкопланин обладает активностью в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий (*Staphylococcus spp.*, включая метициллинрезистентные штаммы, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Peptostreptococcus spp.*, *Corynebacterium jeikeium*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium spp.*, включая *C. difficile*). Механизм действия тейкопланина связан с ингибированием 2-го этапа образования пептидогликана и подавлением синтеза клеточной стенки бактерий [8].

Тейкопланин по многим характеристикам близок к ванкомицину, но *in vitro* в 2—4 раза более активен против метициллинчувствительных и метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, энтерококков, стрептококков (табл. 1) [9].

Антибиотик способен подавлять штаммы *Enterococcus faecalis*, резистентные к ванкомицину, актуальность которых постоянно возрастает [9].

**Фармакокинетика тейкопланина.** Биодоступность тейкопланина при внутримышеч-

ном введении составляет около 90%. Наибольшие различия в фармакокинетике двух указанных антибиотиков имеются в степени связывания с белками плазмы и скорости элиминации. Тейкопланин почти полностью (95%) связывается с белками плазмы, в то время как у ванкомицина этот показатель составляет около 55%. Тейкопланин за счет большей липофильности лучше проникает в ткани и фагоцитирующие клетки. Период полувыведения тейкопланина составляет 40—120 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки (табл. 2) [10—12].

**Переносимость тейкопланина.** По переносимости тейкопланин имеет ряд преимуществ перед ванкомицином: частота побочных эффектов не превышает 10%, у ванкомицина — 20—40% и зависит от степени чистоты препарата (лучше переносится хроматографически очищенный) и тяжести состояния пациента. Тейкопланин не вызывает развитие синдрома «красного человека» — гиперемии кожи и болезненных ощущений при внутривенном введении препарата быстрее, чем 1 г за 1 ч инфузии. Частота встречаемости нефротоксических эффектов в контролируемых исследованиях при дозе 6 мг/кг составила не более 0,6%. Ото-

Таблица 2

## Фармакокинетические показатели гликопептидов

Показатель	Тейкопланин (0,4 г)	Ванкомицин (1 г)
Пик концентрации в крови ( $C_{max}$ ), мг/л	12 после внутримышечного введения 50 после внутривенного введения	25—40
Связывание с белками, %	95	55
Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), ч	40—120 (в зависимости от метода определения)	6—8
Объем распределения ( $V_d$ ), л/кг	40—120	0,5—0,8
Выведение с мочой, %	80	90—100
Метаболизм, %	<5	<1
Диапазон терапевтических концентраций, мг/л	Максимальные (через 0,5 ч после внутривенного введения) — 20—40; минимальные (перед очередным введением) — 5—15	Максимальные (через 0,5 ч) — 20—50; минимальные (перед очередным введением) — 5—10
Способ применения	Внутривенно или внутримышечно	Медленная внутривенная инфузия
Суточная доза	400 мг	2 г
Кратность введения в сутки	1	2

токсические эффекты отмечались только при комбинации с аминогликозидами. Тейкопланин можно вводить как внутривенно, так и внутримышечно. При внутримышечном введении он не вызывает болезненность и развитие некрозов в области введения [10, 11].

В практике мирового здравоохранения имеется большой опыт применения тейкопланина для лечения инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, псевдомембранозного колита (*Clostridium difficile*) [13]. Проведенные в разных странах Европы исследования по лечению инфекционного эндокардита тейкопланином показали его высокую эффективность [14—16]. Однако на сегодняшний день антибиотик остается «новым» для практикующих врачей в республике.

Положительные свойства тейкопланина послужили основанием для его введения в формулярный список РНПЦ «Кардиология» в 2011 г., 4-й городской клинической больницы им. Н. Е. Савченко — в 2012 г.

Цель настоящего исследования — анализ клинической, микробиологической эффективности, а также переносимости тейкопланина при

режимах эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии и антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах.

## Материал и методы

Под наблюдением в 4-й городской клинической больнице им. Н. Е. Савченко Минска и в РНПЦ «Кардиология» находились 42 пациента, которым тейкопланин назначали в режимах эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии или с целью антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах (табл. 3). Среди обследованных пациентов были 23 (54,8%) мужчины и 19 (45,2%) женщины, средний возраст 61 [59—71] год.

Адекватность стартового режима терапии оценивали через 72 ч, эффективность — после окончания курса лечения (через 7—28 сут в зависимости от нозологической формы). Терапию считали эффективной в следующих случаях: через 72 ч после первого введения антибиотика у пациента улучшалось общее самочувствие, уменьшались признаки интоксикации,

Таблица 3

## Распределение пациентов в зависимости от цели назначения тейкопланина

Цель назначения	Профиль заболевания					
	хирургический		нефрологический и урологический		кардиологический	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эмпирическая терапия	20	47,6	4	9,5	5	11,9
Целенаправленная терапия после выделения возбудителя из крови	7	16,7	3	7,1	—	
Антибиотикопрофилактика	2	4,8	—		1	2,4

снижалась температура тела, уменьшались воспалительные изменения; по окончании курса лечения у пациентов наблюдалась стойкая положительная клинико-лабораторная динамика заболевания, констатировали факт санации очага инфекции; в послеоперационный период не было инфекционных осложнений.

