



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№4/2015

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.
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.
ГЕРАСИМЕНКО М. А.
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.
ШИЛО В. Д.
ШРУБОВ В. И.
ЩАСТНЫЙ А. Т.

Дорогие коллеги!

Первый санитарный автомобиль в Минске появился в апреле 1911 г., раньше чем в Москве, Санкт-Петербурге и Киеве. За год сделано 18 выездов. Вызов автомобиля с медицинским персоналом стоил три рубля, деньги по тем временам немалые. Прошли годы. Как сегодня живет служба скорой медицинской помощи (СМП)?

Вторая половина XX — начало XXI вв. ознаменовались ростом числа техногенных аварий, катастроф и гибелью тысяч людей. Служба «103» стала чрезвычайно востребована. Однако сейчас наблюдается деформация работы СМП. Взяв на себя часть функций первичного звена медицинской помощи, она выполняет задачи ей не свойственные. Обусловлено это недостаточной профилактической направленностью амбулаторно-поликлинической службы, старением населения, увеличением числа хронических заболеваний, алкоголизмом. Необоснованные вызовы (около 30%) компенсируют неукомплектованность поликлиник кадрами, отсутствие преемственности со СМП, незаинтересованность участковых медиков в конечных результатах своего труда. «Скорую» вызывают что-

бы «провериться», без очереди попасть в стационар, сделать «укол», ЭКГ, измерить АД, полечить ссадину, устранить синдром алкогольного похмелья. Отсутствие критериев вызова, доступность, недостаточное понимание назначения СМП обуславливают вызывающе-потребительское отношение населения к этой службе.

Почему «скорая» превратилась в «обслужу на колесах», с которой можно не здороваться, не прощаться, не благодарить? Почему во время работы поликлиник нужно выезжать к больным с температурой, головной болью, радикулитом, хроническими заболеваниями, незначительным повышением АД? К службе «102» все горожане относятся с должным почтением, а медиков СМП порой не считают не только за врачей, но и за людей. Жалобы пишут по любому поводу в разные инстанции, где в два счета найдут виновных и подтвердят, что «пациент всегда прав». Общий недуг многих пациентов «скорой» — сердечная недостаточность, не в медицинском, а в нравственном смысле. Врачи и фельдшера, встречаясь с откровенным хамством, а то и с угрозами, наученные горьким опытом не моют руки на выезде, меньше спрашивают и больше молчат — работа в условиях постоянного «выгорания» не всегда к этому располагает.

Приходит время исчезновения особой категории медиков — поколения «советских» врачей. Они «сдают» свои позиции и делают это с болью в душе за своих сограждан. Недавно в Фейсбуке появилось письмо «советского» врача СМП. Вот его текст: «Вы не сберегли поколение хороших врачей, люди. Вам его подарило время как компенсацию за ошибки социалистического прошлого, одно из немногих ценного, что вы могли иметь даром. Вы сгноили этот подарок — жалобами, кляузными, оскорблениями, недовольством, молчанием, равнодушием, ненавистью к тем, кто из последних сил, за нищенскую зарплату, имея огромные обязанности и не имея никаких прав, пытался бороться за ваше здоровье. А теперь это поколение, воспитанное в духе альтруизма, гуманизма и бескорыстия, благополучно вымерло. Остались лишь крохи. Новые врачи уже не будут такими — они растут в другой эпохе... И, как дети своей эпохи, они не смогут вести себя как то уходящее во тьму поколение, которое вы добываете. Вы молчали, когда врачи жили на нищенскую зарплату. Вы хором осуждали, когда врач, спасший тысячу, не спасал одного. Вы доносили, когда врач, дошедший до нервного срыва, ругал вас за необоснованный вызов. Вы не обращали внимания, что люди, спасающие ваши жизни, живут без социальных льгот, без привилегий, без достойного уважения к своему труду. Вы предали врачей, люди. Куда уходят врачи? Подальше от вас, верьте слову. Умирая в нищете, от инфарктов, инсультов и онкологии, забытые всеми спасенными и исцеленными, они уходят в лучший мир, где не будет таких, как вы...» Этот «крик души» нельзя читать без волнения. Прав Эзоп (6 в. до н.э.): «Вдвойне тяжелее переносить обиды со стороны тех людей, от которых мы всего менее вправе ожидать их».

Прошло более 100 лет после появления на улицах Минска санитарного автомобиля... Что впереди у службы скорой медицинской помощи?

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

Малолеткина О. Л. Цитокины в прогнозе осложнений индукции родов динопростон гелем 4

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Вайнилович Е. Г., Какунин А. М., Очеретний М. Д., Горчакова А. Г., Бурькин П. С. Длительная респираторная поддержка детям на дому в Республике Беларусь 8

Лекции и обзоры

Улащик В. С. Современные технологии направленного транспорта лекарственных веществ 12

Лущик М. Л., Тузова А. А., Данилова Л. И., Дрозд В. М. Ведение беременности у женщин, прооперированных по поводу карциномы щитовидной железы 20

Немцов Л. М. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике при заболеваниях печени 26

Обмен опытом

Скугаревская М. М., Буйская Н. И., Старцев А. И., Кононович И. В. Синдром риска первого психоза: клинические предпосылки прогрессирования состояния ... 35

Луцкая И. К., Кравчук И. В., Ковецкая Е. Е., Данилова Д. В., Гранько С. В. Профилактика и лечение заболеваний полости рта у пациентов с почечной патологией 40

Записки опытного клинициста

Кондурцев В. А. Искусство клинического обхода. Общение с больными 45

В помощь практическому врачу

Воробей А. В., Шулейко А. Ч., Орловский Ю. Н., Вижинис Ю. И. Оптимизация хирургического лечения дуоденальной непроходимости при хроническом панкреатите 57

Случаи из практики

Ковальчук В. И. Открытые ранения сердца у детей 62

Новости ВОЗ в Беларуси

Интегрированное ведение болезней детского возраста 66

Круглый стол

Безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств в детской и взрослой практике 68

Юрист разъясняет 76

Медицина Беларуси в лицах

Шумин Н. С. Моисей Анисимович Хазанов (1887—1964) 77

В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей 79

Clinical Medicine

Maloletkina O. L. Cytokines in predicting complications in Dinoproston gel labor induction

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Vainilovich E. G., Kakunin A. M., Otcheretny M. D., Gorchakova A. G., Burykin P. S. Long time respiration support of Belarus children at home

Lectures and Reviews

Ulashchik V. S. Up-to-date technologies of targeted transportation of medicinal products

Lushchik M. L., Tuzava A. A., Danilova L. I., Drozd V. M. Pregnancy management in women operated on for thyroid carcinoma

Nemtsov L. M. Syndrome of bacteria overgrowth under liver diseases

Sharing Experience

Skugarevskaya M. M., Buyskaya N. I., Startsev A. I., Kononovich I. V. Syndrome of risk of the first psychosis: clinical aspects of condition course

Lutsкая I. K., Kravchuk I. V., Kovetskaya E. E., Danilova D. V., Granko S. V. Prevention and treatment of oral diseases in patients having renal pathology

Experienced Clinician's Reminiscences

Kondurtsev V. A. Art of clinical rounds: Communicating patients

Help to Practitioner

Varabei A. V., Shuleika A. Ch., Arlouski Yu. N., Vizhinis Yu. I. Duodenal obstruction optimal surgical management for chronic pancreatitis

Case Reports

Kovalchuk V. I. Open heart wounds in children

WHO News in Belarus

Integrated management of childhood diseases

Talking at Round Table

Safe use of non-steroid anti-inflammatory drugs in children and adults management

Lawyer is Explaining

Belarus Medicine in Portraits

Shumin N. S. M. A. Khazanov (1887—1964)

At Leisure Time

Celebrated doctors' profound expressions



О. Л. МАЛОЛЕТКИНА

ЦИТОКИНЫ В ПРОГНОЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНДУКЦИИ РОДОВ ДИНОПРОСТОН ГЕЛЕМ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Оценить уровень общих и местных маркеров системного воспалительного ответа — ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) в крови и цервикальной слизи у женщин с доношенной беременностью перед спонтанным началом родовой деятельности, перед и после индукции родов динопростон гелем.

Материал и методы. Обследованы 92 пациентки, госпитализированные для родоразрешения в Клинический родильный дом Минской области с февраля 2010 г. по сентябрь 2012 г. в сроке беременности 37—42 нед.

Основную группу составили 35 женщин с индуцированными интравагинальной формой динопростон геля родами. В зависимости от исхода родов выделены две подгруппы. В подгруппу А (n=26) вошли женщины с осложнениями родов для матери, благоприятным или неблагоприятным исходом родов для матери и плода. Подгруппу Б составили 9 пациенток, у которых роды произошли через естественные родовые пути без осложнений и с благоприятным исходом для матери и плода. Контрольная группа состояла из 35 беременных с самопроизвольными, физиологическими родами.

Уровень про- и противовоспалительных лейкинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и α -ФНО) определялись в плазме крови и цервикальной слизи у женщин с доношенной беременностью перед спонтанным началом родовой деятельности, перед и после индукции родов динопростон гелем.

Результаты. Через 6 ч после индукции родов динопростон гелем уровень α -ФНО в плазме крови составил 2,3 пг/мл и менее, в цервикальной слизи повысилось содержание ИЛ-4 в 2 раза по сравнению с исходным, а уровень ИЛ-8 в 2 раза снизился.

Установлены пороговые значения уровней цитокинов, характерные для физиологических самопроизвольных родов: в плазме крови — ИЛ-4 3,0 пг/мл, ИЛ-8 21,1 пг/мл, ИЛ-10 0,9 пг/мл, α -ФНО 2,9 пг/мл; в цервикальной слизи — ИЛ-4 0 пг/мл, ИЛ-8 316,3 пг/мл, ИЛ-10 1,8 пг/мл, α -ФНО 1,4 пг/мл.

Заключение. Полученные данные о содержании цитокинов в плазме крови и цервикальной слизи беременных имеют прогностическое значение и их можно использовать для прогноза осложнений исхода индуцированных динопростон гелем родов.

Ключевые слова: индуцированные роды, динопростон гель, цитокины, прогноз.

Одной из основных проблем акушерства является прогноз осложнений и исхода как самопроизвольных, так и индуцированных родов, который зависит от биологической готовности организма беременной женщины к родам.

В последние годы многие авторы вопросы наступления беременности, ее прерывания, развития различных осложнений рассматривают с позиций клинической иммунологии [1—3]. Большое внимание уделяется изменению содержания интерлейкинов (ИЛ) в

крови, цервикальной слизи и амниотической жидкости как показателя прогноза начала самопроизвольных родов и фактора риска развития осложнений в индуцированных родах [5, 6].

F. Riboni и соавт. установили, что для успешной индукции родов интравагинальным введением простагландинов необходим многофакторный анализ: оценка шейки матки по шкале Bishop, определение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, а также длины шейки матки при трансвагинальной эхографии [4].

Y. J. Heng и соавт. изучали изменение уровня ИЛ-1 и его ингибитора (антагониста ИЛ-1-рецептора (ИЛ-1ra)) в слизи шейки матки у беременных в сроке гестации 24 нед и более, а также у женщин со спонтанным развитием родовой деятельности. Авторы установили, что содержание ИЛ-1 β и ИЛ-1ra остается неизменным в сроках беременности 24—35 нед, в то время как с приближением срока родов (после 36 нед) наблюдается пик концентраций ИЛ-1 α и ИЛ-1 β и минимальное значение ИЛ-1ra [7].

Сведения об изменении содержания цитокинов в крови и цервикальной слизи до и после применения фармакологических методов индукции родов в настоящее время в литературе отсутствуют. Не освещен также вопрос о диагностической ценности иммунологических показателей и их концентраций для прогноза осложнений родов и их исхода.

Целью исследования является оценка уровней общих и местных маркеров системного воспалительного ответа — ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) в крови и цервикальной слизи у женщин с доношенной беременностью перед спонтанным началом родовой деятельности, перед и после индукции родов вагинальными формами простагландинов.

Материал и методы

Представлены результаты проспективного исследования беременности и родов у 92 пациенток, госпитализированных для родоразрешения в Клинический родильный дом Минской области в период с февраля 2010 г. по сентябрь 2012 г. в сроке беременности 37—42 нед.

Женщины с индуцированными интравагинальной формой динопростон геля родами составили основную группу (n=35). В зависимости от исхода родов в данной группе были выделены 2 подгруппы: А и Б.

В подгруппу А (n=26) вошли женщины с осложнениями родов для матери, благоприятным или неблагоприятным исходом родов для матери и плода.

Подгруппа А разделена на 2 подгруппы (А1 и А2) в зависимости от сочетаний осложнений родов для матери, благоприятного или неблагоприятного исхода родов для матери и плода. Подгруппа А1 (n=10) — с осложнениями родов для матери и неблагоприятным исходом родов для матери и плода (дистресс плода, асфиксия новорожденного, экстренное кесарево сечение). Родоразрешение пациенток в данной

подгруппе было через естественные родовые пути или путем экстренного кесарева сечения при диагностированной острой внутриматочной гипоксии плода в родах в сочетании с другими показаниями для оперативного родоразрешения. Подгруппа А2 (n=16) — с осложнениями родов для матери (слабость родовой деятельности (первичная, вторичная), слабость потуг, травмы мягких родовых путей) и благоприятным исходом родов для матери и плода. Роды у женщин данной подгруппы произошли через естественные родовые пути.

В подгруппу Б основной группы (n=9) вошли женщины, родовая деятельность у которых развилась в течение 24 ч после интравагинального введения динопростон геля, роды произошли через естественные родовые пути, без осложнений и с благоприятным исходом для матери и плода.

Критерии включения в основную группу: доношенная беременность, «незрелая» или недостаточно «зрелая» шейка матки, показания для индукции родов, срок гестации 288 дней и более.

Группу контроля (ГК) составили беременные (n=35) с самопроизвольными, физиологическими родами. Родовая деятельность у пациенток данной группы развилась самопроизвольно в течение 1—21-х суток от момента забора материала для исследования.

В группу сравнения (ГС) вошли беременные (n=22) с самопроизвольными осложненными родами для матери, благоприятным или неблагоприятным исходом родов для матери и плода.

Критерии включения в ГК и ГС: доношенная беременность, «зрелая» шейка матки, самопроизвольное развитие родовой деятельности.

Для всех обследованных женщин критериями исключения явились следующие: нежелание участвовать в исследовании, наличие острых и обострение хронических воспалительных заболеваний любой локализации, аутоиммунные заболевания, недоношенная беременность, противопоказания для родоразрешения через естественные родовые пути.

Забор крови у беременных осуществляли строго натощак до применения динопростон геля и начала самопроизвольных родов и через 6 ч после приме-

нения индуктора родов в пробирки объемом 5—9 мл, которые центрифугировали при 2500—2700 об./мин в течение 10 мин. Для иммунологического исследования использовали плазму крови. Минимальное количество плазмы крови — 0,3 мл.

Забор цервикальной слизи проводили цитологической щеткой накануне самопроизвольных родов (1—21-е сутки до родов), а также за 1—24 ч и через 6 ч после применения индуктора в предварительно взвешенные пробирки, далее ее гомогенизировали, разводили дистиллированной водой до концентрации 0,1 г/мл. Пробирку с полученным материалом центрифугировали при 2700 об./мин в течение 5 мин, получали надосадочную жидкость, которая служила материалом для исследования. Плазму и цервикальную слизь для иммунологического исследования замораживали при -20°C , что позволило проводить исследование в течение 1—3 мес.

Исследования выполняли с использованием аппарата «BRIO-SIRIO».

Установлено, что в течение 1—21-х суток перед физиологическими родами показатели цитокинов в плазме крови и цервикальной слизи статистически значимо не изменялись, поэтому для ГК и ГС приводятся средние значения показателей цитокинов за весь указанный временной промежуток.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Способы статистической обработки, выбранные для расчета показателей в исследовании, применимы для малых выборок.

Результаты и обсуждение

Уровни про- и противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и α -ФНО в плазме крови у женщин с доношенной беременностью перед спонтанным началом родовой деятельности, до и после индукции родов динопростон гелем. В группе индуцированных интравагинальной формой динопростон геля родов иммунологические показатели проанализированы до индукции родов (за 1—24 ч) и через 6 ч после введения индуктора у 35 женщин основной группы (табл. 1).

Таблица 1

Содержание цитокинов в плазме крови у обследованных женщин

Цитокины, пг/мл	Основная группа			ГК	ГС
	подгруппа А		подгруппа Б		
	А1	А2			
Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	
До индукции или самопроизвольных родов					
ИЛ-4	3,1 [1,5—4,1]	3,5 [2,9—3,9]	3,0 [0—3,3]	3,0 [1,1—8,7]	4,1 [2,4—15,2]
ИЛ-8	6,6 [4,3—98,5]	11,4 [7,5—32,0]	5,4 [4,8—15,8]	21,1 [4,4—69,2]	19,5 [3,6—57,9]
ИЛ-10	0,3 [0—46,1]	2,4 [0,5—7,9]	0,6 [0—2,5]	0,9 [0,4—1,8]	1,2 [0,7—2,2]
α -ФНО	0,6 [0,2—2,0]	2,6 [1,4—4,2]	2,7 [1,8—4,2]	2,9 [1,6—3,5]	2,9 [1,5—3,2]
После индукции					
ИЛ-4	3,1 [3,1—3,7]	3,3 [2,5—3,7]	3,2 [3,0—3,3]	—	—
ИЛ-8	16,7 [6,2—189,9]	11,2 [5,1—76,8]	9,8 [6,7—21,0]	—	—
ИЛ-10	0,3 [0,005—42,3]	1,6 [0,8—16,7]	0,3 [0—1,3]	—	—
α -ФНО	0,7* [1,1—2,3]	3,4 [1,1—4,0]	4,2 [1,1—8,4]	—	—

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в ГК, $P < 0,05$.