Все пациенты получали «Тейкопланин-тф» (СООО «ТрайплФарм», Республика Беларусь) внутривенно. Длительность курса терапии составила от 7 до 28 сут, антибиотикопрофилактики — 24 или 48 ч (для кардиохирургических пациентов) после окончания операции.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ EXCEL 2007, STATISTICA 6.1 («StatSoft», США). Соответствие распределения признаков закону нормального распределения устанавливали с использованием критерия Шапиро—Уилка. При нормальном распределении данные сравнивали посредством критерия Стьюдента, в противном случае — при помощи критерия Манна—Уитни. Количественные показатели в зависимости от вида распределения представляли в виде среднего значения ( $M$ ) и среднего квадратического отклонения ( $s$ ) либо в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [ $LQ—UQ$ ].

Для сравнения количественных данных в зависимости от вида их распределения использовали параметрические и непараметрические методы статистики. Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$  [17, 18].

### Результаты и обсуждение

Эффективность выбранного режима антибактериальной терапии подтверждена положительной клинико-лабораторной динамикой заболевания у наблюдаемых пациентов через 72 ч

после назначения эмпирической антибактериальной терапии (табл. 4).

Руководствуясь опытом применения тейкопланина в мировой практике, при эмпирической антибактериальной терапии назначали его при высокой вероятности инфекций, вызванных резистентными к метициллину стафилококками, устойчивыми к пенициллину пневмококками, резистентными к ампициллину энтерококками: внутрибольничной пневмонии, абсцессах брюшной полости, инфицированных пролежнях, послеоперационной раневой инфекции, ангиогенных инфекциях. Антибиотик применяли при наличии признаков инфекционного процесса: температура тела выше  $37,5^{\circ}\text{C}$  в течение 2 сут и более, воспалительные изменения в гемограмме, подтвержденные очаги инфекции (табл. 5).

Тейкопланин чаще назначали в составе комбинированной эмпирической антибактериальной терапии (цефалоспорины 3-го или 4-го поколений, карбапенемы) при инфекциях кожи и мягких тканей. Это были пациенты с синдромом диабетической стопы при нарастании системной воспалительной реакции (повышение температуры тела, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и т. д.), при наличии локальных признаков нарастания гнойно-некротического процесса (перифокальный отек, формирование вторичных некрозов, гнойное отделяемое, характерный запах и т. д.) в глубине раневого дефекта, трофических язв. Антибактериальную терапию проводили на фоне лекарственных средств, улучшающих микроциркуляцию (пентоксифиллин, эмоксипин). При назначении антибиотика была достигнута положительная динамика инфекционного процесса: пациенты выписаны домой после консервативного лечения без признаков генерализации.

Таблица 4

#### Клинико-лабораторные показатели у пациентов, получающих тейкопланин, и эффективность антибактериальной терапии

Показатель	Значение показателя		Эффективность терапии
	до введения антибиотика	через 72 ч после введения антибиотика	
Температура тела, $^{\circ}\text{C}$	38,9 [37,8—39,2]	37,3 [36,4—37,5]*	Да
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	25,1 [16,7—31,8]	17,1 [10,3—19,4]*	Да
Лимфоциты, %	10 [12—17]	21 [19—29]*	Да
Моноциты, %	6 [5—8]	7 [5—8]	Да
Нейтрофилы сегментоядерные, %	78 [51—84]	65 [36—71]	Да
Нейтрофилы палочкоядерные, %	24 [18—43]	11 [9—16]*	Да
Эозинофилы, %	2 [1—3]	2 [1—4]	Да

\* $P < 0,05$ .

Таблица 5

**Структура очагов инфекции у пациентов, получающих тейкоплагин, и эффективность антибактериальной терапии**

Система организма	Очаг инфекции	Количество пациентов	Эффективность терапии
Органы дыхания	Пневмония	2	Да
Органы брюшной полости	Перитонит у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом	3	Да
	Абсцесс	3	Да
Кожа и мягкие ткани	Инфекции мягких тканей	21	Да
	Послеоперационная рана	2	Да
Сердце и крупные сосуды	Инфекционный эндокардит	5	Да
	Инфекции сосудов	3	Да

зованной и местной воспалительной реакции. Курс антибактериальной терапии составил от 7 до 16 сут.

Имеется положительный опыт применения тейкоплагина в комбинации с меропенемом у 2 пациентов с пневмонией, возникшей на 8—9-е сутки пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Инфекционный эндокардит — одна из наиболее тяжелых инфекций, вызываемых грамположительными микроорганизмами. Под нашим наблюдением находился мужчина 64 лет с ранним инфекционным эндокардитом протезированного клапана. Заболевание началось остро на 13-е сутки после операции: повысилась температура тела, появилась выраженная слабость. В крови выявлен лейкоцитоз до  $19 \cdot 10^9/\text{л}$  с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня прокальцитонина до 4 нг/мл (при нормальном значении менее 0,5 нг/мл). Пациенту назначена комбинированная антибактериальная терапия (меропенем и тейкоплагин). Диагноз инфекционного эндокардита подтвержден при ультразвуковом исследовании сердца. Через 72 ч выявлена положительная клинико-лабораторная динамика: нормализация температуры тела, уменьшение признаков

интоксикации и воспалительных изменений в крови, снижение уровня прокальцитонина в 2 раза. На 5-е сутки при нормальной температуре тела меропенем отменен, продолжена монотерапия тейкоплагинем (28 сут). В течение лечения отмечалась положительная динамика клинических, лабораторных и инструментальных данных. Пациент выписан на амбулаторное лечение.

В режиме целенаправленной этиотропной терапии тейкоплагин был назначен 10 пациентам, из крови которых в 4-й городской клинической больнице им. Н. Е. Савченко выделено 6 штаммов стафилококков (5 — *Staphylococcus aureus* и 1 — коагулазонегативный) и 4 штамма энтерококков, резистентных к ампициллину и чувствительных к тейкоплагину. Среди 6 выделенных стафилококков 5 были резистентными к метициллину (табл. 6).