Как следует из представленных в табл. 1 результатов исследования, уровень α -ФНО в подгруппе А1 после применения индуктора был достоверно ниже, чем в ГК: 0,7 [1,1—2,3] пг/мл и 2,9 [1,6—3,5] пг/мл соответственно ($P < 0,05$; $P = 0,046$).

До применения индуктора родов содержание α -ФНО статистически не отличалось от аналогичного показателя в подгруппах А2 и Б основной группы, ГК и ГС ($P > 0,05$).

При анализе показателей ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 в плазме крови пациенток основной группы не выявлены статистически значимые различия таковых в подгруппах А1, А2 и Б между собой, ГК и ГС ($P > 0,05$).

Для установления диагностической значимости и прогностической ценности статистически различного уровня α -ФНО в плазме крови после применения динопростон геля для индукции родов рассчитывали доверительный интервал, чувствительность (Se) и специфичность (Sp), а также построена ROC-кривая для значения α -ФНО 0,7 [1,1—2,3] пг/мл. Определена граница доверительного интервала показателя α -ФНО в плазме крови до применения динопростон геля в подгруппе А1 при Me 0,7 [0,08—2,3] (ДИ 95%, $n=9$): $T_1 = x [2] = 0,08$, $T_2 = x [7] = 2,3$. Доверительный интервал α -ФНО в плазме крови 0,08 пг/мл и менее: $Se = 2 : (2 + 7) \cdot 100\% = 22,2\%$, $Sp = 15 : (15 + 0) \cdot 100\% = 100\%$. Доверительный интервал α -ФНО в плазме крови 2,3 пг/мл и менее: $Se = 7 : (7 + 2) \cdot 100\% = 77,8\%$, $Sp = 11 : (11 + 4) \cdot 100\% = 73,3\%$. Для определения достоверности данных построена ROC-кривая, представленная на рисунке.

Фактором риска развития осложнений и неблагоприятного исхода индукции родов динопростон гелем для матери и плода является верхняя граница доверительного интервала — 2,3 пг/мл и менее, так как данный показатель обладает наибольшими Se и Sp.

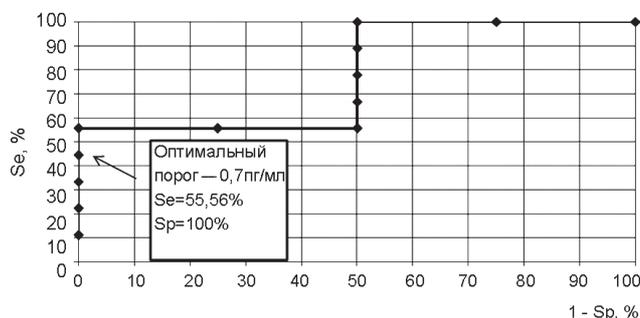
Уровни про- и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и α -ФНО в цервикальной слизи у женщин с доношенной беременностью перед спонтанным началом родовой деятельности, до и после индукции родов динопростон гелем. Иммунологические показатели уровней цитокинов в цервикальной слизи изу-

чены у 26 женщин из ГК (показатели в этой группе были приняты за норму) и у 15 пациенток из ГС.

В группе с индуцированными динопростон гелем родами данные показатели проанализированы до (за 1—24 ч) индукции родов и через 6 ч после ее проведения у 31 женщины основной группы, из них в подгруппе А1 — у 10 женщин, в подгруппе А2 — у 15 и в подгруппе Б — у 6 (табл. 2).

Как следует из представленных в табл. 2 данных, уровень α -ФНО в цервикальной слизи у женщин в подгруппе Б после применения индуктора был достоверно выше, чем в ГК: 3,6 [1,8—4,8] пг/мл и 1,4 [0,2—2,1] пг/мл соответственно ($P < 0,05$; $P = 0,0454$). Кроме того, в подгруппе Б наблюдалось увеличение данного показателя в 2 раза и более после применения индуктора: с 1,5 [0,9—2,3] пг/мл до 3,6 [1,8—4,8] пг/мл. В подгруппе А1 после применения индуктора не отмечено повышение данного показателя (1,7 [0,0—2,4] пг/мл и 1,8 [0,5—2,3] пг/мл соответственно). Уровень α -ФНО у пациенток подгруппы А2 после применения индуктора был достоверно выше, чем в ГК и ГС: 2,0 [1,7—3,4] пг/мл, 1,4 [0,2—2,1] пг/мл и 1,6 [0,7—2,0] соответственно.

Содержание ИЛ-4 у женщин подгруппы А1 после применения индуктора достоверно выше, чем до применения индуктора: 5,9 [4,6—8,6] пг/мл и 2,4 [0—6,5] пг/мл соответственно, $T = 0,0$; $Z = 2,02$; $P = 0,0431$. После



ROC-кривая для показателя α -ФНО в плазме крови у беременных после применения динопростон геля

Таблица 2

Уровень цитокинов в цервикальной слизи беременных

Цитокины, пг/мл	Основная группа			ГК	ГС
	Подгруппа А		Подгруппа Б		
	А1	А2			
Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	Me [QL—QU]	
До индукции или самопроизвольных родов					
ИЛ-4	2,4 [0—6,5]	3,4 [0—11,3]	0 [0—5,6]	0 [0—4,3]	0 [0—4,1]
ИЛ-8	477,2 [268,9—625]	292,8 [129,6—603,4]	223,8 [75,7—435,5]	316,3 [101,1—491,8]	222,2 [127,9—381,7]
ИЛ-10	2,3 [1,5—3,4]	0,9 [0—2,9]	1,1 [0—2,5]	1,8 [0—3,9]	1,2 [0—2,5]
α -ФНО	1,7 [0—2,4]	1,9 [1,3—2,9]	1,5 [0,9—2,3]	1,4 [0,2—2,1]	1,6 [0,7—2,0]
После индукции					
ИЛ-4	5,9** [4,6—8,6]	0,25 [0—8,1]	3,7 [0—7,4]	—	—
ИЛ-8	64,4 [42,9—256,5]	217,1 [17,6—321,7]	434,9 [172,2—625]	—	—
ИЛ-10	0 [0—3,0]	0 [0—2,5]	2,3 [1,6—3,0]	—	—
α -ФНО	1,8 [0,5—2,3]	2,0 [1,7—3,4]	3,6* [1,8—4,8]	—	—

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в ГК, $P < 0,05$.

**Достоверность различий показателей в подгруппе А1 до индукции по сравнению с таковыми в ГС, $P < 0,05$.

применения индуктора этот показатель увеличился по сравнению с ГС: 5,9 [4,6—8,6] пг/мл и 0 [0—4,1] пг/мл соответственно ($P < 0,05$, $P = 0,0192$).

При анализе уровней ИЛ-8 в цервикальной слизи пациенток не выявлены статистически значимые различия данного показателя в подгруппах А1, А2 и Б между собой, а так же с ГК и ГС ($P > 0,05$). В подгруппе А1 после применения динопростон геля наблюдалось снижение показателя ИЛ-8 в 2 раза и более: с 477,2 [268,9—625,0] пг/мл до 64,4 [42,9—256,5] пг/мл, в то время как у женщин подгруппы Б отмечался прирост данного показателя: с 223,8 [75,7—435,5] пг/мл до 434,9 [172,2—625,0] пг/мл.

Содержание ИЛ-10 статистически не различалось в подгруппах А1, А2 и Б между собой, с ГК и ГС ($P > 0,05$).

Для установления диагностической значимости и прогностической ценности изменений показателей ИЛ-4, ИЛ-8, α -ФНО в цервикальной слизи обследованных пациенток рассчитаны Se и Sp для: уровня ИЛ-4 при его повышении от первоначального в 2 раза и более: $Se = 7:(7+5) \cdot 100\% = 58,3\%$, $Sp = 6:(4+6) \cdot 100\% = 60,0\%$; для уровня ИЛ-8 при его снижении от первоначального в 2 раза и более: $Se = 7:(7+5) \cdot 100\% = 58,3\%$, $Sp = 8:(2+8) \cdot 100\% = 80,0\%$; для уровня α -ФНО при отсутствии или незначительном его увеличении: $Se = 5:(5+1) \cdot 100\% = 83,3\%$, $Sp = 11:(5+11) \cdot 100\% = 68,8\%$.

Таким образом, получены новые данные, позволяющие использовать содержание цитокинов в плазме крови и цервикальной слизи у беременных для прогноза осложнений исхода индуцированных динопростон гелем родов.

При родовозбуждении интравагинальным введением динопростон геля факторами риска неблагоприятного исхода предстоящих родов через 6 ч после индукции являются следующие уровни цитокинов: в плазме крови α -ФНО 2,3 пг/мл и менее; в цервикальной слизи — повышение уровня ИЛ-4 от первоначального в 2 раза и более; снижение уровня ИЛ-8 от первоначального в 2 раза и более; отсутствие роста или незначительное увеличение α -ФНО.

Установлены пороговые значения уровней цитокинов, характерные для физиологических самопроизвольных родов: в плазме крови — ИЛ-4 3,0 пг/мл, ИЛ-8 21,1 пг/мл, ИЛ-10 0,9 пг/мл, α -ФНО 2,9 пг/мл; в цервикальной слизи — ИЛ-4 0 пг/мл, ИЛ-8 316,3 пг/мл, ИЛ-10 1,8 пг/мл, α -ФНО 1,4 пг/мл.

Содержание исследованных цитокинов в плазме крови и цервикальной слизи у беременных статистически достоверно не различалось ($P > 0,05$) накануне физиологических самопроизвольных родов с осложнениями и без таковых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Темпуашвили Н. К., Сидельникова В. М. // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.*— 1999.— № 3.— С. 37—45.
2. Hitti J., Tarszy-Hornoch P., Murphy J., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 98, № 6.— P. 1080—1088.
3. Heikkinen J., Mottonen M., Pulki K., et al. // *Scand. J. Immunol.*— 2001.— Vol. 53, № 3.— P. 310—314.
4. Riboni F., Gorofalo G., Pascoli I., et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.*— 2012.— Vol. 286, № 5.— P. 1123—1129.
5. Kelly R. W., Leask R., Calder A. A. // *Lancet.*— 1992.— Vol. 339, № 8796.— P. 776—777.
6. Schafer W. R., Zahradnik H. P. // *Gynakologe.*— 2004.— Vol. 37, № 4.— P. 305—313.
7. Heng Y. J., Liong S., Permezel M., et al. // *Reprod. Sci.*— 2014.— Vol. 21, № 1.— P. 122—130.

Поступила 29.01.15.

CYTOKINES IN PREDICTING COMPLICATIONS IN DINOPROSTON GEL LABOR INDUCTION

O. L. Maloletkina

Objective. Evaluation of the systemic and local markers of the systemic inflammatory response — IL-4, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor α (TNF- α) — levels in the blood and cervical mucus of pregnant women in case of full term pregnancies before the labor having begun spontaneously as well as before and after the Dinoprostion gel labor induction was the objective of the study.

Materials and methods. Ninety two patients having been hospitalized to Minsk Regional Clinical Maternity Home from February 2010 to September 2012 to give birth to their babies were examined. The pregnancy terms varied from 37 to 42 weeks. The basic group consisted of 35 women inducted into labor with the Dinoprostion gel intravaginal form. Depending on the labor outcome two subgroups were separated. Subgroup A included 26 women with complicated deliveries and favorable or unfavorable outcomes for the mother and the fetus. Subgroup B consisted of nine patients having delivered naturally and having no complications their delivery outcomes being favorable for the mother and the newborn. The control group was formed of 35 pregnant women with spontaneous and physiological deliveries. The pro- and anti-inflammatory interleukins (IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α) levels were measured in the blood and cervical mucus of pregnant women with full term pregnancies before the labor having begun spontaneously as well as before and after the Dinoprostion gel labor induction.

Results. The blood plasma TNF- α levels were 2.3 pg/ml or less in 6 hours after the labor induction, the cervical mucus IL-4 levels increased twice as compared with the initial levels, and the IL-8 levels reduced twice. The TNF- α levels increase was imperceptible. The cytokines threshold levels specific for physiological spontaneous deliveries were determined, namely for blood: IL-4 — 3.0 pg/ml, IL-8 — 21.1 pg/ml, IL-10 — 0.9 pg/ml, TNF- α — 2.9 pg/ml; for the cervical mucus: IL-4 — 0 pg/ml, IL-8 — 316.3 pg/ml, IL-10 — 1.8 pg/ml, TNF- α — 1.4 pg/ml.

Conclusion. The pregnant women's blood plasma and cervical mucus cytokines have been concluded to be of a predictive value and may be used for predicting the outcome of Dinoprostion gel induced labor.

Key words: induced delivery, Dinoprostion gel, cytokines.

Адрес для корреспонденции:

Малолеткина Ольга Леонидовна.

Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (8-017) 267-35-44.



Е. Г. ВАЙНИЛОВИЧ, А. М. КАКУНИН,
М. Д. ОЧЕРЕТНИЙ, А. Г. ГОРЧАКОВА, П. С. БУРЫКИН

ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ДЕТЯМ НА ДОМУ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Белорусский детский хоспис, Белорусская медицинская академия последипломного образования, РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск

Цель исследования. Изучить характеристику детей, получающих длительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) на дому и в паллиативных палатах Домов ребенка, и выполнить сравнительный анализ стоимости проведения длительной ИВЛ на дому, в паллиативной палате Дома ребенка и в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) детского стационара.

Материал и методы. Затраты на обеспечение ИВЛ на дому определены по общепринятой методике расчета выполнения медицинских услуг на дому.

Результаты. По данным на июль 2014 г., длительную ИВЛ на дому в республике получали 19 детей в возрасте до 18 лет (10 мальчиков и 9 девочек, средний возраст 6,3 [1,5—15] года, средний период проведения ИВЛ на дому — 23 [5—59] мес) и 2 девушки в возрасте 19 лет и 22 года; 9 детей на ИВЛ находились в паллиативных палатах Домов ребенка (7 мальчиков и 2 девочки, средний возраст 2,9 [10 мес—7,5 года] года, средний период проведения ИВЛ — 17 [1—32] мес). Все получали инвазивную ИВЛ. У 16 (76%) из 21 пациента, получавшего ИВЛ на дому, диагностированы нейромышечные заболевания. Стоимость проведения ИВЛ на дому в 8 раз меньше по сравнению с таковой в ОИТР детского стационара и в 2 раза меньше по сравнению с ее проведением в паллиативной палате на базе Дома ребенка.

Выводы. В Беларуси накоплен опыт проведения паллиативной длительной ИВЛ детям на дому, который показал свою эффективность и экономическую целесообразность.

Ключевые слова: паллиативная помощь детям, длительная респираторная поддержка, длительная искусственная вентиляция легких на дому.

Дети, нуждающиеся в паллиативной длительной респираторной поддержке или искусственной вентиляции легких (ИВЛ), составляют значительную часть пациентов в педиатрических отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Даже в стабильном состоянии такие дети вынуждены оставаться в ОИТР месяцами и даже годами, что приводит к риску внутрибольничного инфицирования, снижению качества жизни ребенка и его семьи, а также к снижению доступности коек в ОИТР для детей с острыми заболеваниями и повышению расходов больниц. Поэтому во многих странах развиваются программы проведения длительной ИВЛ на дому, а также появляется сеть специальных отделений вне ОИТР для детей, нуждающихся в данном лечении [1].

Согласно общепризнанному определению, ребенок считается нуждающимся в длительной ИВЛ, если, несмотря на стабилизацию общего состояния, ему требуется респираторная поддержка в течение 3 мес после начала ИВЛ при зарегистрированной неудачной попытке отменить ее [2].

Ниже перечислены заболевания, при которых возможно проведение длительной ИВЛ у детей на дому.

- Заболевания, приводящие к поражению легких: бронхолегочная дисплазия; хронические обструктивные болезни легких у детей; дефекты грудной клетки; трахеобронхомаляция; рестриктивные заболевания легких.
- Заболевания, приводящие к слабости дыхательной мускулатуры: болезни моторных нейронов (боковой амиотрофический склероз; спинальная амиотрофия); первичные миопатии (миопатия Дюшенна); поражение спинного мозга.

- Заболевания, приводящие к нарушению центральной регуляции дыхания: врожденный центральный гиповентиляционный синдром; приобретенный центральный гиповентиляционный синдром (опухоль ствола мозга, кровоизлияние, энцефалопатии разного генеза); миеломенингоцеле; апное недоношенных, связанное с нарушением созревания контроля дыхания.

Одним из важных критериев для проведения ИВЛ на дому является сохранный интеллект у ребенка.

Благодаря совершенствованию технологий и созданию портативных аппаратов ИВЛ ее проведение на дому детям с хроническими заболеваниями легких и нейромышечными заболеваниями стало альтернативой их длительному нахождению в стационаре. Виды проводимой респираторной поддержки могут значительно различаться в зависимости от заболевания и состояния ребенка: от неинвазивной вентиляции с помощью маски только ночью до круглосуточной инвазивной вентиляции под положительным давлением через трахеостому [4, 5].

Целями ИВЛ на дому являются: возвращение ребенка в семью, улучшение качества его жизни, содействие ментальному развитию ребенка, снижение риска внутрибольничной инфекции, проведение паллиативно-реабилитационных мероприятий, рациональное использование бюджетных средств за счет перевода ребенка из ОИТР в амбулаторно-поликлиническую службу.

Длительная ИВЛ рассматривается в настоящее время многими профессионалами и экспертами как «терапия поддержания жизни». Отнесение программ ИВЛ к паллиативной помощи широко дискутируется, и до сих пор нет единого мнения по поводу того, является ли ИВЛ паллиативной услугой. В некоторых странах, например в США, считается, что пациент получает паллиативную помощь при использовании только определенного типа оборудования (*respiratory assist device*) и режимов респираторной поддержки [3].

В Республике Беларусь общественная благотворительная организация «Белорусский детский хоспис» (БДХ) впервые начала осуществлять программу про-

ведения длительной ИВЛ детям на дому в 2009 г., когда первый ребенок со спинальной амиотрофией был выписан из стационара домой на ИВЛ. В 2009 г. на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об организации оказания паллиативной помощи детям» № 1010 от 29.10.2008 на базе Дома ребенка № 1 для детей с органическим поражением центральной нервной системы и психики (Минск) организована паллиативная палата для детей, нуждающихся в длительной ИВЛ [6]. В приказе Минздрава Республики Беларусь № 93 «О совершенствовании оказания медицинской помощи детям, нуждающимся в паллиативном лечении и уходе» оговорены условия и порядок перевода пациентов детского возраста на ИВЛ в домашних условиях [7]. Таким образом, в настоящее время в республике накоплен определенный опыт ведения детей, нуждающихся в длительной ИВЛ, на дому и в паллиативных палатах (вне условий ОИТР). Вместе с тем существуют проблемы, связанные с отсутствием в регионах подразделений и специалистов для обеспечения проведения ИВЛ на дому; финансирование закупок оборудования и расходных материалов проводится в настоящее время в основном за счет благотворительных организаций и спонсоров; возникают вопросы с регулярным техническим обслуживанием аппаратов ИВЛ и другого оборудования, используемого в домашних условиях.

Цель исследования: проанализировать нозологические формы заболевания у детей разного возраста, получающих длительную ИВЛ на дому и в паллиативных палатах Домов ребенка в Республике Беларусь, и провести сравнительный анализ стоимости оказания медицинской помощи детям, получающим длительную ИВЛ на дому, в паллиативной палате Дома ребенка и отделении ОИТР детского стационара.

Материал и методы

Сведения о количестве детей, получавших ИВЛ на дому или в паллиативных палатах Домов ребенка, взяты из отчетов региональных внештатных специалистов по паллиативной помощи детям и БДХ за 6 мес 2014 г.

По данным на июль 2014 г. длительную ИВЛ на дому в республике получал 21 человек (19 детей в возрасте до 18 лет и 2 молодых взрослых), 9 детей на ИВЛ находились в паллиативных палатах Дома ребенка № 1 для детей с органическим поражением центральной нервной

системы и психики (Минск) и Могилевского специализированного дома ребенка, 1 девочка с диагнозом «идиопатическое апное во сне» получала лечение с помощью стимулятора дыхания МАРК-IV (табл. 1). Поскольку в БДХ берут под наблюдение пациентов в возрасте до 24 лет, в исследование включены 2 девушки на ИВЛ со спинальной амиотрофией в возрасте 19 лет и 22 года. Средний возраст 19 детей (10 мальчиков и 9 девочек) до 18 лет, получавших ИВЛ на дому, составил 6,3 [1,5—15,0] года, средний период проведения ИВЛ на дому — 23 [5—59] мес. Средний возраст 9 детей (7 мальчиков и 2 девочки), получавших ИВЛ в паллиативных палатах, составил 2,9 [10 мес—7,5 года] года, средний период проведения ИВЛ — 17 [1—32] мес.

Для сравнительной оценки стоимости проведения длительной ИВЛ брали расчеты стоимости: 1) одного койко-дня лечения ребенка на ИВЛ в ОИТР Городской детской инфекционной клинической больницы Минска; 2) одного дня лечения ребенка, получающего ИВЛ в паллиативной палате Дома ребенка № 1 для детей с органическим поражением центральной нервной системы и психики Минска; 3) одного дня проведения ИВЛ ребенку на дому. Расчеты затрат на обеспечение ИВЛ на дому сделаны экономистом 19-й взрослой поликлиники Минска на основании общепринятой методики расчета выполнения медицинских услуг на дому, в которую не входят статьи расходов «Питание» и «Коммунальные услуги». При расчете услуги ИВЛ на дому бралась стоимость портативного аппарата ИВЛ, предназначенного для использования на дому (она в 3 раза ниже стоимости аппаратов ИВЛ в ОИТР и в 1,5—2 раза ниже таковой аппаратов ИВЛ, используемых в паллиативных палатах Домов ребенка) с учетом эксплуатации в течение 5 лет (данный срок указан в инструкции). Кроме того, в стоимость оборудования для проведения ИВЛ на дому включались затраты на электроотсос (аспиратор) стационарный, кислородный концентратор, пульсоксиметр, мешок Амбу, многофункциональную кровать. Количество предоставляемых услуг и расходных материалов рассчитывали на основании опыта работы программы проведения ИВЛ на дому БДХ. Согласно данной программе, количество посещений специалистов на дому за 1 мес составило: реаниматолога-анестезиолога — 2 раза, педиатра паллиативной помощи — 2 раза, медсестры паллиативной помощи — 4 раза, участкового педиатра — 1 раз, медсестры процедурного кабинета — 1 раз.

Таблица 1

Распределение детей и подростков, получающих длительную ИВЛ вне ОИТР, по регионам

Регион	Количество пациентов, получающих длительную ИВЛ	
	на дому	в паллиативных палатах Дома ребенка
Брестская область	2	
Витебская область*	1	
Гомельская область	1	
Гродненская область	2 (возраст 19 лет и 22 года)	
Минск	8	8
Минская область	4	
Могилевская область	3	1
Всего...	21 человек (из них в возрасте до 18 лет 19 человек)	9 человек

*Один ребенок (2006 г. р.) получал лечение стимулятором дыхания МАРК-IV.

Результаты и обсуждение

У 16 (76%) молодых пациентов из 21, получавшего ИВЛ на дому, диагностированы нейромышечные заболевания (в основном спинальная амиотрофия I и II типа, миопатия Дюшенна), у 2 (10%) — редкие синдромы с поражением легких и у 3 (14%) — заболевания, связанные с нарушением центральной регуляции дыхания (поражение ЦНС). Все пациенты получали инвазивную ИВЛ через трахеостому. В то же время у детей, находившихся в паллиативных палатах, основной причиной применения ИВЛ являлись поражения ЦНС разного генеза — 8 (89%) человек, только у 1 ребенка был диагноз «спинальная амиотрофия», все получали инвазивную ИВЛ.

Стоимость 1 дня и 1 мес проведения ИВЛ ребенку, нуждающемуся в длительной респираторной поддержке, в условиях ОИТР стационара, паллиативной палаты Дома ребенка и на дому приведены в табл. 2. Согласно полученным данным, стоимость проведения ИВЛ на дому в 8 раз меньше по сравнению с таковой в ОИТР детского стационара и в 2 раза меньше по сравнению со стоимостью в паллиативной палате Дома ребенка. Основная разница в затратах при проведении ИВЛ на дому и в стационаре отмечалась по статьям «Заработная плата» (в 38 раз ниже на дому), «Лекарственные средства и изделия медицинского назначения» (в 4 раза ниже на дому), «Приобретение оборудования» (в 2,4 раза ниже на дому).

Развитие технологий и накопленный клинический опыт проведения длительной ИВЛ у детей значительно изменили подходы к ведению пациентов, нуждающихся в долгосрочной респираторной поддержке, особенно с нейромышечными заболеваниями. Результатом стало увеличение продолжительности жизни пациентов более чем на 20 лет при полиомиелите, более чем на 10 лет — при миопатии Дюшенна и спинальной амиотрофии, на 4 года — при миотонической дистонии, примерно на 1 год — при боковом амиотрофическом склерозе.

Во многих странах мира программы ведения детей, нуждающихся в длительной ИВЛ, в домашних условиях доказали свою эффективность и безопасность при соблюдении определенных условий: обучение родителей (или опекунов) навыкам ухода за ребенком, находящимся на ИВЛ, обеспечение оборудованием и наличие высококвалифицированной команды специалистов. С. Cancelinha и соавт. приводят данные наблюдения за 31 ребенком, получавшим длительную ИВЛ на дому более 10 лет, отмечая низкий уровень госпитализаций в этот период (в среднем 0,17 эпизода госпитализаций на 1 ребенка в год). Средний возраст в момент начала ИВЛ составил 3 года (интервал от рождения до 13 лет), 6 (20%) де-

тей получали инвазивную ИВЛ [8]. Продолжительность жизни пациентов, получавших длительную ИВЛ на дому, не отличалась от таковой у детей, находившихся в отделении ИВЛ стационара (вне ОИТР) [9].

По данным С. Wallis и соавт., 933 ребенка в возрасте до 17 лет нуждались в длительной ИВЛ, из них 91% получали ИВЛ на дому и только 9% — в отделениях ОИТР. Основными причинами для проведения ИВЛ были нейромышечные (43%), хронические респираторные (37%) и заболевания ЦНС (18%) [10]. Авторы отметили значительное увеличение за последние 10 лет числа детей, нуждающихся в длительной ИВЛ.

В целом во всем мире быстро увеличивается количество детей, нуждающихся в длительной респираторной поддержке. Так, 20-летний опыт работы Респираторного центра в Канаде продемонстрировал, что количество детей, получавших ИВЛ на дому, увеличилось с 2 человек в 1991 г. до 156 в 2011 г., наибольший рост отмечался в возрастной группе 13—18 лет [11]. Всего за 20 лет наблюдали 379 детей (83% получали неинвазивную ИВЛ), средний возраст их составил 9,6 [2,9—13,9] года, средняя продолжительность вентилизации — 2,2 [0,8—4,9] года, 53% составляли мальчики. Основная причина использования ИВЛ — нейромышечные заболевания.

По данным одного из центров, в Нидерландах также отмечается значительное увеличение количества детей, нуждающихся в длительной ИВЛ: с 8 человек в 1979—1988 гг. до 122 человек в 1999—2008 гг. Всего за 30 лет ИВЛ на дому проводили у 197 детей (51% инвазивная ИВЛ), средний возраст их составил 14,7 [0,5—17,9] года, 77% — мальчики, 66% имели нейромышечные заболевания [12]. Рост потребности в проведении длительной ИВЛ отмечался в основном у детей в возрасте 0—5 лет, что также сопровождалось значительным увеличением продолжительности госпитализаций в ОИТР.

Результаты проведенного исследования показали, что в Республике Беларусь также существует достаточно успешный опыт ведения на дому детей, нуждающихся в длительной ИВЛ, максимальный срок проведения вентилизации составил 5 лет. У детей, получавших ИВЛ на дому, основной причиной лечения являлись нейромышечные заболевания — 76%, что соответствует международным тенденциям. Дети с указанными заболеваниями имеют сохранный интеллект, и пребывание в семье значительно повышает качество их жизни, давая возможность развиваться и даже обучаться в домашних условиях. В условиях паллиативных палат Домов ребенка длительную ИВЛ получают в основном дети с поражением ЦНС (89%), они младше детей, находящихся на ИВЛ на дому (2,9 года и 6,3 года соответственно).

Таблица 2

Стоимость проведения ИВЛ 1 ребенку, нуждающемуся в длительной респираторной поддержке, в зависимости от места лечения

Место проведения ИВЛ	Стоимость 1 дня, бел. руб.	Стоимость 1 мес/30 дней, бел. руб.
ОИТР детского стационара	2 080 300	62 409 000
Паллиативная палата дома ребенка	535 000	16 050 000
На дому	264 600	7 938 000

Следует отметить отсутствие проведения неинвазивной ИВЛ детям на дому — все пациенты были канюленосителями. Основываясь на международных тенденциях, где преобладает потребность в неинвазивной ИВЛ, в ближайшие годы стоит ожидать увеличения количества детей, нуждающихся в таком виде длительной ИВЛ, а также в целом в длительной респираторной поддержке [13]. Проведение инвазивной ИВЛ является более сложной процедурой, однако при соблюдении протоколов и наличии специалистов также дает хорошие результаты [14]. Так, по данным 22-летнего наблюдения, выполненного в США, 5-летняя выживаемость пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ, составила 80%, процент снятия с ИВЛ — 24% [15].

Сравнительный анализ стоимости проведения длительной ИВЛ в разных условиях подтверждает необходимость и экономическую целесообразность развития в Республике Беларусь системы обеспечения длительной респираторной поддержки детей на дому. Наши данные подтверждают экономические расчеты, проведенные в других странах. Например, в США стоимость проведения ИВЛ на дому в 3 раза меньше по сравнению с таковой в стационаре (1 мес — 7050\$ и 21 570\$ соответственно) [3].

По данным S. J. Lloyd-Owen и соавт., в 2002 г. в 16 странах Европы насчитывалось около 480 респираторных центров, которые обслуживали более 27 000 пациентов (дети и взрослые), получающих инвазивную или неинвазивную вентиляцию легких на дому [16]. В среднем распространенность этой услуги в Европе в то время составляла 6,6 вентилируемых на 100 000 населения [16]. Распространенность ИВЛ на дому значительно различается между странами, например в Норвегии в 2008 г. она составила 19,9 на 100 000 населения [17].

Выводы

1. Опыт проведения паллиативной длительной ИВЛ детям на дому, накопленный в Республике Беларусь, показал эффективность и безопасность этого метода лечения при соблюдении определенных условий.

2. Проведение ИВЛ в домашних условиях повышает качество жизни детей, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, особенно с нейромышечными заболеваниями, а также доступность коек в ОИТР педиатрических стационаров для детей с острыми и критическими состояниями.

3. Проведение длительной ИВЛ на дому детям является экономически обоснованным, поскольку оптимизирует расходы бюджета, связанные с финансированием дорогих коек в ОИТР детских стационаров.

Исследование проведено при поддержке проекта «Развитие эффективной системы паллиативной помощи детям в Республике Беларусь», который реализует ОБО «Белорусский детский хоспис» совместно с детским фондом ООН ЮНИСЕФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tamasis J., Shesser L. A. Hospital-to-Home Program for Ventilator-Dependent Children Sets the Standard of Care. *AARC Times*.— October, 2012. www.aarc.org.

2. Jardine E., Wallis C. // *Thorax*.— 1998.— Vol. 53.— P. 762—767.
3. King A. C. // *Respir. Care*.— 2012.— Vol. 57.— P. 921—932.
4. Сатишур О. Е. Механическая вентиляция легких.— М., 2006.
5. Лебединский К. М., Мазурок В. А., Нефедов А. В. Основы респираторной поддержки.— СПб., 2006.
6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1010 от 29.10.2008 «Об организации оказания паллиативной помощи детям».
7. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 93 от 31.01.2012 «О совершенствовании оказания медицинской помощи детям, нуждающимся в паллиативном лечении и уходе».
8. Cancelinha C., Madureira N., Macao P., et al. // *Rev. Port. Pneumol.*— 2014. Published by Elsevier Espana.
9. Hanashiro M., Franco A. O., Ferraro A. A., Troster E. J. // *J. Pediatr. (Rio J.)*.— 2011.— Vol. 87.— P. 145—149.
10. Wallis C., Paton J. Y., Beaton S., Jardine E. // *Arch. Dis. Child.*— 2011.— Vol. 96.— P. 998—1002.
11. Amin R., Sayal P., Syed F., et al. // *Pediatr. Pulmonol.*— 2014.— Vol. 49.— P. 816—824.
12. Paulides F. M., Plotz F. B., Verweij-van den Oudenrijn L. P., et al. // *Intens. Care Med.*— 2012.— Vol. 38.— P. 847—852.
13. McKim D. A., Road J., Avendano M., et al. // *Can. Respir. J.*— 2011.— Vol. 18, № 4.— P. 197—215.
14. AARC Clinical Practice Guideline. Long-Term Invasive Mechanical Ventilation in the Home — 2007 Revision & Update // *Respir. Care*.— 2007.— Vol. 52, № 1.— P. 1056—1062.
15. Edwards J. D., Kun S., Keens T. // *J. Pediatr.*— 2010.— Vol. 157, № 6.— P. 955—959.
16. Lloyd-Owen S. J., Donaldson G. C., Ambrosino N., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2005.— Vol. 25, № 6.— P. 1025—1031.
17. Tollefsen E., Gulsvik A., Bakke P., Fondenes O. // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*— 2009.— Vol. 129.— P. 2094—2097.

Поступила 29.09.14.

LONG TIME RESPIRATION SUPPORT OF BELARUS CHILDREN AT HOME

E. G. Vainilovich, A. M. Kakunin, M. D. Otcheretny, A. G. Gorchakova, P. S. Burykin

Objective. To investigate the characteristics of children on long time ALV at home and at the palliative wards of infants' orphanages and to compare the long time ALV costs at home, at the palliative ward of an infants' orphanage, and at the Intensive Care Unit (ICU) of the Children's Hospital were the objectives of the study.

Materials and methods. The cost of the AVL at home was calculated basing on the standard technique for calculating cost of the home health service.

Results. As of July 2014, nineteen children younger 18 (10 boys and 9 girls, mean age 6.3 [1.5 to 15]), the mean period of ALV at home was 23 [5 to 59] months, and two girls aged 19 and 22 were on ALV at home. Nine children (7 boys and 2 girls, mean age 2.0 [10 months to 7.5 yrs], mean period of ALV was 17 [1 to 32] months) were on ALV at the palliative wards of infants' orphanages. The ALV procedures were invasive in each case. Sixteen (76%) of 21 young patients being on ALV at home were diagnosed neuromuscular diseases. The ALV at home cost was 8 times less than the same at the ICU of the Children's Hospital and 2 times less than at palliative wards of infants' orphanages.

Conclusions. An experience of performing palliative long time ALV in children at home demonstrating its efficiency and economic expediency has been acquired in Belarus.

Key words: palliative aid to children, long time respiration support, long time artificial lung ventilation at home.

Адрес для корреспонденции:

Вайнилович Елена Геннадьевна.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сп. тел. (8-017) 292-78-99.