Следует отметить выраженную положительную клинико-лабораторную, микробиологическую динамику заболевания у пациентов, получающих целенаправленную терапию.

Первоначально 8 пациентам тейкоплагин был назначен в комбинации с карбапенемами (меропенем или имипенем/циластатин), а после получения результатов бактериологического

Таблица 6

**Нозологические формы заболеваний у пациентов, получающих тейкоплагин, при целенаправленной антибактериальной терапии**

Нозологическая форма	Возбудитель	Количество пациентов	Эффективность терапии
Хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ	MSSA	1	Да
	MRSA	2	Да
Инфекционный эндокардит	MRSA	2	Да
Инфекционный эндокардит у внутривенного наркомана	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	Да
Инфекция культы бедра	MRSE	1	Да
Абсцесс брюшной полости	<i>Enterococcus faecalis</i>	3	Да



исследования крови — в виде монотерапии. Так, на 6-е сутки после выделения патогена из крови у пациентки С. 48 лет, получающей лечение перитонеальным диализом с диализным перитонитом, меропенем был отменен, и в течение последующих 14 сут она получала тейкоплин с учетом клиренса креатинина по 400 мг каждые 72 ч.

Молодой мужчина 24 лет, страдающий внутривенной наркоманией, поступил в больницу по поводу лихорадки неясного генеза. После обследования был диагностирован инфекционный эндокардит правых отделов сердца и назначена комбинация имипенем/циластатина 3 г в сутки и тейкоплина 400 мг в сутки. На 7-е сутки после получения результатов бактериологического исследования крови (увеличение *Enterococcus faecalis*) имипенем/циластатин отменен и последующие 5 нед пациент получал монотерапию тейкоплином. Побочные реакции в ходе лечения не были зарегистрированы. Выписан домой в удовлетворительном состоянии с сохраненной функцией клапанного аппарата сердца.

У мужчины 69 лет после оперативного вмешательства диагностирован абсцесс брюшной полости, по поводу которого ему назначена комбинированная терапия (меропенем и ванкомицин) в течение 5 сут без выраженной положительной клинико-лабораторной динамики заболевания. Из-за отсутствия клинической эффективности терапии после получения результатов бактериологического исследования крови (рост *Enterococcus faecium* из крови) ванкомицин был заменен на тейкоплин. Отсутствие эффекта от стартовой терапии ванкомицином, вероятно, можно объяснить уме-

ренной чувствительностью энтерококка к ванкомицину.

С целью контроля за токсическим действием тейкоплина на организм человека проведен лабораторный мониторинг. У наблюдаемых пациентов контролировали уровень заявленных в инструкции лабораторных показателей: мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до назначения антибиотика, через 72 ч после введения первой дозы и по завершении курса антибактериальной терапии. Клинически значимые лабораторные отклонения у пациентов за время назначения антибиотика не отмечены (табл. 7).

У 3 пациентов тейкоплин был назначен для профилактики раневой инфекции. Антибиотик вводили в дозе 400 мг, разведенной в 10—20 мл 0,9% раствора натрия хлорида за 60 мин до кожного разреза внутривенно струйно медленно. У 2 пациентов применение тейкоплина обосновано наличием непереносимости β-лактамов антибиотиков. Еще одна пациентка 62 лет с ревматической болезнью планировалась к оперативному вмешательству на клапанном аппарате сердца. В течение последнего года она 4 раза была госпитализирована в стационары и неоднократно получала комбинированную антибактериальную терапию цефалоспоридами, фторхинолонами, в том числе и респираторными, макролидами. За 2 года до этого при внутривенном введении ванкомицина у нее развился синдром «красного человека». Поэтому для проведения профилактики хирургической инфекции был выбран тейкоплин. Следует констатировать факт адекватности выбранного режима антибиотикопрофилактики.

Таблица 7

## Лабораторные показатели пациентов, получающих тейкоплин

Показатель	Референтное значение*	Значение лабораторного показателя		
		до назначения	через 72 ч	после завершения курса терапии
Мочевина, ммоль/л	1,7—8,33	6,4 [5,7—7,1]	7,4 [6,7—8,1]	5,7 [4,1—6,9]
Креатинин, ммоль/л	Жен. 0,044—0,080	0,054 [0,045—0,074]	0,068 [0,053—0,077]	0,073 [0,065—0,078]
	Муж. 0,053—0,097	0,061 [0,053—0,084]	0,069 [0,063—0,087]	0,086 [0,069—0,088]
АЛТ, ЕД/л	Жен. 5—32	14 [23—31]	27 [26—28]	29 [19—31]
	Муж. 5—42	25 [13—31]	37 [26—39]	39 [20—41]
АСТ, ЕД/л	Жен. 5—32	15 [13—21]	17 [16—28]	23 [19—30]
	Муж. 5—42	32 [31—38]	39 [20—42]	36 [35—40]
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	Жен. 35—104	68 [41—98]	65 [54—99]	72 [67—102]
	Муж. 40—129	74 [53—89]	84 [78—125]	85 [79—112]

Примечание. \*Значения установлены согласно инструкции к набору лабораторных реагентов.