В. С. УЛАЩИК

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Институт физиологии НАН Беларуси

Дано описание наиболее известных систем направленного транспорта лекарственных средств в органы-мишени. Представлены данные об использовании белковых векторов, различного типа наночастиц и аутологичных клеток крови при адресной доставке лекарственных препаратов различных групп. Особое внимание уделено модульным нанотранспортным системам, с которыми связывают перспективы развития направленной доставки лекарственных веществ.

Ключевые слова: лекарственные средства, направленный транспорт, наночастицы, модульные нанотранспортеры.

Медицина XXI века располагает огромным спектром лекарственных средств, однако результаты лечения многих заболеваний часто остаются неудовлетворительными. Среди причин, снижающих эффективность фармакотерапии, можно назвать недостаточную селективность действия лекарств, из-за которой вводимые препараты неконтролируемо распределяются по органам и тканям, а их концентрация в патологическом очаге (целевой орган, орган-мишень) не достигает терапевтического уровня. Поэтому одним из приоритетных направлений развития современной фармакотерапии является разработка технологии и создание систем адресной доставки лекарственных веществ. Такие системы способны изменить фармакокинетику переносимых ими лекарственных веществ, оптимизируя процессы абсорбции, распределения в тканях, преодоления гистогематических барьеров, метаболизма и элиминации. Реализация целенаправленного концентрирования лекарственного препарата исключительно или хотя бы преимущественно в зоне, охваченной патологическим процессом, позволит резко снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, сократить терапевтическую дозу лекарства и кратность его введения [5, 35, 37].

Идея избирательного лекарственного воздействия начинает успешно осуществляться благодаря разработке и внедрению в клиническую практику разнообразных методов и технологий направленного транспорта лекарств. Рассмотрению как наиболее доступных, так и наиболее перспективных из них посвящен настоящий обзор.

Регионарное применение лекарств. Простейшим способом обеспечения направленности действия лекарственных веществ можно считать их регионарное (местное, локальное) введение. Примерами подобно́го подхода в клинической медицине служат:

— внутрисуставное введение лекарственных веществ, прежде всего гормональных препаратов, при лечении ревматоидного артрита и других заболеваний суставов;

— введение цитостатиков или других противоопухолевых средств непосредственно в сосуд, питающий опухоль;

— внутрикоро́нарное введение тромболитических препаратов при терапии инфаркта миокарда;

— эпидуральные новокаин-гидрокортизоновые блокады в зоне пораженного диска при остеохондрозе позвоночника с неврологическими проявлениями;

— введение противоопухолевых препаратов в ложе опухоли (во время операции) при некоторых внутримозговых опухолях;

— внутрипузырное применение растворов лекарственных веществ при заболеваниях мочевого пузыря и др.

Применение регионарного введения лекарств, как показывают многочисленные клинические наблюдения, существенно повышает эффективность лечения различных патологических состояний. Вместе с тем очевидно, что данный подход возможен далеко не при всех заболеваниях, его применение требует использования сложной аппаратуры контроля и в некоторых случаях он оказывается недостаточно эффективным.

К этому направлению, на наш взгляд, можно отнести различные способы комбинирования и сочетания лекарственной и физической терапии. Среди них прежде всего следует назвать внутритканевую и другие виды лекарственного электрофореза, фонофореза, магнитофореза и лазерофореза лекарств, а также трансдермальные терапевтические системы [33].

Транспорт лекарств с использованием векторов. Начиная с 70-х годов XX века изучается возможность создания и использования систем доставки лекарственных веществ непосредственно к патологическому очагу с помощью других молекул (векторов), обладающих тропностью к определенным клеткам. В качестве векторов для доставки лекарственных препаратов используются многие вещества: белки, пептиды, антитела, гликопротеины, вирусы и др. Конъюгация лекарственного препарата с вектором, например белком, может быть осуществлена с помощью химической сшивки, в простейшем случае — за счет дисульфидной или тиоэфирной связи, а также путем применения полиэтиленгликолевого или полипептидного линкера [9]. Избирательность действия таких конъюгатов достигается либо за счет наличия на поверхности опухолевых клеток специфических рецепторов, «узнаваемых» векторным белком, либо благодаря более высокому уровню его рецепторов на поверхности опухолевых клеток по сравнению с нормальными [6, 23]. Способ конъюгации должен удовлетворять двум основным требованиям: высокий выход реакции и возможность внутриклеточного расщепления [45].

Наиболее успешно конъюгирование лекарств с белками осуществляется в онкологии. Конъюгат α -фетопротеина, обладающего сродством к поверхности раковых клеток, с цитотоксическими антибиотиками (доксорубин, карминомицин и др.) позволили существенно увеличить онкоцидную активность последних в экспериментах на мышах [43].

Трансферрин используется как вектор для направленного транспорта противораковых препаратов к опухолевым клеткам с повышенным уровнем экспрессии трансферриновых рецепторов. Трансферрин-специфическая внутриклеточная доставка апробирована в отношении как противоопухолевых антибиотиков (доксорубин, даунорубин), так и белкового токсина рицина [51].

Для доставки лекарств к опухолевым клеткам молочной железы, яичников и предстательной железы, имеющим на своей поверхности повышенное количество LHRH-рецепторов, предложено использовать пептидный гормон гонадолиберин [38].

В настоящее время достаточно активно изучают использование в качестве векторов моноклональных антител (чаще всего к липосомам — иммунолипосомам) к различным рецепторам на поверхности клеток, прежде всего раковых. Использование конъюгатов на основе моноклональных антител (МКА) к рецепторам часто бывает более эффективным, чем в качестве вектора естественных лигандов [55]. Например, против циркулирующих клеток В-лимфомы человека созданы липосомы, несущие на себе анти-CD19-антитела [47, 54]. Установлена хорошая эффективность иммунолипосом анти-HER-2 с доксорубином на модели опухоли молочной железы [47]. В то же время эффективно применению моноклональных антител в онкологии во многом препятствует гетерогенность опухолей. Например, далеко не все раковые клетки в конкретном неопластическом очаге могут содержать рецепторы, с которыми связывается примененное антитело, в результате чего часть раковых клеток будет «ускользать» от действия препаратов, доставляемых к опухоли с помощью моноклональных антител [15].

К антителам, используемым в конструкции транспортных систем, в частности иммунолипосом, предъявляют определенные требования. МКА должны сохранять свою специфичность при конъюгации с нанотранспортером, иметь аффинность, достаточную для связывания низкой концентрации переносчиков, обладать низкой иммуногенностью. Антитела должны эффективно интернализываться клетками-мишенями путем эндоцитоза, обладать биологической активностью и усиливать патофизиологический (противоопухолевый) ответ. Кроме того, МКА должны быть технологичны в производстве и иметь достаточный срок хранения [30, 39].

Как отмечает А. Ю. Барышников [2], разработанные в РОНЦ им. Н. Н. Блохина иммунолипосомальные конструкции характеризуются высокой степенью включения действующего вещества (70—95%), эффективной конъюгацией с векторными монокло-

ными антителами (95—98%), выраженной антиген-специфичностью (эффективность связывания с мишенью до 98%) и цитотоксической активностью *in vitro*.

В генной терапии в качестве векторов принято использовать вирусные частицы. Она применяется в лечении наследственных, мультифакторных и инфекционных заболеваний путем введения экзогенного генетического материала пациентам с целью направленного изменения генетических дефектов или придания отдельным клеточным органеллам новых свойств [11]. Вирусы обеспечивают целевую доставку генетического материала в нужные клетки и ткани, поскольку каждый вирус способен репродуцироваться только в клетках определенного типа. Следует отметить, что наряду с важнейшими достоинствами вирусные векторы имеют и существенные недостатки: ретровирусные системы способны активировать онкогены и блокировать опухолевые супрессорные гены в инфицированных клетках; аденовирусные системы могут продуцировать токсичные вирусные белки и вызывать сильный иммунный ответ [44, 52].

Наиболее разнообразны и весьма перспективны возможности направленного транспорта лекарственных средств с использованием наночастиц, в связи с чем этот подход следует рассмотреть отдельно.

Доставка лекарств с применением наночастиц. Сегодня в медицине практическое применение находят разнообразные типы частиц, обладающие уникальными физическими и физико-химическими свойствами (сверхмалые размеры, высокая проникающая способность, избирательность, хорошая растворимость и др.). В зависимости от агрегатного состояния и морфологических особенностей наночастицы делят на нанокристаллы, нанокapsулы, наносферы и полимерные мицеллы.

В настоящее время сформулированы основные требования, которым должны удовлетворять нанопереносчики, используемые для транспорта лекарств в органы, ткани и отдельные клетки, через гистогематические и клеточные барьеры:

- отсутствие токсичности, биосовместимость и способность к биодеградации;
- диаметр наночастиц не более 100 нм; физическая стабильность в крови (отсутствие агрегации);
- отсутствие опсонизации, пролонгированное время циркуляции в крови;
- рецепторопосредованный трансцитоз через эндотелиальные клетки капилляров;
- невысокая стоимость производства;
- возможность переноса малых молекул, пептидов, белков и нуклеиновых кислот;
- минимальное влияние наночастиц на транспортируемое лекарство;
- возможность постепенного регулируемого высвобождения лекарства [4].

Использование наночастиц в системах целевой доставки лекарственных веществ позволяет:

- пролонгировать действие лекарств и снижать частоту их применения;
- обеспечить необходимую биосовместимость;

- использовать лекарства с низкой растворимостью и нестабильностью;
- защитить лекарства от преждевременной деградации;
- увеличить биодоступность веществ с неоптимальными транспортными свойствами;
- преодолеть биологические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер и слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта;
- осуществлять направленный транспорт (ткане- или мишеньспецифичная доставка);
- обеспечить контролируемое высвобождение лекарственных средств (обратный ответ, местная или удаленная активация);
- поддерживать оптимальную терапевтическую концентрацию лекарственных веществ;
- минимизировать побочные эффекты лекарств и их метаболитов;
- обеспечить возможность визуализации патологического очага, контроля взаимодействия лекарств с целевыми биологическими мишенями и результатов лечения на клеточном уровне [13, 28].

В настоящее время определены важнейшие требования [28], предъявляемые к лекарственным формам (ЛФ), в зависимости от вида заболевания, а также возможные пути решения поставленных задач с привлечением передовых нанотехнологий (табл. 1).

Для доставки лекарственных веществ используются различные типы наночастиц [4], характеристика которых приведена в табл. 2.

При введении в организм лекарственные вещества высвобождаются из наночастиц путем диффузии и/или десорбции. Выделению веществ также способ-

ствуют набухание полимерной матрицы, ее эрозия и деградация. Поскольку скорость деградации полимеров, используемых для получения наночастиц, варьирует в широких пределах (от часов для полиалкилцианоакрилатов до нескольких месяцев для полилактидов), то применение наносомных лекарственных форм позволяет достигать контролируемого выделения активного ингредиента [4].

Для высвобождения лекарств из нанотранспортных систем используют также физические факторы. Более того, их считают наиболее пригодными для этих целей. Ранее показано применение лазерного излучения, импульсных магнитных полей, инфракрасных лучей и др. для высвобождения лекарств, транспортируемых наночастицами [31].

Наночастицы используются как системы пассивного транспорта лекарств, так и для их адресной доставки (активный транспорт). В случае пассивной доставки наночастицы сами по себе способны достигать целевого участка благодаря присущим им специфическим свойствам (размер, липофильность и т. д.). Активный транспорт осуществляется прежде всего с помощью «векторизованных» наночастиц. Для преодоления гематоэнцефалического барьера, например, применяют наночастицы, модифицированные с помощью авидин-биотинового метода апополипротеинами А-1 и В-100 [42]. Повышенная экспрессия рецепторов трансферрина характерна для различных видов опухолей, что послужило основанием для использования этого белка в качестве вектора с целью направленного транспорта наночастицами противоопухолевых препаратов [50, 58].

При опухолях яичников, эндометрия, прямой кишки, молочной железы и легких отмечается повышенная

Таблица 1

Основные требования к ЛФ и возможные технологические решения

Заболевания	Основные требования к ЛФ	Технологические решения
Злокачественные опухоли	Необходимость увеличения эффективности ЛС и снижения его токсичности. Необходимость тканеспецифичности и улучшения степени проникновения в опухолевые клетки	Наночастицы с размерами от 50 до 200 нм, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы
Инфекционные заболевания	Необходимость увеличения эффективности и тканеспецифичности. Снижение токсичности. Улучшение степени проникновения в клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.) и всасывания через слизистые оболочки ЖКТ. Защита от биодegradации (антигенные пептиды)	Наночастицы различных размеров, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы, а также антигенсодержащие ЛФ
Метаболические заболевания	Защита от биодegradации (пептиды и протеины). Улучшение всасывания через слизистые оболочки ЖКТ. Контролируемое и непрерывное выделение. Системы с обратным ответом	Наночастицы и липосомы
Аутоиммунные болезни	Контролируемая доставка к мишеням иммунной системы и/или к клеткам очага воспаления. Контролируемое и непрерывное выделение	ПЭГ-содержащие липосомы и наночастицы
Болевые синдромы	Контролируемое и непрерывное выделение. Улучшение биодоступности для ЦНС	Липосомы, ЦНС-специфичные липосомы и наночастицы, твердые липидные наночастицы
Генетические заболевания	Защита от биодegradации, упаковка ДНК, улучшение клеточного захвата. Специфичность к цитоплазматическим/ядерным внутриклеточным областям	Катионные наносферы, полимеры, липиды, наногели и нанокапсулы

Таблица 2

Типы коллоидных систем, используемых для доставки лекарственных веществ

Тип	Типичные размеры, нм	Характеристика
Липосомы	100—200	Капсулы, внешняя мембрана которых состоит из природных фосфолипидов; активный ингредиент растворен во внутренней водной фазе или в липидной мембране
Полимерные наночастицы	100—500	Твердые частицы из полимеров (природные или синтетические); активный ингредиент распределен (растворен) в твердой фазе и/или адсорбирован на поверхности
Липидные наночастицы	100—500	Частицы из твердых липидов; активный ингредиент распределен (растворен) в твердой фазе и адсорбирован на поверхности
Полимерные нанокapsулы	100—300	Капсулы с внутренней масляной фазой, внешняя оболочка состоит из биодegradируемых полимеров; активный ингредиент растворен во внутренней фазе
Наногели	50—250	Частицы из гидрофильного геля, состоящего из поперечно-сшитых полимеров (например, система ПЭГ—полиэтиленамин или полисахариды)
Полимерные мицеллы	20—150	Самоорганизующиеся мицеллы из блок-сополимеров типа А—В или А—В—А; активный ингредиент солюбилизирован или ковалентно связан с полимером
Полиплексы/липopleксы	50—150	Комплексы ДНК с поликатионами или положительно заряженными липидами
Дендримеры	5—10	Сверхразветвленные полимеры, макромолекулы которых имеют сферическую форму; активный ингредиент иммобилизован во внутренних полостях макромолекул
Нанокристаллы	100—500	Кристаллическая форма активного ингредиента; кристаллы стабилизированы поверхностно-активным веществом

экспрессия рецепторов фолевой кислоты. Следовательно, указанные рецепторы являются потенциальной мишенью для направленного транспорта противоопухолевых веществ. Преимущество использования фолатов в качестве вектора заключается в их низкой иммуногенности, высокой стабильности и специфичности по отношению к опухолевым клеткам. Исследования показали, что модифицированные ими наночастицы, нагруженные цитостатиками, более эффективно доставляли их в опухоли, характеризующиеся повышенным уровнем экспрессии фолатных рецепторов [48, 59].

Для торможения ангиогенеза в опухолях, для генной терапии и химиотерапии используют наночастицы, конъюгированные с интегрином $\alpha_v\beta_3$ [40, 46].

В последние годы активно исследуются системы доставки не только противоопухолевых, но и противотуберкулезных средств. В качестве систем транспорта использовали липосомы, полимерные липидные наночастицы, дендримеры, наноэмульсии и др. Отмечена перспективность встраивания противотуберкулезных препаратов в наночастицы на основе фосфолипидов [21].

Уже многие годы разрабатывается магнитоуправляемый транспорт лекарств [14, 18, 36]. Суть его состоит в применении внешнего магнитного поля для локального концентрирования магнитных носителей с лекарством.

Новые возможности развития этого направления целевой доставки лекарств открылись в связи с появлением магнитных наночастиц. Последние используются прежде всего для направленного транспорта противоопухолевых препаратов [14]. Метод подразумевает управляемую доставку в опухоль магнитных наночастиц с помощью внешнего магнитного поля. Основным преимуществом магнитных наночастиц является то, что они могут визуализироваться (при

магнитной резонансной томографии); направляться и удерживаться в определенном месте с помощью магнитного поля; нагреваться в магнитном поле для инициации высвобождения переносимых ими лекарственных веществ [16].

Наиболее перспективным в настоящее время считается использование в этом методе липосом, нагруженных магнитными наночастицами (магнитолипосомы) и противоопухолевыми средствами. Магнитолипосомы обеспечивают стабильность наночастиц, возможность покрытия их поверхности специфическими лигандами и защиту инкапсулированного в них лекарственного вещества [41, 49]. К тому же магнитные частицы дополнительно можно использовать для проведения магнитной гипертермии, то есть они будут выполнять двойную функцию и являться основой нового сочетанного метода противоопухолевой терапии [32].

Из различных нанотранспортных систем в практике мировой фармакологии наиболее активно применяются препараты на основе липосом и липидов различной направленности. Сведения о таких выпускаемых фармацевтической промышленностью препаратах приведены в табл. 3 [2].