Раны у наблюдаемых пациентов зажили первичным натяжением в срок. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Таким образом, на современном этапе развития отечественного здравоохранения, когда отмечается увеличение числа пациентов с высоким риском инфицирования грамположительными микроорганизмами, необходимо обратить внимание на возрастающую роль полирезистентных проблемных возбудителей (стафилококки и энтерококки) инфекционных осложнений и сепсиса. В этой ситуации тейкопланин можно применять в качестве антибактериального лекарственного средства.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent J. L., Bihari D. J., Suter P. M., et al. // *JAMA*.— 1995.— Vol. 274.— P. 639—644.
2. Duckworth G. L. // *Br. Med. J.*— 1993.— Vol. 307.— P. 1049—1052.
3. Klugman K. P. // *Eur. J. Clin. Microb. Inf. Dis.*— 1994.— Vol. 13.— P. 1—2.
4. National Nosocomial Infections Surveillance System participating hospitals. CDC. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin.— United States, 1989—1993.
5. Zeckel M. L. // *J. Chemother.*— 1997.— Vol. 9.— P. 311—335.
6. Felmingham D. // *Antibiotics and Chemotherapy* / Ed. F. O. Grady, H. P. Lambert, R. G. Finch, D. Greenwood.— New York, 1997.— P. 363—368.
7. Козлов С. Н., Страчунский Л. С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей.— М., 2009.
8. Яковлев С. В. // *Антибиотики и химиотерапия*.— 1999.— № 2.— С. 3—8.
9. Spencer R. C., Goering R. // *Int. J. Antimicrob. Agents*.— 1995.— Vol. 5.— P. 169—177.
10. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева.— М., 2003. (Рациональная фармакотерапия: Серия руководств для практикующих врачей. Т. 2).
11. Parenti F., Schito G. C., Courvalin P. // *J. Chemother.*— 2000.— Vol. 12 (Suppl. 5).— P. 5—14.
12. Harding I., Sorgel F. // *Ibid.*— P. 15—20.
13. Naber C. K., Erbel R., Baddour L. M., Horstkotte D. // *Int. J. Agents*.— 2007.— Vol. 29.— P. 262—265.
14. Wilson A. P., Gaya H. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1996.— Vol. 38.— P. 507—521.
15. Murdoch D. R., Corey G. R., Hoen B., et al. // *Arch. Int. Med.*— 2009.— Vol. 169.— P. 463—473.
16. Brogden R. N., Peters D. H. // *Drugs*.— 1994.— Vol. 47.— P. 823—854.
17. Мамаев А. Н. Основы медицинской статистики.— М., 2011.
18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.— М., 2002.

Поступила 04.04.14.

#### ADMINISTRATION OF TEICoplanin AS ANTIBACTERIAL THERAPY FOR HIGH RISK OF LIFE-THREATENING INFECTIONS DEVELOPMENT

A. A. Samson, A. G. Bulgak, D. M. Toropilov, V. Ya. Yanushko

**Objective.** As soon as glycopeptides antibiotics being highly active against most resistant Gram-positive cocci such as methicillin-resistant staphylococci, penicillin-resistant pneumococci, and enterococci have been attracting more attention an analysis of the teicoplanin (an antibacterial drug) clinical and microbiological efficiency and tolerance was the objective of the study.

**Materials and methods.** Forty two patients prescribed the antibiotic either within the empiric and targeted therapeutic regimes or as an antibiotic prophylactic agent were observed. Every patient was injected teicoplanin intravenously. The therapeutic course lasted for 7 to 28 days, the antibiotic prophylaxis lasted for 24 or 48 hours. Every patient prescribed the antibiotic as a therapeutic agent demonstrated symptoms of an infectious process: body temperature over 37.5°C for 2 or more days, inflammatory changes in the blood picture, presence of infection foci confirmed by documents. Within the empiric antibacterial therapeutic regime teicoplanin was prescribed for infections resistant to methicillin-resistant staphylococci, penicillin-resistant pneumococci, and enterococci: hospital-acquired pneumonia, abdominal abscesses, infected decubital ulcers, postoperative wounds, infected vessels, infected thromboses of arteriovenous fistula. After microorganisms strains susceptible to teicoplanin had been isolated from blood nine persons were administered teicoplanin as a targeted etiotropic therapy. Three persons were prescribed teicoplanin for wounds infection antibiotic prophylaxis after surgical interferences, including cardiologic surgeries. Laboratory values were monitored for controlling development of possible teicoplanin associated side and undesirable effects. The patients' laboratory variables had been registered initially — before the antibiotic prescription, in 72 hours after the first dose administration, and after the antibacterial course completion.

**Key words:** glycopeptides, teicoplanin, Gram-positive microorganisms, enterococcal infection, staphylococcal infection.

#### Адрес для корреспонденции:

Самсон Алла Алексеевна.  
4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко.  
220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110; сл. тел. (8-017) 208-95-74.



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

**В. С. УЛАЩИК**

## **ЕВГЕНИЙ ВИТОЛЬДОВИЧ КОРЧИЦ (1880—1950)**

Институт физиологии НАН Беларуси

Среди выдающихся хирургов, внесших заметный вклад в становление хирургии в Белоруссии, заметную роль сыграл заслуженный деятель науки БССР, член-корреспондент АН БССР, доктор медицинских наук, профессор Е. В. Корчиц.

Евгений Витольдович Корчиц родился в Ташкенте 29 марта 1880 г. в семье военнослужащего. После окончания гимназии в 1898 г. он поступил на естественное отделение физико-математического факультета Петербургского университета, который окончил в 1904 г. с дипломом первой степени и званием кандидата естественных наук. В 1907 г. Е. В. Корчиц был принят на учебу на III-й курс медицинского факультета Московского университета, после окончания которого в 1910 г. стал работать вначале земским врачом в м. Дубровно Могилевской губернии, затем заведующим земской уездной больницей в г. Сенно. В 1913 г. Е. В. Корчиц переехал в Туркестан и работал ординатором Ташкентской городской больницы, где организовал биохимическую и клиническую лаборатории — первые в этом регионе. В 1914 г. он был приглашен в Краснокрестную больницу ординатором хирургического отделения, возглавляемого профессором П. Ф. Боровским. Как отмечал впоследствии Евгений Витольдович, профессор П. Ф. Боровский способствовал формированию его как хирурга и научного работника.

В 1915 г. Е. В. Корчиц был призван в армию и служил хирургом в военных госпиталях Ташкента и Верного (с 1921 г. Алма-Ата).

В 1922—1925 гг. в Петрограде в хирургических клиниках Военно-медицинской академии под руководством известных ученых В. А. Опеля (1872—1932) и В. Н. Шевкуненко (1872—1952) он работал над докторской диссертацией. Закончив ее, Е. В. Корчиц переехал на постоянную работу в Белоруссию. В 1927 г., работая старшим ассистентом клиники факультетской хирургии Белорусского государственного университета (БГУ), Е. В. Корчиц успешно защитил диссертацию на тему: «Механизм и классификация переломов основания черепа у брахи- и долихоцефалов» и получил ученую степень доктора медицинских наук. Кроме того, в этот период он впервые в Белоруссии провел операцию на сердце с благоприятным исходом.



В 1929 г. ему присвоено звание профессора и поручено заведование кафедрой общей хирургии медицинского факультета БГУ. Этот год может

считаться годом начала самостоятельного существования кафедры общей хирургии, до этого она была объединена с кафедрой факультетской хирургии. За короткий срок кафедра была укомплектована опытными кадрами, оснащена учебными пособиями, при ней создана экспериментальная лаборатория. Самое серьезное внимание в эти годы Евгений Витольдович уделял педагогической работе. Профессор Е. В. Корчиц, как отмечали его ученики, чи-

тал лекции живо, интересно и увлекательно, сопровождал их яркими примерами из собственной практики, и студенты отвечали ему безграничной любовью. Их привлекала и его оперативная техника, которая к этому периоду достигла совершенства: он оперировал блестяще, быстро, четко, уверенно. Получаемые при этом хорошие результаты и теплое отношение Евгения Витольдовича и его сотрудников к пациентам способствовали созданию огромного авторитета клинике.

В 1931 г. Е. В. Корчиц покинул Минск и вновь вернулся туда в конце 1933 г., но уже на кафедру факультетской хирургии Минского государственного медицинского института (МГМИ), которой руководил с 1934 г. по 1941 г. Одновременно он заведовал кафедрой хирургии Белорусского института усовершенствования врачей. В этот период он много сделал для создания в республике онкологической службы, а также основал зобную станцию. Много внимания Евгений Витольдович уделял и работе общества хирургов БССР, председателем которого был с 1936 г. В 1939 г. профессор Е. В. Корчиц был удостоен звания «Заслуженный деятель науки БССР».

Во время Великой Отечественной войны (с августа 1941 г. по август 1943 г.) Е. В. Корчиц руководил кафедрой общей хирургии в Ташкентском медицинском институте и одновременно являлся консультантом эвакогоспиталей. В 1943 г. он переехал в Ярославль, где заведовал кафедрой госпитальной хирургии восстановленного Минского медицинского института, а после освобождения БССР от немецких оккупантов вернулся вместе с медицинским институтом в Минск и возглавил госпитальную хирургическую клинику МГМИ (1944—1950 гг.). Одновременно он возглавлял Республиканский онкологический диспансер и противозобную станцию, основанные им еще до войны. Противозобная станция впоследствии была преобразована в эндокринологический диспансер.

На протяжении всей жизни Е. В. Корчиц активно занимался научной работой и подготовкой научно-педагогических кадров высшей квалификации. В научном плане он изучал многие вопросы общей и частной хирургии, нейрохирургии, хирургической эндокринологии, онкологии, урологии, травматологии и ортопедии, гинекологии. Большое внимание он уделял хирургиче-

скому лечению легочного туберкулеза, спленомегалий, переломов трубчатых костей, эндемического зоба и др. Результаты проведенных исследований нашли отражение в более чем 100 научных работах. Он опубликовал ряд монографий: «Общий наркоз» (1931), «Хирургическое лечение туберкулеза легких» (1933), «Хирургические спленомегалии» (1939), был автором замечательных учебников: «Методика обследования хирургических больных» (1931), «Антисептика и асептика» (1931).

Под его руководством успешно защищены 19 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Подготовке научных и практических кадров он отдавался со всей страстью педагога. Многие его ученики (В. В. Бабук, Н. И. Бобрик, А. А. Грейман, А. И. Михельсон, И. М. Стельмашонок и др.) возглавляли кафедры и успешно развивали творческое наследие учителя. Свидетельством его успехов в науке было избрание Евгения Витольдовича членом-корреспондентом АН БССР и приглашение на работу в Институт теоретической и клинической медицины АН БССР (1947).

Наряду с многосторонней научно-педагогической и врачебной деятельностью профессор Е. В. Корчиц вел большую общественную работу. В течение многих лет (1936—1947) он был председателем Белорусского научного медицинского общества хирургов и членом Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения БССР, являлся инициатором и организатором двух съездов хирургов БССР, а также многих научно-практических конференций хирургов. Большую работу он проводил и как член Всесоюзных противоракового и противозобного комитетов.