Модульные нанотранспортеры. Среди проблем направленного транспорта особого внимания заслуживает доставка лекарств или других терапевтических средств (фотосенсибилизаторы, радионуклиды и др.) в ядра клеточной мишеней. Доставить лекарственное вещество в ядро можно, создав специальные транспортеры с заданными свойствами, которые бы обеспечивали «узнавание» клетки-мишени, поглощение ею транспортеров с переносимым лекарственным средством и последующее их проникновение в ядро. Для реализации такой задачи А. С. Соболев и соавт. разработали модульные нанотранспортеры (МНТ), обладающие:

Липосомальные препараты и препараты на основе липидов, выпускаемые фармацевтической промышленностью

Лекарственная субстанция	Название препарата	Производитель	Применение
Доксорубин	Doxil	ALZA Corporation (США); Ortho Biotech Products, L. P. (США)	Рак яичников; саркома Капоши; множественная миелома
	Caelyx	Schering-Plough (Бельгия)	Рак молочной железы и яичников
	Myocet (ранее Evacet, TLC D-99)	Elan Corporation (США)	Рак молочной железы
	Липодокс	ЗАО «Биолек» (Украина)	Солидные опухоли и лейкозы
	Thermo Dox	Celsion Corporation (США)	Гепатоцеллюлярный рак; рак молочной железы
Даунорубин	DaunoXome	Gilead Sciences, Inc. (США)	Саркома Капоши
Амфотерицин В	AmBisome	--	Грибковые инфекции; стрептококковый менингит у ВИЧ-инфицированных пациентов
	Amphotec	Three Rivers Pharmaceuticals (США)	Грибковые инфекции; лейшманиоз
	Abelcet	Enzon Pharmaceuticals, Inc. (США)	Грибковые инфекции
	Amphocil	Beacon Pharmaceuticals Ltd. (Великобритания)	
	Ampholip	Bharat Serums And Vaccines Limited (Индия)	
Fungizone	Bristol-Myers Squibb Company (США)		
Цитарабин	Depocyt	Skye Pharma Inc. (США); Enzon Pharmaceuticals, Inc. (США)	Лимфоматозный менингит
Морфина сульфат	DepoDur	EKR Therapeutics, Inc. (США)	Анальгетик
Третиноин	ATRA-IV	Antigenics Inc. (США)	Острый промиелоцитарный лейкоз
Инактивированные вирионы гепатита А	Eraxal Berna Vaccine	Berna Biotech Ltd. (Швейцария)	Гепатит А
Фосфатидилхолин и тринатриевая соль глицеризиновой кислоты	Фосфоглив	ОАО «Фармстандарт» (Россия); ГУ НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН (Россия)	Гепатопротекторное средство с иммуномодулирующим, противовирусным и противовоспалительным действием
Фосфатидилхолин	Липин	ЗАО «Биолек» (Украина)	Антигипоксическое, антиоксидантное, мембранопротекторное средство
Антраль	Лиолив	--	Гепатопротекторное средство
Кверцетин	Липофлавон, в/в	--	Кардиопротекторное, антиоксидантное средство
	Липофлавон (глазные капли)	--	Ранозаживляющее, ангиопротекторное, противовоспалительное средство
Цисплатин	Липоглат	--	Рак яичников
Вертепорфин	Visudyne	Novartis Pharmaceuticals Corporation (США); Novartis Pharma, AG (Швейцария); Novartis Pharma, S. A. S. (Франция)	Препарат для фотодинамической терапии в офтальмологии (субфовеолярная хориоидальная неоваскуляризация)
Интерферон альфа	Липоферон	Jadran (Хорватия)	Противовирусное, иммуномодулирующее средство (гепатиты В и С, ОРВИ)
Антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидаза)	Inflexal V (virosomal influenza vaccine)	Berna Biotech Ltd. (Швейцария)	Противогриппозная вакцина
	Invivac (virosomal influenza vaccine)	Solvay Pharmaceuticals SA (Бельгия)	
Соевый лецитин	Tears Again (спрей)	BioRevive Pty Ltd. (Австралия)	Синдром сухого глаза

— интернализуемым, то есть способным проникать внутрь клетки, лигандным модулем, обеспечивающим «узнавание» клетки-мишени и последующий рецепторопосредованный эндоцитоз транспортера внутрь нее;

— эндосомолитическим модулем, позволяющим транспортеру выйти из эндосом;

— модулем с последовательностью ядерной локализации (ПЯЛ), благодаря которой он взаимодействует с импортинами — цитозольными белками, обеспечивающими активное перемещение в ядро;

— модулем-носителем для присоединения доставляемого лекарственного вещества [27].

Необходимость присутствия нескольких модулей в МНТ диктуется следующими соображениями. Во-первых, можно придать транспортеру клеточную специфичность одновременно со способностью проникать внутрь клетки-мишени, если иметь в его составе компонент, высокоспецифично связывающийся с интернализуемыми рецепторами. Очень важно, чтобы используемые рецепторы были сверхэкспрессированы на клетках-мишенях и слабо представлены или

вообще отсутствовали на расположенных рядом нормальных клетках. Во-вторых, добиться специфичной внутриядерной доставки можно, если в транспортере имеется модуль с ПЯЛ. В-третьих, необходимые для внутриядерного транспорта импортины являются цитозольными белками, тогда как транспортер, попавший внутрь клетки путем рецепторопосредованного эндоцитоза, заключен в эндоцитозные пузырьки (эндосомы и др.) и, следовательно, отделен от импортинов и не может с ними взаимодействовать. Поэтому в МНТ необходимо включать компонент, который обеспечит бы выход транспортера из эндоцитозных пузырьков. В-четвертых, все компоненты, или модули, нужно объединить в единое целое — транспортер — и иметь возможность присоединять к нему переносимые лекарственные вещества, для чего и предусматривается модуль-носитель [27]. Как показали исследования с различными компонентами, модульные нанотранспортные системы технологически реализуемы, их размеры обычно не превышают 20 нм [27, 53, 57].

Можно привести несколько примеров эффективности применения МНТ *in vivo*. В одной из работ эксперименты проводили на иммунодефицитных мышках с привитой эпидермоидной карциномой человека. Было выявлено ингибирование роста опухоли в 98% случаев при доставке хлорина e_6 с помощью МНТ. Все нелеченные животные умерли к 24-м суткам после прививки опухоли, тогда как после лечения фотосенсибилизатором, доставленным МНТ, 75% мышей-опухоленосителей выжило. В контроле, где лечение проводилось с использованием только фотосенсибилизатора (без доставки его МНТ), выжило лишь 20% животных [57].

При изучении эффективности МНТ для адресной доставки фотосенсибилизатора (бактериохлорин *p*) в ядра клеток меланомы *in vivo* было продемонстрировано высокоизбирательное накопление МНТ в меланоме по сравнению с окружающей здоровой тканью и его значительная концентрация в ядрах опухолевых клеток, обеспечивающая до 93% задержки роста меланомы и достоверное увеличение продолжительности жизни в группах животных, леченных фотосенсибилизатором, конъюгированным с МНТ, по сравнению с использованием свободного фотосенсибилизатора [25]. Есть веские основания полагать, что модульные нанотранспортеры могут явиться искусственной транспортирующей системой лекарств для применения в различных областях медицины, на что указывают активно ведущиеся испытания МНТ во многих странах.

Транспорт лекарств клеточными носителями. Отдельным направлением, сформировавшимся в результате изучения возможности транспорта лекарств к патологическому очагу, является разработка систем доставки, в которых в качестве носителей используются естественные контейнеры — форменные элементы крови, не покрытые соответствующими антителами к клеткам-мишеням [3, 34]. Нагруженные лекарственным веществом аутоклетки нередко обозначают термином «фармакоциты», а метод — «экстракорпоральной фармакотерапией». Такими клетками являются аутологичные или донорские эритроциты, тромбо-

циты и лейкоциты. Органоспецифичность их определяется следующими свойствами: способностью лейкоцитов мигрировать в очаг воспаления, эритроцитов — фиксироваться эритрофагоцитирующими клетками (в основном клетками печени и селезенки), тромбоцитов — адгезироваться на поврежденных участках интимы сосудов [5, 9].

Наиболее перспективным считается использование в направленном транспорте **эритроцитов**. Достоинствами эритроцитов как фармакоцита являются: высокая степень биологической совместимости, особенно при использовании аутологичных клеток; способность к биологическому разложению и, как следствие, отсутствие токсических продуктов их деградации; длительность циркуляции в кровотоке, существенно превышающая аналогичный показатель для искусственных транспортеров; возможность загрузки широкого спектра лекарственных средств; относительно инертная внутриклеточная среда, защищающая поставляемый препарат от инактивации эндогенными факторами; простота получения из крови в необходимом количестве [20, 56].

Включение в эритроциты фармакологических препаратов может быть реализовано различными методами: а) гипоосмотический лизис; б) электропорация, осуществляемая путем помещения эритроцитов и лекарственного вещества в пульсирующее электрическое поле напряженностью до 20 кВ/см; в) индуцированный эндоцитоз; г) за счет обычного транспортного механизма [5, 20, 22].

Высвобождение лекарств из эритроцитарных носителей происходит различными путями: простая диффузия через мембрану, характерная для липофильных соединений (метотрексат, цианокобаламин, дексаметазон и др.); активный транспорт через мембрану с вовлечением специфических механизмов; выход из клеток-носителей вследствие их разрушения, что характерно для высокомолекулярных лекарственных препаратов (гентамицин, гепарин, пептиды, аспарагиназа и др.) [5, 17].

Имеется ряд публикаций, свидетельствующих об успешном использовании эритроцитов в качестве транспортеров лекарственных веществ (антибиотики, противоопухолевые препараты, гормоны, антиоксиданты и др.) при лечении различных заболеваний [5, 7, 17].

Другим направлением в экстракорпоральной фармакотерапии является использование **лейкоцитов**, получаемых при помощи цитофереза. Оно реализуется следующим образом: после насыщения лекарственными веществами и возврата в кровяной поток лейкоциты за счет хемотаксиса мигрируют непосредственно в очаг воспаления, где путем стимулированного экзоцитоза или после своего разрушения высвобождают пиноцитированный во время инкубации лекарственный препарат [19]. Из-за замедленного выделения лекарства из лейкоцитов в сосудистое русло значительно удлиняется по сравнению с обычным введением период сохранения в крови эффективных терапевтических концентраций. Наиболее успешно лейкоциты, нагруженные антибиотиками, используют в

лечении тяжелых и осложненных форм воспалительных заболеваний различных органов [1, 8].

Для направленного транспорта лекарств делают также попытки использовать в качестве контейнеров-переносчиков **тромбоциты**. Данный выбор основывается на существовании тканей-мишеней, к которым кровяные пластинки обладают повышенной тропностью: эндотелий, поврежденный атеросклерозом или другим патологическим процессом [10].

Кроме того, в качестве варианта развития технологии адресной доставки лекарственных средств рассматривается использование аутогенной клеточной массы крови, получаемой в ходе плазмафереза. Включение различных антибиотиков (фторхинолоны, рифампицин, клиндамицин, тетрациклины, хлорамфеникол и др.) внутрь аутоклеток крови доказано в ряде работ [9, 12, 19]. Имеется положительный клинический опыт применения данной технологии при лечении больных с панкреонекрозом [19], эпилепсией [26], язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [10]. Предстоит выяснить, какие именно клетки аутоцитозвеси участвуют в реализации фиксации и транспорта лекарственных средств, что будет способствовать совершенствованию методов направленной фармакотерапии.

Делаются также попытки использовать стволовые клетки для направленного транспорта биологически активных веществ. Например, А. А. Темнов предложил способ, заключающийся в добавлении биологически активного вещества к эмульсии перфторуглеродов, стабилизации их раствором проксанола и/или фосфолипидами, совместном культивировании эмульсии перфторуглеродов, биологически активных веществ со стволовыми клетками и последующем их введении в организм. В качестве биологически активного вещества автор использовал авастин и показал, что предлагаемый способ вызывал снижение роста опухоли молочной железы у животных, а также снижение в ней плотности сосудистого русла [29]. Вне сомнения, использование стволовых клеток для направленного транспорта лекарств и биологически активных веществ подлежит более тщательному и всестороннему изучению.

Таким образом, в настоящее время существует ряд технологий направленного транспорта лекарственных веществ — от местного введения препаратов до их включения в капсулы, оболочки и клетки. К сожалению, большинство из предложенных переносчиков лекарств (белковые векторы, наноразмерные частицы, искусственные наноконтейнеры и др.) пока не нашли широкого распространения в связи со значительной трудоемкостью их получения и создания комплексов с препаратами, ограничениями по спектру и количеству связываемых лекарств, высокой стоимостью, недостаточной изученностью их фармакокинетики и фармакодинамики, а в ряде случаев — с токсичностью и иммуногенностью. В ближайшее время наиболее доступным методом направленного транспорта лекарств, по-видимому, будет метод, основанный на использовании аутологических клеток крови и липосом в качестве перенос-

чиков препаратов. Перспективы же развития адресной доставки лекарственных препаратов в клетки-мишени, вне сомнения, связаны с разработкой и использованием нанотранспортных систем, возможно, модульных нанотранспортеров. Хочется надеяться, что развитие этой актуальной области знаний приведет к получению многофункциональных носителей, сочетающих высокую емкость, селективность и полную безопасность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абу Идда А. Ш., Горелов С. И., Коган О. Ф. // *Мед. науч. и учебно-методич. журн.*— 2006.— № 31.— С. 116—124.
2. Барышников А. Ю. // *Вестн. РАМН.*— 2012.— № 3.— С. 23—31.
3. Бегдудлаев А. К., Маншарипова А. Т., Джусипов А. К. и др. // *Терапевтич. вестник.*— 2008.— Т. 17, № 1.— С. 32—36.
4. Гельперина С. Э., Швец В. И. // *Биотехнология.*— 2009.— № 3.— С. 8—23.
5. Генинг Т. П., Белозеров Л. А. *Эритроцитарные носители в направленном транспорте лекарств в гепатологии.*— Ульяновск, 2006.
6. Деев С. М., Лебеденко Е. Н. // *Acta Naturae.*— 2009.— № 1.— С. 32—50.
7. Дмитриева Л. А., Курдей Е. Г. // *Сибир. мед. журн.*— 1995.— № 2.— С. 23—25.
8. Еришов А. А., Карпушина И. А. // *Эфферентная терапия.*— 2006.— Т. 12, № 3.— С. 39—44.
9. Ивонин А. Г., Пименов Е. В., Оборин В. А. и др. // *Изв. Коми научного центра УрО РАН.*— 2012.— № 9.— С. 46—55.
10. Карпушина И. А., Стеблев Т. Ф., Бонатенко Е. Ю. // *Биомед. журн.*— 2004.— Т. 5.— С. 404—408.
11. Кузнецова С. А., Орекция Т. С. // *Рос. нанотехнологии.*— 2010.— Т. 5, № 9—10.— С. 40—52.
12. Лохвицкий С. В., Гуляев А. Е., Зубцов Н. В. и др. // *Здравоохр. Казахстана.*— 1992.— № 8.— С. 22—24.
13. Мартынова Е. У., Козлов Е. Н., Муха Д. В. // *Успехи совр. биологии.*— 2012.— Т. 132, № 5.— С. 435—447.
14. Михайлов Г. А., Васильева О. С. // *Бюл. СО РАМН.*— 2008.— № 3.— С. 18—22.
15. Моисеенко В. И. // *Практич. онкология.*— 2003.— Т. 4, № 3.— С. 148—156.
16. Никифоров В. Н. // *Наука и технологии в промышленности.*— 2011.— № 1.— С. 90—99.
17. Провоторов В. М., Иванов Г. А. // *Клин. мед.*— 2009.— № 9.— С. 4—8.
18. Русецкий А. Н., Руге Э. К. // *Бюл. ВКНЦ АМН СССР.*— 1984.— № 1.— С. 85—90.
19. Сагитова Д. С. *Направленный транспорт лекарственных модифицированных элементов крови в профилактике и лечении злойных осложнений острого панкреатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— СПб, 2008.
20. Самохин Г. П., Домогатский С. П. // *Журн. Всесоюз. хим. обществ им. Д. И. Менделеева.*— 1987.— Т. 32, № 5.— С. 527—533.
21. Санжаков М. А., Ипатова О. М., Торховская Т. И. и др. // *Вестн. РАМН.*— 2013.— № 8.— С. 37—44.
22. Сарбаш В. И., Тихонова А. Г., Вуймо Т. А. и др. // *Рос. хим. журн.*— 2007.— Т. 51, № 1.— С. 143—149.
23. Северин Е. С., Родина А. В. // *Успехи биол. химии.*— 2006.— Т. 46.— С. 43—64.
24. Сейфулла Р. Д., Тимофеев А. Б., Орджоникидзе З. Г. и др. // *Эксперим. и клинич. фармакология.*— 2008.— Т. 71, № 1.— С. 61—69.
25. Сластикова Т. А., Розенкранц А. А., Лупанова Т. Н. и др. // *Докл. АН.*— 2012.— Т. 446, № 3.— С. 342—344.
26. Смирнова Л. В., Шмидт И. Р., Власов С. В. // *Эфферентная терапия.*— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 27—30.
27. Соболев А. С. // *Вестн. РАН.*— 2013.— Т. 83, № 8.— С. 685—697.
28. Соснов А. В., Иванов Р. В., Балакин К. В. и др. // *Качественная клинич. практика.*— 2008.— № 2.— С. 4—12.