Самоотверженный и безупречный труд профессора-хирурга Е. В. Корчица был по достоинству оценен правительством страны: он награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени (1944, 1950), многими медалями, в том числе «За победу над Германией» и «За доблестный труд в Великой Отечественной войне», а также почетными грамотами Верховного Совета БССР.

Ушел из жизни Евгений Витольдович Корчиц — замечательный человек, патриот, блестящий хирург, отличный учитель и педагог — 16 мая 1950 г. Похоронен на Военном кладбище в Минске.



27 мая 2014 г. после тяжелой и продолжительной болезни на 56-м году жизни перестало биться сердце известного ученого-морфолога, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии Буковинского государственного медицинского университета, члена Президиума правления научного общества АГЭТ Украины Юрия Танасьевича Ахтемийчука.

Ю. Т. Ахтемийчук родился 12 сентября 1958 г. в с. Ставчаны Кицманского района Черновицкой области. В 1978 г. закончил фельдшерское отделение Черновицкого медицинского училища, в 1984 г. — с отличием окончил Черновицкий медицинский институт. В 1984—1987 гг. обучался в аспирантуре при кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии этого же института, одновременно проходил специализацию по специальности «врач-уролог». В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Развитие и становление топографии лоханок и мочеточников в раннем периоде онтогенеза человека». С 1987 г. Юрий Танасевич работал ассистентом, с 1993 г. — старшим преподавателем, а с 1994 г. — доцентом ка-

## ПАМЯТИ ЮРИЯ ТАНАСЬЕВИЧА АХТЕМИЙЧУКА

федры топографической анатомии и оперативной хирургии. В 1997 г. был избран на должность заведующего этой же кафедрой. В 2000 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Развитие и становление топографии органов и структур забрюшинного пространства в раннем онтогенезе человека». В 2002 г. Ю. Т. Ахтемийчуку присвоено ученое звание профессора.

Научное мировоззрение Ю. Т. Ахтемийчука формировалось под влиянием выдающихся учителей-профессоров В. А. Малишевской, В. Н. Круцяка, В. И. Проняева. По совместительству Юрий Танасевич был первым деканом факультета подготовки помощников врача (1994—1995), заведующим отделением интернатуры (2000—2003), заведующим отделом докторантуры, аспирантуры, магистратуры и клинической ординатуры (2005—2009), исполняющим обязанности проректора по научно-педагогической работе (2009—2011) Буковинского государственного медицинского университета.

Профессор Ю. Т. Ахтемийчук был основателем и главным редактором научного журнала Украины «Клиническая анатомия и оперативная хирургия», ответственным секретарем (1997—2002) научного журнала «Буковинский медицинский вестник», членом редакционной коллегии и редакционного совета научных журналов Украины — «Буковинский медицинский вестник», «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина» (Черновцы), «Вестник морфологии» (Винница), «Морфология» (Днепропетровск), «Вестник проблем биологии и медицины» (Полтава), «Научный вестник Ужгородского университета. Серия Медицина» (Ужгород), «Curierul medical» (Кишинев), «Здравоохранение» (Минск).

Ю. Т. Ахтемийчук был председателем Черновицкого областного общества АГЭТ Украины, членом специализированного диссертационного совета Д 58.601.01 Тернопольского го-

сударственного медицинского университета имени И. Я. Горбачевского.

Научные исследования Ю. Т. Ахтемийчука посвящены изучению проблем половозрастных закономерностей строения и топографо-анатомических взаимоотношений органов и структур в онтогенезе, особенностей возрастной и половой эмбриотопографии. Именно Ю. Т. Ахтемийчука по праву можно считать основоположником учения о перинатальной анатомии, которое он активно внедрял на протяжении 2010—2014 гг.

Профессору Ю. Т. Ахтемийчуку были присущи такие качества, как трудолюбие, мудрость, человечность, большая эрудиция, которые снискали уважение среди коллег и учеников, получили признание не только в Украине, но и в Республике Беларусь, Молдове, Российской Федерации.

Под руководством профессора Ю. Т. Ахтемийчука защищено 2 докторские и 14 кандидатских диссертаций, подготовлен 1 магистр медицины. Он являлся автором более 400 научных работ, в том числе 10 монографий, 4 учебников, 12 учебных пособий, 250 статей, 30 авторских свидетельств и патентов на изобретения, 1 методических рекомендаций.

Активная общественная и научно-педагогическая деятельность Юрия Танасевича отмечена многими почетными грамотами и благодарностями. Профессор Ю. Т. Ахтемийчук — лауреат премии Черновицкого городского совета имени Б. Л. Радзиховского (2003).

*Сотрудники Черновицкого областного отделения Научного общества АГЭТ Украины, Буковинского государственного медицинского университета, редакция журнала «Здравоохранение» выражают соболезнования родным, родственникам, друзьям и коллегам в связи с утратой Юрия Танасевича Ахтемийчука.*



А. С. КАРПИЦКИЙ, А. П. ХИНИЧ, А. Р. ДОБРИЯНЕЦ

## СОЛИТАРНАЯ ЯЗВА ПРЯМОЙ КИШКИ

Брестская областная больница

*Дана характеристика солитарной язвы прямой кишки. Описаны причины, методы диагностики, дифференцирование ее от других заболеваний, способы лечения. Приведено собственное клиническое наблюдение.*

**Ключевые слова:** солитарная язва прямой кишки, клинические проявления, эндоскопическое обследование.

Одиночная (солитарная) язва прямой кишки — заболевание, характеризующееся наличием единичных язвенных дефектов слизистой оболочки прямой кишки, которое клинически проявляется ощущением неполного опорожнения прямой кишки при дефекации и ректальными кровотечениями. Клинические проявления синдрома солитарной язвы прямой кишки (ССЯПК) разнообразны. Наиболее частыми его причинами являются: выпадение передней стенки прямой кишки (поэтому язвы и локализируются чаще на передней стенке прямой кишки); полное наружное выпадение прямой кишки; так называемое внутреннее выпадение (инвагинация) вышележащих подвижных отделов прямой кишки в просвет нижнеампулярного отдела — как одно из проявлений синдрома обструктивной дефекации. Данное состояние ассоциируется с чрезмерным натуживанием при дефекации, при котором наблюдается сокращение, а не релаксация наружного анального сфинктера и пуборектальных мышц. Изменения слизистой оболочки представляют собой ограниченные изъязвления, обусловленные травматизацией оболочки при сокращении мышц и перемещением слизистой оболочки с ее ишемией. Иногда язвы образуются из-за того, что для облегчения акта дефекации пациент прибегает к пальцевому пособию.

Заболевание чаще возникает у женщин (примерно в 2/3 случаев). Основными симптомами ССЯПК являются выраженные расстройства дефекации в различных вариантах и ректальные кровотечения с выделением слизи, нередки симптомы выпадения.

Ректороманоскопия позволяет обнаружить одну или несколько язв, расположенных чаще на передней стенке в месте пролабации слизистой оболочки. В биоптате из ректальной язвы выявляют смыкающиеся характерным образом мышечные волокна и умеренные явления фиброза. Специфический вид солитарной язвы или нескольких изъязвлений с серо-белыми налетами на дне необходимо дифференцировать от псевдомембранозного колита. Такие язвы никогда не малигнизируются.

В диагностике ССЯПК наряду с ректороманоскопией и колоноскопией принципиально важна ирригоскопия (в том числе в вертикальном положении больного и с натуживанием) или МРТ-проктография. Эти исследования обязательны при синдроме обструктивной дефекации для выявления внутреннего выпадения прямой кишки.

Дифференцируют данное заболевание от язвенного колита и болезни Крона, а также рака прямой кишки. В отличие от воспалительных заболеваний, при одиночной язве прямой кишки неэффективны кортикостероиды, что также может являться диагностическим критерием.

Лечение ССЯПК основывается на эффективном устранении запора (введение в рацион продуктов, богатых пищевыми волокнами, прием лактулозы, прукалоприда). Местное применение мазей или кортикостероидных свечей не оправдано, поскольку язвы прямой кишки не являются первично-воспалительным заболеванием.

При установленном диагнозе и неэффективности проводимых лечебных мероприятий целесообразно направление пациентов на консультацию хирурга-проктолога.

В связи с редкостью данной патологии, которая трудно поддается медикаментозному лечению, а также малой информированностью, отсутствием печатных работ в республике, ниже приведено собственное клиническое наблюдение.

*П а ц и е н т к а О., 1969 г. р. Поступила в гастроэнтерологическое отделение Брестской областной больницы 01.04.2011 с жалобами на боли по левому фланку живота, в левой подвздошной области, плотный, периодически с примесью крови и гноя стул 1 раз в*

сутки после значительного натуживания, вздутие живота.

Из анамнеза известно, что пациентка длительное время имеет склонность к запору, плохо регулируемому с помощью диеты, обогащенной клетчаткой, физических упражнений, и лишь в небольшой степени отвечающему на прием слабительных средств (препараты сенны, крушины, бисакодил).

С диагностической целью пациентке выполнены общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, иммунограмма, макро- и микроскопическое исследование кала, ФГДС, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, колоноскопия. Из патологических отклонений в общем анализе крови от 01.04.2011 отмечался небольшой лимфоцитоз — до 37%. Тотальная колоноскопия от 31.03.2011: в прямой кишке по передней стенке на 7 см от ануса и проксимальнее до 20 см — 3 плоские поверхностные язвы до 1,0—2,0 см, покрытые налетами слизи, нежной пленкой фибрина. В биопсии из прямой кишки от 04.04.2012 выявлен фибрин, лейкоциты, слущенный эпителий желез, слизь. Выставлен диагноз солитарной язвы прямой кишки. Проведено лечение внутривенным введением цефтриаксона, месаколом, фолиевой кислотой, лактулозой. При выписке сохраняется примесь крови и слизи в каловых массах при натуживании, отсутствуют позывы на дефекацию. Пациентке рекомендована консультация проктолога.

Следующее обращение пациентки в отделение гастроэнтерологии Брестской областной больницы произошло в июле 2011 г. после безуспешного лечения в отделении проктологии, где был выставлен диагноз язвенного колита и проводилось консервативное лечение согласно протоколам Минздрава Республики Беларусь. Жалобы сохранялись прежние. Общий анализ крови от 29.07.2011: эр. —  $4,32 \cdot 10^{12}/л$ , Hb — 118 г/л, л. —  $7 \cdot 10^9/л$ , ц.п. — 0,82, ретикулоц. — 9, тромб. —  $185 \cdot 10^9/л$ , п.нейт. — 8%, с.нейтр. — 65%, лимф. — 19%, мон. — 8%, СОЭ — 24 мм/ч.