29. Темнов А. А. Способ направленного транспорта биологически активных веществ и применение стволовых клеток для их направленного транспорта: Патент № 2426785 (RU).
30. Толчева Е. В. Создание конструкции иммунолипосомы и изучение иммунолипосомальной формы противоопухолевого препарата «Доксорубин»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2007.
31. Улащик В. С. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2009.— № 4.— С. 3—11.
32. Улащик В. С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии.— Минск, 2013.
33. Улащик В. С. Электрофорез лекарственных веществ.— Минск, 2010.
34. Цой О. Г., Тайгулов Е. А., Иманбаева Ю. Ш. // Астана медициналык журн.— 2011.— Т. 66, № 4.— С. 7—12.
35. Чазов Е. И., Смирнов В. Н., Торчилин В. П. // Журн. Всесоюз. хим. общества им. Д. И. Менделеева.— 1987.— Т. 32, № 5.— С. 485—487.
36. Черкасова О. Г. // Химико-фармацевт. журн.— 1991.— № 5.— С. 4—12.
37. Швец В. И., Каплун А. П., Краснопольский Ю. М. и др. // Рос. нанотехнологии.— 2008.— Т. 3, № 11—12.— С. 52—61.
38. Dharap S. S., Wang Y., Chandna P., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2005.— Vol. 102, № 36.— P. 12962—12967.
39. Gao H., Shi W., Freund L. B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2005.— Vol. 102, № 27.— P. 9469—9474.
40. Hood J. D., Bednarski M., Frausto R., et al. // Science.— 2002.— Vol. 296, № 5577.— P. 2404—2407.
41. Kobayashi H., Lin P. C. // Nanomedicine (Lond).— 2006.— Vol. 1, № 1.— P. 17—22.
42. Kreuter J., Hekmatara T., Dreis S., et al. // J. Control. Release.— 2007.— Vol. 118, № 1.— P. 54—58.
43. Lutsenko S. V., Feldman N. B., Finakova G. V., et al. // Tumour Biol.— 2000.— Vol. 21, № 6.— P. 367—374.
44. Mancheno-Corvo P., Martin-Duque P. // Clin. Transl. Oncol.— 2006.— Vol. 8, № 12.— P. 858—867.
45. Misra A., Ganesh S., Shahiwala A., Shah S. P. // J. Pharm. Pharm. Sci.— 2003.— Vol. 6, № 2.— P. 252—273.
46. Murphy E. A., Majeti B. K., Barnes L. A., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2008.— Vol. 105, № 27.— P. 9343—9348.
47. Park J. W., Kirpotin D. B., Hong K., et al. // J. Control. Release.— 2001.— Vol. 74, № 1—3.— P. 95—113.
48. Patil Y. B., Toti U. S., Khadair A., et al. // Biomaterials.— 2009.— Vol. 30, № 5.— P. 859—866.
49. Petersson K., Ilver D., Johansson C., Krozer A. // Anal. Chim. Acta.— 2006.— Vol. 573—574.— P. 138—146.
50. Pulkkinen M., Pikkarainen J., Wirth T., et al. // Eur. J. Pharm. Biopharm.— 2008.— Vol. 70, № 1.— P. 66—74.
51. Qian Z. M., Li H., Sun H., Ho K. // Pharmacol. Rev.— 2002.— Vol. 54, № 4.— P. 561—587.
52. Raper S. E., Chirmule N., Lee F. S., et al. // Mol. Genet. Metab.— 2003.— Vol. 80, № 1—2.— P. 148—158.
53. Rosenkranz A. A., Lunin V. G., Gulak P. V., et al. // FASEB J.— 2003.— Vol. 17, № 9.— P. 1121—1123.
54. Sapro P., Allen T. M. // Cancer Res.— 2002.— Vol. 62, № 24.— P. 7190—7194.
55. Sharkey R. M., Goldenberg D. M. // CA Cancer J. Clin.— 2006.— Vol. 56, № 4.— P. 226—243.
56. Shah Sh. // Int. J. Pharma and Bio Sciences.— 2011.— Vol. 2, № 1.— P. 394—406.
57. Slastnikova T. A., Rosenkranz A. A., Gulak P. V., et al. // Int. J. Nanomedicine.— 2012.— Vol. 7.— P. 467—482.
58. Xu Z., Gu W., Huang J., et al. // Int. J. Pharm.— 2005.— Vol. 288, № 2.— P. 361—368.
59. Zhang Z., Huey Lee S., Feng S. S. // Biomaterials.— 2007.— Vol. 28, № 10.— P. 1889—1899.

Поступила 18.04.14.

UP-TO-DATE TECHNOLOGIES OF TARGETED TRANSPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS

V. S. Ulashchik

The most well-known systems for targeted transportation of medicinal products to the organs are described. Data on the protein vectors application as well as of the nanoparticles and blood cells autologous particles usage for addressed delivery of medicinal products of various groups is presented. Special attention is paid to modular nanotransportation systems as the future of targeted delivery of medicinal products is being associated with the latter.

Key words: medicinal products, targeted transportation, nanoparticles, modular nanotransporters.

Адрес для корреспонденции:

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

М. Л. ЛУЩИК, А. А. ТУЗОВА, Л. И. ДАНИЛОВА,
В. М. ДРОЗД

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

На фоне продолжающегося увеличения заболеваемости карциномой щитовидной железы, несмотря на существенные успехи в лечении данной патологии, остро стоит проблема адекватного ведения беременности у пациенток, прооперированных по поводу высокодифференцированной карциномы щитовидной железы. В обзоре представлен анализ постоянно корректируемых подходов к ведению таких пациенток, особое внимание уделено выбору оптимальных алгоритмов ведения с учетом особенностей наблюдения белорусских пациенток. Рассматриваются схемы титрации левотироксина, вопросы йодной обеспеченности, кальциевого обмена и заместительных доз витамина D в рамках прегравидарной подготовки и ведения беременности.

Ключевые слова: карцинома щитовидной железы, беременность, прегравидарная подготовка, супрессивная левотироксинотерапия, левотироксин, кальциевый обмен, карбонат кальция, витамин D, калия йодид.

Увеличение частоты случаев карциномы щитовидной железы (КЩЖ) отмечается медицинскими центрами многих стран [1—3]. Тенденция к дальнейшему росту заболеваемости объясняется как истинным ее увеличением, так и улучшением диагностики [1—3]. Анализ данных крупнейшей мировой базы случаев заболеваемости и исходов у онкологических пациентов «Surveillance Epidemiology and End Results» и Центра по контролю и профилактике заболеваний («Center for Disease Control and Prevention», США) за 1972—2002 г. свидетельствует об увеличении численности пациентов с раком щитовидной железы (ЩЖ) почти в 3 раза во многом благодаря диагностике узлов размером менее 2 см [4].

Беларусь входит в группу стран с наиболее высоким уровнем заболеваемости. По данным Белорусского канцер-регистра, частота злокачественных новообразований ЩЖ в 2011 г. составила 0,9% среди мужчин, 4,3% — среди женщин, стандартизированный показатель заболеваемости у женского населения оказался в 4 раза больше, чем у мужчин. С 2002 г. по 2011 г. отмечено увеличение первичной заболеваемости с 10,7 до 12,2 на 100 000 населения за счет роста числа случаев тиреоидного рака у женщин (с 10,7 до 18,9 на 100 000 женского населения) [5].

Рак ЩЖ составляет не более 1% злокачественных заболеваний и 90—95% от всех нейроэндокринных злокачественных образований. Основные типы КЩЖ: папиллярная, фолликулярная, медуллярная и анапластическая. Дифференцированные тиреоидные карциномы (папиллярная и фолликулярная) встречаются наиболее часто. Основным методом лечения в мире долгое время оставалась тотальная тиреоид-

эктомия (ТТЭ) с дальнейшим мониторингом уровня тиреоглобулина (ТГ) и проведением супрессивной терапии препаратами левотироксина [6, 7].

В нашей стране значительную часть заболевших составляют женщины репродуктивного возраста. Успешная реализация репродуктивной функции у пациенток является важной составляющей их медицинской реабилитации. Хорошие отдаленные результаты хирургического лечения и радиойодтерапии (РЙТ) делают возможным планирование и сохранение беременности у прооперированных по поводу КЩЖ женщин. При адекватной терапии, включающей оперативное лечение, отрицательный тест на наличие остатков тиреоидной ткани по данным радиойоддиагностики (РЙД), эффективную супрессивную терапию препаратами левотироксина с достижением целевых уровней подавления секреции тиреотропного гормона (ТТГ) и абляции возможных остатков ткани ЩЖ с помощью РЙТ, женщины имеют благоприятный прогноз [7—10]. КЩЖ благодаря современным лечебным подходам, не является препятствием для наступления и нормального разрешения беременности [7—9, 11]. Однако до настоящего времени среди специалистов (врачи-гинекологи, врачи-эндокринологи, врачи-онкологи) нет единого мнения относительно тактики ведения пациенток с КЩЖ. Каждый случай беременности у пациентки с КЩЖ по своему уникален и требует хотя и индивидуального, но тем не менее стандартизированного подхода.

Для большинства женщин со вновь выявленной КЩЖ либо с рецидивом заболевания во время беременности решение об оперативном вмешательстве является сложным выбором. До сих пор не проведено масштабных проспективных исследований, отражающих влияние оперативного вмешательства по поводу КЩЖ во время беременности на риск прогрессирования злокачественного процесса у матерей и на здоровье родившихся детей. Проведенное S. Kuy и соавт. ретроспективное исследование клинических данных 201 беременной, прооперированной по поводу КЩЖ, и здоровых беременных схожего возраста показало, что женщины с КЩЖ значительно чаще госпитализируются, стоимость их лечения выше, у них выявляется более высокая частота общих и эндокринных осложнений [12]. J. V. Brodsky и соавт. по результатам обследования примерно 13 000 беременных указывают на высокий риск самопроизвольных абортов у женщин, подвергавшихся оперативному вмешательству во время беременности [13]. Основной вывод сделан о том, что риск оперативного вмешательства во время беременности должен быть сбалансирован опасностью развития опухоли в случае отложенной на несколько месяцев операции. M. Moosa и соавт. сравнивали результаты лечения КЩЖ у 61 беременной и у 528 небеременных женщин соответствующего возраста. Одна беременная с КЩЖ была прооперирована в I триместре беременности, 12 — во II, и одна — в III, большинство пациенток были прооперированы после родов. В течение всего периода наблюдения, составившего в среднем 22,4 года,

не выявлены достоверные различия в состоянии женщин, прооперированных во время беременности или после нее [14]. Стоит заметить, что проанализированные схемы лечения применялись только при подтвержденных высокодифференцированных КЩЖ.

Общепринятая концепция ведения беременности у пациенток с КЩЖ — родоразрешение с последующим оперативным вмешательством [15]. Решение относительно оптимального времени проведения операции во время беременности основывается на индивидуальном подходе, исходя из факторов риска и пожеланий пациентки. В большинстве случаев при неагрессивном течении заболевания имеет смысл отложить операцию на послеродовой период. Папиллярная карцинома развивается очень медленно, ее клинические проявления длительное время не отличаются от узлового нетоксического зоба или аденомы. До внедрения в клиническую практику ультразвукового исследования и тонкоигольной аспирационной биопсии больные с узлом в ЩЖ наблюдались нередко очень долго. По данным НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), у оперированных по поводу КЩЖ в период с 1970 г. до 1980 г. от момента появления первых клинических симптомов заболевания (пальпируемый узел в ЩЖ) до операции прошло в среднем 5,6 года, у 18% пациенток — 10 лет и более [16]. Средний возраст больных этой группы составил 28 лет. Естественно, что в течение столь длительного времени у большинства молодых женщин были беременности, часто повторные (до 10 беременностей). Ни у одной из них беременность не привела к заметному росту тиреоидного узла или другим признакам прогрессирования процесса. Тем не менее при наличии узла больших размеров с положительными симптомами компрессии, агрессивного патологического и клинического процесса, быстром увеличении узла или желании пациентки следует проводить оперативное вмешательство во время II триместра беременности (до 24 нед) после выхода из зоны риска спонтанного аборта в I [10].

Отдельным важным вопросом является расчет рисков прогрессирования злокачественного процесса. Стратификация рисков основывается на результатах цитоморфологического заключения (в случае выявления нового узла), оценке агрессивности предыдущей опухоли (в случае рецидива опухоли), скорости роста узла, наличия клинических симптомов (компрессия и др.) и данных инструментальных методов обследования (ультразвуковое обследование органов шеи). При смещении сроков операции на последовый период пациентка находится под наблюдением специалистов в течение всей беременности с регулярным мониторингом сонографических характеристик опухолевого узла (не реже 1 раза в триместр). Диагностические и лечебные процедуры с йодом-131 в ходе беременности и лактации не проводятся. Облучение эмбриона либо плода приводит к врожденному гипотиреозу, нарушениям в когнитивной сфере, злокачественным новообразованиям и перинатальным осложнениям [17].

Доказанные негативные эффекты экзогенного йода-131, поступающего в окружающую среду в результате техногенных катастроф, и препаратов радиоактивного йода, используемых в медицине, на внутриутробное развитие плода определили важное требование к проведению диагностических и лечебных процедур — исключение беременности на момент выполнения диагностических или лечебных мероприятий и информирование пациентки о важности контрацепции в течение года после проведения процедур с йодом-131 [7, 8, 18]. Прием радиоактивного йода должен быть исключен в период лактации в связи с аккумулярованием йода-131 в тканях молочных желез во время кормления. РИТ рекомендуется проводить не ранее чем через 6—8 нед после окончания грудного вскармливания. Принятая практика связана с кинетикой выведения йода-131 с грудным молоком и позволяет минимизировать облучение тканей молочной железы. После РИТ рекомендуется контрацепция в течение не менее 12 мес с целью минимизации рисков для потомства [18].

В мировой практике рассматривают несколько вариантов ведения беременности у женщин, прооперированных по поводу КЩЖ. Данная группа пациенток требует постоянного пожизненного наблюдения с целью своевременного выявления возможных рецидивов и метастазов, а также для оценки общего состояния, контроля и коррекции назначенного им медикаментозного лечения. Основными проблемами, помимо возобновления опухолевого роста, для этой категории лиц являются последствия оперативного лечения, побочные эффекты супрессивной терапии, организация адекватного мониторинга клинического статуса, метаболических и нейроэндокринных изменений, обусловленных лечебными мероприятиями, основным заболеванием и старением пациенток [18]. Современные технологии ведения женщин после экстирпации ЩЖ опираются на гистоморфологический диагноз, результаты иммуногистохимии и в ряде случаев на молекулярно-генетическое обследование. В течение 1-го года после операции супрессивная терапия препаратами левотироксина проводится всем женщинам. Длительный прием супрессивных доз левотироксина может быть причиной медикаментозного тиреотоксикоза и формирования кардиальных проблем. При использовании супрессивных доз левотироксина учитывают прогностические факторы и возраст пациентки. У женщин, относящихся к группе низкого риска возможного рецидива КЩЖ, находящихся в стойкой ремиссии в течение 12 лет, можно ограничиться заместительными дозами левотироксина с поддержанием уровня ТТГ в пределах 0,5—1,0 мМЕ/л.

Существует мнение, что пациентки из группы высокого риска при стойкой ремиссии в течение 35 лет на фоне супрессивной терапии могут быть переведены на заместительные дозы препаратов левотироксина [19]. Если женщине была выполнена ТТЭ с последующей РИТ, то наиболее информативным методом выявления возможного рецидива КЩЖ остается определение концентрации ТГ в сыворотке крови

с использованием качественных реагентов с высокой специфичностью и чувствительностью [8, 20]. Наличие диагностических уровней антител к ТГ (АТТГ) может вносить вклад в определение ложно низких его концентраций (ложноотрицательные результаты). Поэтому при оценке содержания ТГ необходимо параллельно исследовать уровень АТТГ. Содержание ТГ в сыворотке крови после ТТЭ и РЙТ в случае отсутствия рецидива не должно превышать 1,0 нг/мл.

С клинических позиций, чем продолжительнее ремиссия и моложе пациентка, тем увереннее можно планировать беременность. Если женщина относится к группе низкого или среднего риска возможного рецидива опухоли, то минимальный срок после лечения (операция или комбинированное лечение с использованием радиоактивного йода) до планирования беременности составляет не менее 1 года [16, 20]. Имеется достаточно сообщений о том, что беременность после лечения радиоактивным йодом протекала нормально, число осложнений не увеличилось [21].

Для женщины из группы высокого риска оптимально планировать беременность через 2—3 года при наличии стойкой ремиссии неопластического процесса. Врач, к которому обращается пациентка для решения этого важного вопроса, должен оценить качество ремиссии и параметры тиреоидного статуса, исключить субклиническую гипотироксинемия и определить целевые уровни свободного тироксина (Т4), ТТГ и ТГ во всех триместрах беременности. При составлении плана ведения беременности важно учитывать образование пациентки, знание ею целей назначения и оптимальных уровней тиреоидных гормонов, понимание того, что доза препаратов левотироксина в ходе беременности увеличивается, а не уменьшается.

Согласно международным руководствам, концентрация ТТГ в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста и во время беременности не должна превышать 2,5 мМЕ/л [19]. Наш опыт свидетельствует о целесообразности более жесткого контроля свободного Т4 и поддержания его значений на уровне не ниже середины лабораторной нормы, а концентрации ТТГ — менее 2,0 мМЕ/л. Исключение медикаментозного тиреотоксикоза, когда содержание свободного Т4 более 22 пмоль/л, имеет важное значение для успешного ведения беременности и минимизации материнских и перинатальных осложнений.

Адекватный уровень тиреоидных гормонов критичен для благополучного развития беременности и правильного формирования тонких структур центральной нервной системы плода, включая интеллектуальный потенциал будущего ребенка. ЩЖ плода начинает функционировать на 12-й неделе беременности, до этого времени плод получает тиреоидные гормоны от матери. Старые представления о том, что тиреоидный статус матери после 12—14 нед не столь существенен для эмбрионального развития оказались абсолютно ошибочными, о чем должен знать каждый интернист. Несмотря на продукцию фетальных тиреоидных гормонов фетальной ЩЖ, адекватный тирео-

идный статус матери исключительно важен для нормального течения беременности и правильного развития плода.