Колоноскопия от 01.08.2011: осмотрена прямая и часть сигмовидной кишки до 70 см. Форма просвета и рельеф складок не деформированы. Слизистая оболочка в пределах видимости бледно-розовая с участками незначительной гиперемии и отека. На расстоя-

нии около 10 см от ануса на передней стенке обнаружено поверхностное изъязвление с тонким налетом фибрина до 3,5—4,0 см длиной и около 1,5 см шириной. Ригидность при инструментальной пальпации не отмечалась. Заключение: язва прямой кишки. В биоптате — фибрин, лейкоциты. Продолжен прием месакола, мотилака, к лечению добавлен дексаметазон, на фоне чего выписана с улучшением — стул без примесей крови и слизи, однако склонность к запорам оставалась. Рекомендован длительный прием месакола, фолиевой кислоты, лактулозы, дюспаталина, свечей сульфасалазина.

Несмотря на упорное длительное лечение, в марте 2013 г. пациентка вновь обратилась за медицинской помощью в отделение гастроэнтерологии Брестской областной больницы с жалобами на вздутие живота, отсутствие позывов на дефекацию, стул при выраженном натуживании 1 раз в сутки с примесью крови и слизи, а также частые головные боли, повышение АД на фоне абдоминального дискомфорта. 22.03.2013 проведена колоноскопия, с помощью которой на расстоянии 8—12 см от ануса в прямой кишке на передней стенке вновь выявлен неглубокий продольный извилистый язвенный дефект слизистой оболочки с незначительно отечными краями длиной до 4 см. Вокруг язвенного дефекта отмечались незначительная деформация и гиперемия слизистой оболочки. В биоптате — фибрин, лейкоциты, гранулематозная ткань, поверхностный фрагмент слизистой оболочки толстой кишки.

Общий анализ крови от 19.03.2013: эр. —  $4,37 \cdot 10^{12}/л$ , Hb — 120 г/л, л. —  $4,1 \cdot 10^9/л$ , СОЭ — 28 мм/ч, тромб. —  $265 \cdot 10^9/л$ , п.нейтр. — 3%, с.нейтр. — 59%, лимф. — 34%, мон. — 3%. По результатам проведенных исследований — ОАК, БАК, ИФА ВИЧ, ИФА маркеров вирусных гепатитов В и С, УЗИ органов брюшной полости, ФГДС — отклонения от нормы не выявлены. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить прием свечей с метилурацилом, свечей с месалозолом ректально, прием резолора (прукалоприд) для стимуляции перистальтики в толстой кишке, также ввиду отрицательной динамики при эндоскопическом исследовании — отсутствие рубцевания и увеличение в размере язвенного дефекта в прямой кишке — консультация

проктолога в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии, колопроктологии и лазерной хирургии на базе Минской областной клинической больницы для выбора тактики дальнейшего лечения и возможной хирургической коррекции. Пациентка госпитализирована 27.09.2013 в проктологическое отделение Минской областной больницы, где после дообследования (по результатам ирригоскопии выявлено внутреннее выпадение прямой кишки) выставлен клинический диагноз: синдром obstructивной дефекации. Внутреннее выпадение прямой кишки. Солитарная язва прямой кишки. Выполнена соответствующая диапазону операция: ректопексия, сигмопликация и ликвидация глубокого Дугласова кармана, что позволило ликвидировать запоры и создать условия для заживления солитарной язвы. В контрольной сигмоскопии от 29.01.2014 выявлена целостная, гладкая слизистая с участками отека и легкой гиперемии. Заключение: патологии не выявлено (осмотр до отметки 60 см).

Таким образом, установление диагноза солитарной язвы прямой кишки основано на оценке клинических проявлений (длительно существующие запоры, примесь крови и слизи в

кале), а также данных эндоскопического обследования (ректороманоскопия, колоноскопия с выявлением язвенных повреждений в дистальных отделах толстой кишки, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии).

### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Мак-Нелли П. Р. Секреты гастроэнтерологии. Язвы толстой кишки. — М., 1999.
2. Ивашкин В. Т., Раппопорт С. И. Справочник практического врача по гастроэнтерологии. — М., 1999.
3. Ивашкин В. Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. — М., 2003.
4. Трэвис С. П. Л., Тэйлор Р. Х., Мисевич Дж. Дж. Гастроэнтерология. Язва прямой кишки. — М., 2002.
5. Генри М., Свош М. Колопроктология и тазовое дно. — М., 1988. — С. 459—460.

Поступила 18.03.14.

### RECTUM SOLITARY ULCER

**A. S. Karpitsky, A. P. Khinich, A. R. Dobriyanets**

*Rectum solitary ulcer characteristics are presented. The causes of the same as well as the methods for the disease diagnosis, differentiation with other diseases, and management techniques are described. The authors' own clinical observation is presented.*  
**Key words:** rectum solitary ulcer, clinical manifestations, endoscopic examination.

#### Адрес для корреспонденции:

Карпицкий Александр Сергеевич.  
 Брестская областная больница.  
 224027, г. Брест, ул. Медицинская, 7; сл. тел. (8-0162) 42-00-61.

#### ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 7 2014 г.  
 Рецензируемый научно-практический журнал  
 Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.  
**Регистрирующий орган:**  
 Министерство информации Республики Беларусь  
**Учредитель**  
 Министерство здравоохранения Республики Беларусь

#### Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович  
**Редакция**  
 Вронская Т. П. (информация, реклама)  
 Гелжец Н. Ф. (верстка)  
 Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)  
 Дизайн обложки: Сергей Саркисов

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,  
 для индивидуальных подписчиков – 74912,  
**Цена:** свободная

Подписано в печать 25.06.2014.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.  
 Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,1  
 Тираж 1869 экз. Зак. 1761

#### Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28  
 Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48  
 E-mail: zdrav@tut.by  
 zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

#### Типография:

Республиканское унитарное предприятие  
 “Издательство “Белорусский Дом печати”  
 ЛП №02330/106  
 Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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