Вопрос о том, нужны ли профилактические дозы йодида калия женщине, получающей заместительную и умеренную супрессивную терапию препаратами левотироксина, остается открытым. Позиция отечественной клинической эндокринологии, неоднократно озвученная и изложенная в работах Л. И. Даниловой, — это прием именно профилактических доз калия йодида (200—250 мкг), если речь идет о жительницах нашей страны, несмотря на применение йодированной соли и прием препаратов левотироксина, наличие прооперированной КЩЖ в анамнезе или аутоиммунного тиреоидита [22—24].

I. Velasco и соавт. показали, что дети, родившиеся у матерей, которые получали по 300 мкг калия йодистого в течение I триместра беременности, имели лучший нейрофизиологический статус [25]. Исследования, проведенные в конце 90-х годов, убедительно продемонстрировали более низкий уровень IQ у детей от матерей с гипотиреозом во время беременности, чем у родившихся у здоровых женщин [17, 26]. У женщин с невыраженной дисфункцией ЩЖ риски невынашивания беременности и смерти плода увеличивались на 60% с каждым удвоением концентрации ТТГ. При анализе 25 765 наблюдений беременных, из которых 433 имели субклинический тиреотоксикоз, установлено, что низкий уровень ТТГ в сыворотке крови не связан с неблагоприятными исходами [27]. Цель лечения определена авторами как поддержание низконормальных величин ТТГ при высококонормальных значениях свободного Т4.

Серьезные трудности в ведении беременности у женщин с КЩЖ представляет воспроизведение физиологических изменений тиреоидных параметров, происходящих в разные сроки гестации. Увеличение концентрации хорионического гонадотропина на ранних сроках беременности в норме способствует увеличению продукции гормонов ЩЖ и достаточно резко к снижению концентрации ТТГ. В то же время повышенный уровень эстриола вызывает 2—3-кратное увеличение содержания тироксинсвязывающего глобулина, маскирующего истинные уровни общих фракций тироксина и трийодтиронина (Т3) и, отчасти, свободных фракций этих гормонов, снижая точность лабораторных данных [16]. Получение достоверных результатов осложняется еще и значительной вариабельностью концентраций измеряемых тиреоидных гормонов во время беременности от пробы к пробе [28]. Другие факторы, такие как срок гестации, многоплодие, также отражаются на параметрах тиреоидного статуса женщины [29, 30]. Обследование более чем 13 000 беременных показало более узкий интервал значений для ТТГ, особенно на ранних сроках беременности (25-я и 95-я процентиля — 0,1 мЕД/л и 2,5 мЕД/л соответственно), по сравнению с общей популяцией [29, 30]. Учитывая физиологические изменения разных нейроэндокринных показателей во время беременности, ученые во многих странах раз-

рабатывают референсные значения для женщин с разными сроками гестации. Однако большинство коммерческих наборов не учитывают рекомендуемые интервалы гормональных показателей для беременных. В ряде исследований для оценки содержания Т4 в сыворотке крови во время беременности использованы более сложные методы, такие как жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия с равновесным диализом [31, 32]. К сожалению, корреляция между результатами высокочувствительных и рутинных лабораторных методов при определении концентрации общего либо свободного Т4 в крови беременных — слабая [32].

Как правило, заместительная терапия препаратами левотироксина во время беременности требует увеличения дозы на 20—40%, начиная с первых недель гестации [33, 34]. Во II и III триместрах дозу удваивают и в ряде случаев утраивают. При титрации дозы препаратов левотироксина учитывают длительный период полужизни Т4.

Важно информировать пациенток о снижении абсорбции тироксина при употреблении биологически активных добавок, витаминов, микроэлементов и препаратов, не отнесенных к определенной категории, не противопоказанных беременным, часто рекомендуемых гинекологами при беременности, и советовать их прием строго отдельно от тироксина.

Сотрудники клиники университета Дальхауз (Галифакс, Канада) приводят следующие рекомендации [10]. Для планирующих беременность заранее стабилизировать уровень ТТГ в границах от 0,5 до 2,5 мМЕ/л. После подтверждения беременности доза препаратов левотироксина удваивается в течение недели, если содержание ТТГ более или равно 1,5 мМЕ/л, и остается прежней при уровне ТТГ менее 1,5 мМЕ/л. Содержание ТТГ в крови оценивается каждые 4—6 нед, и доза принимаемого левотироксина титруется для поддержания ТТГ в границах от 0,5 до 2,5 мМЕ/л [10]. Для большинства беременных из группы низкого риска необходимы более частый регулярный контроль уровня ТТГ и свободного Т4 и периодические клинические обследования во время беременности. Хотя в ряде публикаций сообщается об изменениях концентраций ТГ от триместра к триместру, рекомендуемые значения этого показателя для беременных совпадают с таковыми для пациентов с КЩЖ.

Особенности ведения беременной зависят от группы риска. Пациентки из группы низкого риска посещают онколога и выполняют сонографическое исследование органов шеи 1 раз в триместр. Пациенток из группы высокого риска с рецидивами КЩЖ и незапланированной беременностью ведут более строго: ежемесячно контролируют уровень ТГ и выполняют ультразвуковое исследование органов шеи. Содержание ТГ сравнивают с таковым до беременности и сопоставляют с результатами ранее выполненных сонографических, скинтиграфических и иных обследований пациентки.

Остается дискуссионным вопрос о коррекции параметров фосфорно-кальциевого обмена у женщин,

прооперированных по поводу КЩЖ. Прием профилактических доз препаратов карбоната кальция и витамина D рекомендован всем женщинам во время беременности и лактации, что минимизирует осложнения у матери, включая случаи эклампсии, благоприятно отражается на развитии плода [35]. При наличии у пациентки послеоперационного гипопаратиреоза, обусловленного особенностями хирургического вмешательства, особую проблему составляет титрация доз препаратов кальцитриола и карбоната кальция с целью исключения транзиторной гиперкальциемии и негативных изменений фетоплацентарного комплекса. При адекватной коррекции гипопаратиреоза с применением современных аналогов D_3 не возникает острых и хронических гипокальциемий. Парентеральное введение препаратов кальция приводит к транзитным колебаниям параметров кальциемии, отложению кальциатов в плаценте, во внутренних органах матери и плода [35].

Результаты исследования группы тиреодологии БелМАПО показали, что у пациентов с КЩЖ и послеоперационным гипопаратиреозом на фоне постоянного приема препаратов кальция карбоната и аналогов D_3 уровни минеральной плотности костной ткани были значимо выше, чем у тех, кто не принимал рекомендуемые суточные профилактические дозы кальция карбоната и витамина D при нормальных значениях паратиреоидного гормона [36]. При анализе величин кальциемии у всех пациентов, прооперированных по поводу КЩЖ, установлено уменьшение концентрации общего и ионизированного кальция в сыворотке крови у 12,5% пациентов, получавших заместительную терапию в течение менее 10 лет и у 21,3% — более 10 лет, что определяет целесообразность более тщательного мониторинга параметров кальциевого обмена и подбора адекватной терапии. Идеальная коррекция послеоперационного гипопаратиреоза с титрацией доз заместительной терапии препаратами карбоната кальция и витамина D, включая аналоги кальцитриола, — залог успешного ведения беременности у пациенток с КЩЖ.

Как известно, во время физиологической беременности потребность в кальции (Ca) и витамине D возрастает, их адекватное поступление в организм предотвращает гипокальцемию у беременных и новорожденных. Во время беременности метаболизм Ca и D_3 претерпевает значительные изменения, поскольку происходит построение скелета плода. Увеличение абсорбции Ca в кишечнике является физиологической компенсацией возросших потребностей, однако токсикоз первой половины беременности часто потенцирует дефицит поступающего в организм Ca [36—38]. Количества витамина D, содержащегося в продуктах питания не достаточно для удовлетворения потребности организма беременной, что следует учитывать при титрации доз препаратов кальция карбоната и витамина D. Потребности здоровой женщины во время беременности варьируют в пределах 1000—1500 мг кальция карбоната и 800—1200 МЕ витамина D в I и II триместры со снижением дозы до

500—1000 мг кальция карбоната и 400—800 МЕ витамина D в III с целью исключения возможности преждевременного старения плаценты в случае несоблюдения рекомендаций по приему препаратов с едой или сразу же после еды и колебания параметров кальциемии [39, 40]. Важны рекомендации по исключению приема всей суточной дозы кальция карбоната за 1 раз, поскольку одновременно всасывается не более 500 мг Ca [37, 39—41].

В здоровом организме концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови регулируется с высочайшей точностью и меняется в очень узких пределах [38, 39, 41]. В поддержании гомеостаза Ca^{2+} принимают участие, помимо паратиреоидного гормона (паратгормон), кальцитонин и активный метаболит витамина D — 1,25-дигидроксиколекальциферол ($1,25(OH)_2D_3$). Действие паратгормона направлено на сохранение Ca^{2+} в организме и увеличение его содержания в жидкостях организма, что обеспечивается стимуляцией резорбции кальция из костной ткани, его извлечения из клубочкового фильтрата и ускорения образования $1,25(OH)_2D_3$ в почках. Увеличение скорости всасывания Ca^{2+} в желудочно-кишечном тракте — важная биологическая функция дигидроксиколекальциферола [40, 41]. Кальцитриол в клетках кишечника индуцирует синтез белков, переносящих Ca^{2+} , которые обеспечивают всасывание Ca и фосфатов из полости кишечника в энтероциты и далее — транспорт в кровь против концентрационного градиента на мембранах кишечника. В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию ионов Ca и фосфатов. При низкой концентрации Ca^{2+} кальцитриол способствует мобилизации Ca из костной ткани. Недостаток активного D_3 и Ca приводит к снижению костной массы у матерей, замедлению набора веса и костной массы у новорожденных. Неонатальная гипокальциемия с судорогами не является редкостью для новорожденных, у матерей которых имеется дефицит витамина D [35, 39—41].

Особую проблему составляет адекватность подбора дозы препаратов витамина D, включая аналоги кальцитриола. Разница между терапевтической и токсической дозой витамина D_3 весьма мала, его токсичность является серьезным аспектом титрации препаратов, особенно если речь идет о холекальцифероле с длительным периодом полувыведения из организма. Первым признаком, свидетельствующим о передозировке, является увеличение соотношения Ca и креатинина в моче. Гипервитаминоз D_3 во время беременности ассоциирован с надклапанным стенозом аорты и умственной отсталостью у детей [11, 37].

Дозы кальция карбоната и аналогов D_3 , необходимые для поддержания оптимальных параметров кальциемии у женщин с КЩЖ и послеоперационным гипопаратиреозом, отличаются от профилактических доз, рекомендуемых пациенткам без данного диагноза, составляют 0,75—1,0 мг для аналогов D_3 и 2000 мг для кальция карбоната ежедневно [37, 39, 40]. При наличии мальабсорбции дозы кальция карбоната увеличивают под контролем содержания ионизированного Ca в сыворотке крови.

Используемые для коррекции гипокальциемии (в случае послеоперационного гипопаратиреоза) лекарственные средства в большинстве своем увеличивают количество фильтруемого почками Ca в отсутствие паратгормонопосредованной его реабсорбции, что при недостаточном диурезе может приводить к формированию нефрокальциноза [40, 41]. Эффективность применения рекомбинантных форм паратгормона для коррекции клинико-лабораторных проявлений гипопаратиреоза активно изучается, однако исследования с участием беременных женщин не проводились [37, 42].

Подготовка к беременности и успешное ее ведение у женщин с КЩЖ — междисциплинарная задача. Проведенный анализ случаев в странах Европы и Северной Америки свидетельствует о недостаточной координации между интернистами, что приводит порой к непоследовательным и противоречивым рекомендациям. За последние 10 лет лишь несколько центров в мире разработали и используют модели взаимодействия междисциплинарных групп, включающих хирургов, радиологов, гистоморфологов, эндокринологов, акушеров-гинекологов и других специалистов для скоординированной помощи, где решение о тактике ведения принимается командой экспертов, что гарантирует адекватное лечение [10, 42].

В Республике Беларусь большое количество женщин фертильного возраста прооперированы по поводу КЩЖ и их число продолжает увеличиваться. В 2003 г., 2007 г. и 2012 г. на учете состояло соответственно 105,7, 146,9 и 200,3 прооперированных женщин трудоспособного возраста на 100 000 населения [43]. Грамотное информирование о возможностях и особенностях прегравидарной подготовки, а также создание экспертных советов и координационных групп специалистов для ведения пациенток с данным заболеванием позволят улучшить качество их здоровья и жизни, минимизировать материнские и перинатальные осложнения, исключить негативные последствия для детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith L. H., Danielsen B., Allen M. E., Cress R. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 189, № 4.— P. 1128—1135.
2. Kilfoy B. A., Zheng T., Holford T. R., et al. // *Cancer Causes Control.*— 2009.— Vol. 20, № 5.— P. 525—531.
3. Belot A., Grosclaude P., Bossard N., et al. // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.*— 2008.— Vol. 56, № 3.— P. 159—175.
4. Davies L., Welch H. G. // *JAMA.*— 2006.— Vol. 295.— P. 2164—2167.
5. Океанов А. Е., Моисеев И. П., Левин Л. Ф. *Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002—2011)* / Под ред. О. Г. Суконко.— Минск, 2012.
6. Данилова Л. И. *Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания.*— Минск—Нагасаки, 2005.
7. Reiners C., Biko J., Haenscheid H., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*— 2013.— Vol. 98, № 7.— P. 3039—3048.
8. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Дедов И. И. *Заболевания щитовидной железы во время беременности: Пособие для врачей.*— М., 2003.
9. Karimi-Zarchi M., Ezabadi M. G., Hekmatimoghaddam S., et al. // *Int. J. Biomed. Sci.*— 2013.— Vol. 9, № 3.— P. 168—173.
10. Imran S. A., Rajaraman M. // *J. Thyroid Res.*— 2011. ID549609.

11. Gibelli B., Zamperini P., Proh M., Giugliano G. // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*— 2011.— Vol. 31.— P. 358—365.
12. Kuy S., Roman S. A., Desai R., Sosa J. A. // *Arch. Surg.*— 2009.— Vol. 144, № 5.— P. 399—406.
13. Brodsky J. B., Cohen E. N., Brown B. W., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1980.— Vol. 138, № 8.— P. 1165—1167.
14. Moosa M., Mazzaferri E. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1997.— Vol. 82, № 9.— P. 2862—2866.
15. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., et al. // *Thyroid.*— 2011.— Vol. 21, № 10.— P. 1081—1126.
16. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы.— СПб., 2006.
17. Gorman C. A. // *Thyroid.*— 1999.— Vol. 9, № 7.— P. 721—726.
18. Митюкова Т. А., Леонова Т. А., Луцкич М. Л. и др. // *ARS medica.*— 2011.— № 14.— С. 265—266.
19. Валдина Е. А., Цырлина Е. В. // *Практическая онкология.*— 2009.— Т. 10, № 4.— С. 198—208.
20. Потин В. В., Ложинов А. В., Крихели И. О. и др. *Щитовидная железа и репродуктивная система женщины / Под ред. Э. К. Айламазяна.*— СПб., 2008.
21. Esfahani A., Hadifar M., Fallahi B., et al. // *Hell. J. Nucl. Med.*— 2009.— Vol. 12, № 1.— P. 3740.
22. Данилова Л. И. // *Мед. новости.*— 1997.— № 6.— С. 3—12.
23. Данилова Л. И. // *Весці НАН Беларусі: Сер. мед. навук.*— 2006.— № 3.— С. 12—16.
24. Луцкич М. Л., Данилова Л. И., Дрозд В. М. // *ARS medica.*— 2012.— № 15 (70).— С. 4—10.
25. Velasco I., Carreira M., Santiago P., Muela J. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94, № 9.— P. 3188—3190.
26. Benhadi N., Wiersinga W. M., Reitsma J. B., et al. // *Eur. J. Endocrinol.*— 2009.— Vol. 160, № 6.— P. 985—991.
27. Casey B. M., Dashe J. S., Wells C. E., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 107, № 2.— P. 337—341.
28. Berta E., Samson L., Lenkey A., et al. // *Pharmazie.*— 2010.— Vol. 65, № 6.— P. 436—439.
29. Dashe J. S., Casey B. M., Wells C. E., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 106.— P. 753—757.
30. Haddow J. E., Knight G. J., Palomaki G. E., et al. // *J. Med. Screen.*— 2004.— Vol. 11.— P. 170—174.
31. Jonklaas J., Kahric-Janjicic N., Soldin O. P., Soldin S. J. // *Clin. Chem.*— 2009.— Vol. 56, № 7.— P. 1380—1388.
32. Yue B., Rockwood A. L., Sandrock T., et al. // *Clin. Chem.*— 2008.— Vol. 55.— P. 642—651.
33. Alexander E. K., Marqusee E., Lawrence J., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 241—310.
34. Mandel S. J., Larsen P. R., Seely E. W., Brent G. A. // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol. 323, № 2.— P. 91—96.
35. Sabour H., Hossein-Nezhad A., Maghbooli Z., et al. // *Gynecol. Endocrinol.*— 2006.— Vol. 22.— P. 585—589.
36. Леонова Т. А., Дрозд В. М., Митюкова Т. А., и др. // *ARS medica.*— 2011.— № 14.— С. 238—40.
37. Cobin R. H., Gharib H., Bergman D.A., et al. // *Endocr. Pract.*— 2001.— Vol. 7, № 3.— P. 202—220.
38. Speker B. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2004.— Vol. 80 (Suppl.).— P. 1740—1747.
39. Harvey N. C., Holroyd C., Ntani G., et al. // *Health Technol. Assess.*— 2014.— Vol. 18, № 45.— P. 1—190.
40. Viljakainen H. T., Saarnio E., Hytintantti T., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2010.— Vol. 95.— P. 1749—1757.
41. Yu C. K. H., Sykes L., Sethi M., et al. // *Clin. Endocrinol.*— 2009.— Vol. 70.— P. 685—690.
42. Drozd V., Leonova T., Mitjukova T., et al. // *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.*— 2012.— Vol. 15, № 2.— P. 108—112.
43. Океанов А. Е., Моисеев И. П., Левин Л. Ф. *Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003—2012).* / Под ред. О. Г. Суконко.— Минск, 2013.

Поступила 24.10.14.

PREGNANCY MANAGEMENT IN WOMEN OPERATED ON FOR THYROID CARCINOMA

M. L. Lushchyk, A. A. Tuzava, L. I. Danilova, V. M. Drozd

The problem of pregnant women adequate management after they have been operated on for thyroid carcinoma remains pressing despite an evident success achieved in the pathology treatment as thyroid carcinoma incidence has been growing. This clinical review analyzes the constantly changing approaches to those patients management and to choosing the management optimal algorithms taking into consideration the peculiarities of the Belarusian population follow up. Schemes of levothyroxine titration, iodine supply aspects, calcium metabolism and vitamin D supplementation are reviewed within the framework of pregnancy planning, preparation and management.

Key words: thyroid carcinoma, pregnancy, pregnancy planning, preconception preparation, levothyroxine suppression therapy, calcium metabolism, vitamin D, potassium iodide.

Адрес для корреспонденции:

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

Л. М. НЕМЦОВ

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В КИШЕЧНИКЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Витебский государственный
медицинский университет

Приводится обзор публикаций по проблеме синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при патологии печени. Показана роль избыточного бактериального роста в тонкой кишке при возникновении и прогрессировании заболеваний печени и их инфекционных и неинфекционных осложнений. Рассматриваются особенности клинической манифестации и анализ возможностей диагностики и терапии СИБР у пациентов с заболеваниями печени. Представлены экспериментальные и клинические основания для применения методов коррекции кишечной микробиоты в менеджменте заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени и цирроз печени и их осложнений.

Ключевые слова: болезни печени, диагностика, кишечная микробиота, синдром избыточного бактериального роста, терапия.

Существует тесное взаимодействие между кишечником и печенью, именуемое «осью кишечник — печень» (*axis gut—liver*) [1], которое основано на том, что ряд метаболитов, продуцируемых печенью, абсорбируются в кишечнике и более 70% кровотока печени обеспечивается воротной веной, осуществляющей венозный отток из кишечника. При нарушении кишечного барьера печень подвергается воздействию токсических факторов, поступающих из кишечника. В свою очередь изменение физиологических процессов в печени может стать толчком для развития дисфункции кишечника [2, 3].

Научное обоснование роли кишечной микробиоты при заболеваниях печени появилось лишь в середине прошлого века при установлении взаимосвязи между печеночной комой и абсорбцией нитрогенных субстанций из кишечника. Затем последовало описание избыточного роста колиформных бактерий в тонкой кишке у пациентов с циррозом печени (ЦП), и роль бактерий была подтверждена исследованиями, демонстрирующими эффективность применения антибиотиков при осложнениях цирроза печени — печеночной энцефалопатии (ПЭ) и спонтанном бактериальном перитоните (СБП) [4, 5].

Было продемонстрировано, что избыточный бактериальный рост в тонкой кишке может играть определенную роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [6], алкогольной болезни печени [7] и патологии печени, связанной с полным парентеральным питанием и интестинальной недостаточностью [8]. Именно в этом контексте при заболеваниях печени актуальны вопросы распознавания синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), а воздействие на кишечную микробиоту становится

потенциальной терапевтической и профилактической стратегией.

Распространенность СИБР. По определению E. Grace и соавт., СИБР — это избыточный рост микрофлоры только в тонкой кишке, она обычно колонизирует толстую кишку (в основном грамотрицательные бактерии, облигатные анаэробы и энтерококки). Этот рост явно связан с патологическим состоянием, характеризующимся аномальными гастроинтестинальными симптомами. При эрадикации бактерий эти симптомы разрешаются [5].

Большинство авторов считают, что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл) в аспирате из тонкой кишки [5, 7, 9, 10]. Тем не менее у многих пациентов широкий диапазон гастроинтестинальных симптомов коррелирует с увеличением анаэробов в тонкой кишке, хотя общее количество бактерий остается менее 10^5 КОЕ/мл [5, 10—12].

Многие исследования продемонстрировали наличие взаимосвязи между СИБР и заболеваниями печени [1, 2, 4, 5, 12—14]. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке наблюдается у 20—75% пациентов с хронической патологией печени. В частности, СИБР обнаружен при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) в 50% случаев, что значительно чаще ($P < 0,05$) по сравнению с бессимптомным ожирением (17—22%) и контролем (2,5—10%) [6, 15]. Ликвидация СИБР ассоциирована с гистологической регрессией стеатоза печени [15]. Частота СИБР при ЦП составила более 50—69% случаев [4, 13].

Кишечная микробиота. В норме в проксимальных отделах тонкой кишки содержание бактерий не превышает 10^3 — 10^4 КОЕ/мл. По данным исследования еюнального аспирата, в микробиоте взрослого человека описаны три различных энтеротипа [16], в которых преобладают *Prevotella*, *Ruminococcus* и *Bacteroides*, и их появление, по-видимому, не зависит от пола, возраста и индекса массы тела [17]. При СИБР в тонкой кишке появляется микрофлора, качественно и количественно сходная с микрофлорой в толстой кишке, это преимущественно грамотрицательные аэробные и анаэробные виды, вызывающие ферментацию углеводов с образованием газов [12, 18, 19].

При заболеваниях печени обнаружены качественные и количественные изменения микробиоты кишечника при использовании молекулярных подходов. Y. Chen и соавт. с помощью количественной ПЦР с фрагментами рибосомальной РНК у пациентов с ЦП обнаружили уменьшение *Bacteroides* и увеличение *Proteobacteria* и *Fusobacteria* по сравнению с микробиотой кишечника у здоровых лиц [20]. Ряд этих изменений коррелировал с клиническими параметрами, такими как класс тяжести ЦП по шкале Child—Pugh. Установлено, что *Veillonellaceae* более распространены у пациентов с ЦП, осложненным ПЭ [21].

Представляет интерес избыточный рост видов семейства *Enterobacteriaceae* при ЦП, учитывая, что это семейство включает в себя такие важные грамотрицательные бактерии как *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*

Pestis, *Klebsiella* и особенно *Escherichia coli*, культуры которых выделяют при СБП и бактериемии при хронической патологии печени. При болезнях печени установлены уменьшение общего числа и изменение специфических видов *Bifidobacterium* (например, количество *Bifidobacterium dentium* увеличивается, а *Bifidobacterium longum* уменьшается) [22].

Причины и механизмы развития СИБР. Изменение кишечной микрофлоры может происходить задолго до клинических проявлений гепатобилиарной патологии. Основными причинами развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке являются нарушение двигательной функции кишечника с формированием стаза содержимого и снижение бактерицидности кишечного содержимого вследствие ахлоргидрии и билиарной недостаточности [2, 12, 23, 24] (табл. 1).

Ведущие механизмы нарушения состава кишечной микрофлоры и поражения кишечника при хронических заболеваниях печени включают: а) дефицит желчных кислот в кишечнике; б) замедление кишечного транзита; в) развитие портальной гипертензионной энтеро- и колонопатии; д) нарушение кишечной проницаемости [25—28].

Изменение нормального состава кишечной микрофлоры сопровождается избыточной продукцией органических кислот, кишечного газа и этанола в результате микробного гидролиза компонентов пищи. Последнее сопровождается повышением осмолярности и снижением pH содержимого кишечника, а также бактериальной деконъюгацией желчных кислот и гидроксигированием жирных кислот с активацией секреторной функции кишечного эпителия. Образующиеся при деконъюгации вторичные желчные кислоты и их соли вызывают хологенную диарею и в большом количестве теряются с калом. Избыток литохолевой кислоты действует энтеротоксически и приводит к нарушению пищеварения и всасывания вследствие повреждения щеточной каймы энтероцитов [25, 29].

Развитие портальной гипертензионной энтеро- и колонопатии сопровождается нарушением кровотока и изменением структуры сосудистых стенок в слизи-

стой оболочке кишки, повреждением слизистого барьера и транслокацией бактерий во внекишечные среды [27—29]. Кроме того, у пациентов с ЦП зарегистрированы факторы, предрасполагающие к СИБР, такие как повышенная кишечная проницаемость, дисмоторика тонкой кишки и замедленный кишечный транзит, которые приписываются воздействию вегетативной дисфункции, изменению уровней циркулирующих нейропептидов и влиянию медиаторов воспаления на мышцы и иннервацию кишечника [2, 5, 12, 28]. Повышение кишечной проницаемости при ЦП связывают с изменением белков плотных межклеточных соединений, хотя точная патофизиология барьерной дисфункции неясна, постулируется роль алкоголя и провоспалительных цитокинов [30].

Нарушения гомеостаза между бактериальными- и хост-сигналами на уровне эпителиальных клеток приводит к прорыву кишечного барьера и может способствовать «бактериальной транслокации», определяемой как миграция бактерий или бактериальных продуктов из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы или другие внекишечные органы [1].

Механизмы повреждения печени при СИБР. Механизмы поражения печени при СИБР наиболее детально изучены при НАЖБП. Кишечные бактерии могут вносить свой вклад в развитие НАЖБП посредством трех механизмов: 1 — увеличение продукции этанола в просвете тонкой кишки; 2 — нарушение метаболизма пищевого холина (требуется для синтеза липопротеинов очень низкой плотности и печеночного экспорта липидов); 3 — высвобождение липополисахаридов (ЛПС). И этанол, и ЛПС стимулируют воспалительную продукцию цитокинов через NFκB-опосредованный механизм [1].

Представления о патогенезе НАЖБП позволяют выделить как минимум два этапа ее развития: 1-й — накопление триглицеридов в гепатоцитах с формированием стеатоза («первый толчок»); 2-й — развитие воспаления с формированием стеатогепатита («второй толчок») [1, 2, 27, 31].

Стеатоз в исходно здоровой печени развивается вследствие инсулинорезистентности, что в свою оче-

Таблица 1

Причины развития СИБР

Причина	Патологическое состояние
Ахлоргидрия	Длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), хронический атрофический гастрит, состояние после гастроэктомии или резекции желудка
Органическая патология кишечника с явлениями хронического тонко- и толстокишечного стаза	Дивертикулы тонкой кишки, синдром приводящей петли, лучевой энтерит, стриктуры и опухоли тонкой кишки, болезнь Крона, тонко- и толстокишечные анастомозы и свищи, опухоли
Дисмоторика тонкой кишки с явлениями гипокинеза	Диабетическая вегетативная нейропатия, склеродермия, хроническая кишечная непроходимость, синдром раздраженного кишечника (СРК), прием лекарственных средств, угнетающих функцию гладкой мускулатуры (трициклические антидепрессанты, ганглиоблокаторы, опиоиды и др.)
Билиарная недостаточность (уменьшение количества желчных кислот, поступающих в кишечник)	Гепатобилиарная патология (билиарная дисфункция, хронический холецистит, состояние после холецистэктомии, хронические гепатиты, ЦП, гепатозы), патология тонкой кишки (мальабсорбция, билиарные и кишечные свищи, резекция тонкой кишки, болезнь Крона)
Хронические заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом	Алкоголизм, СПИД, длительная терапия цитостатиками, дефицит IgA, комбинированный переменный иммунодефицит и т.д.
Смешанные	Хронический панкреатит, ЦП, НАСГ, целиакия, фибромиалгия

редь усиливает транспорт жирных кислот из жировой ткани. Субстратом для синтеза триглицеридов в гепатоците являются жирные кислоты, глюкоза, фруктоза, галактоза, алкоголь эндогенного и экзогенного происхождения [1, 28, 31, 32].

Показано, что микрофлора кишечника влияет на процесс накопления жира и энергии, тем самым играя прямую роль в развитии резистентности к инсулину и связанных с ней болезней обмена веществ [6]. У людей с избыточной массой тела значительно меньше *Bacteroidetes* и больше *Firmicutes*, чем в контроле, и кишечная флора напрямую влияет на долю калорий, полученных от содержимого кишечника [33]. При метагеномном анализе микробных сообществ кишечника у женщин с рационом питания, обедненным холином, установлена корреляция между относительной численностью двух конкретных классов бактерий (*Gammaproteobacteria* и *Erysipelotrichi*) и развитием стеатоза печени [34].

Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит имеет избыточный бактериальный рост в кишечнике. В зависимости от конкретных условий питания изменение кишечной микрофлоры вызывает повышение кишечной проницаемости и последующую эндотоксемию, что в свою очередь запускает воспаление и приводит к нарушению обмена веществ. В моделях на животных показано, что кормление с высоким содержанием жира влияет на бактериальные популяции, способствует увеличению соотношения грамотрицательные/грамположительные бактерии и развитию эндотоксемии [34]. Основными факторами возникновения стеатогепатита являются эндотоксемия в результате поступления в портальной кровью бактериальных ЛПС и токсинов из кишечника, а также увеличение содержания в нем алкоголя в результате бродильных процессов и поступление его в печень [1, 2].

Эндогенные ЛПС транспортируются из кишечника к ткани-мишени с помощью хиломикрон, синтезированных при использовании диеты с высоким содержанием жиров, и вызывают секрецию провоспалительных цитокинов, когда ЛПС связываются с конкретными TLR-рецепторами [2, 35, 36]. С помощью количественной ПЦР в реальном времени в биоптате печени продемонстрирована значительно более высокая экспрессия TLR4 и низкая TLR2 у пациентов с НАСГ, чем у пациентов со стеатозом печени или группой контроля [1]. Развитие эндотоксемии при НАСГ, с одной стороны, характеризуется повышенной выработкой таких провоспалительных цитокинов, как α -фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинов 6 и 8 (IL-6 и IL-8), а с другой — повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [1, 31].

Под воздействием эндогенного этанола и провоспалительных субстанций (TNF- α) в митохондриях происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования, в результате чего значительно увеличивается выработка активных форм кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов. Индукция цитохрома P450-2E1, наблюдаемая при хроническом воздействии эндоген-

ного этанола на печень, способствует генерации этих агрессивных молекул. В данных условиях происходит резкая активация реакций перекисного окисления (ПОЛ) — оксидативный стресс, который в свою очередь активизирует универсальный фактор NF- κ B-9, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, индуцирующий воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов [2, 28]. Кроме того, гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать прооксиданты путем активации CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот [5].

Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет изменение функционирования стеллчатных клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез—фибролиз с активацией фиброгенеза, что является ведущим звеном в прогрессировании стеатогепатита с формированием фиброза и цирроза печени (III и IV этапы прогрессирования НАЖБП) [26, 27]. Медиаторы воспаления также вовлечены в развитие и поддержание гипердинамического кровообращения, что является особенностью портальной гипертензии [13] и способствует нарушению гемостаза [37].

Алкогольные и неалкогольные заболевания печени имеют общие патологические особенности и ассоциируются с кишечной эндотоксемией [26, 27, 38] (табл. 2). СИБР, наряду с иммунодепрессией и изменением проницаемости кишечной стенки, участвует также в патогенезе бактериальной транслокации и инфекционных осложнений при патологии печени [28].

СИБР в несколько раз чаще встречается у пациентов с ЦП по сравнению с контролем, особенно у лиц с ЦП классов В и С по шкале Child—Pugh или имеющих СБП в анамнезе [13]. У таких пациентов в кишечнике размножаются преимущественно грамотрицательные бактерии, представленные *E. coli*, *Klebsiella*, а также энтерококками. При ЦП грамотрицательные бактерии обычно выделяются при наличии СБП и инфекций мочевыводящих путей, в то время как пневмонию и связанные с инвазивными процедурами инфекции чаще вызывают грамположительные бактерии [1, 12].

Бактериальная транслокация у пациентов с ЦП может усугублять гемодинамические нарушения по типу гипердинамического типа кровообращения, активируя систему цитокинов и других вазоактивных веществ, которые не разрушаются цирротической печенью либо шунтируются через портосистемные коллатерали, вызывая артериальную вазодилатацию преимущественно в спланхническом сосудистом русле [13, 39].

Клинические проявления СИБР. Типичные клинические проявления СИБР — боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая купируется или уменьшается после 24—48-часового голодания, и секреторная диарея (вследствие деконъюгации желчных кислот), которая не купируется после голодания, а также потеря массы тела, синдром мальдигестии и

Таблица 2

Патогенетические механизмы патологии печени при СИБР

Кишечные факторы	Печеночные факторы
	Стеатоз печени
Избыточный бактериальный гидролиз нутриентов	Избыток поступления в гепатоцит жирных кислот, глюкозы, фруктозы, галактозы, этанола. Нарушение глюконеогенеза. Усиление синтеза триглицеридов и перегрузка гепатоцитов свободными жирными кислотами
	Стеатогепатит
Прорыв кишечного барьера. Портальная бактериемия и эндотоксемия	Усиление ПОЛ и избыточная продукция провоспалительных цитокинов. Некроз гепатоцитов. Активация степлатных клеток. Фиброз
	Неспецифический реактивный гепатит
Длительная персистенция СИБР. Прорыв кишечного барьера и развитие портальной бактериемии и эндотоксемии	Усиление ПОЛ и избыточная продукция провоспалительных цитокинов. Некроз гепатоцитов. Активация степлатных клеток. Фиброз
	Внутрипеченочный холестаз
Преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот. Избыточное образование и всасывание литохолевой кислоты	Повреждение холангиоцитов. Холестаз
	Неконъюгированная гипербилирубинемия
Токсические метаболиты. Эндотоксемия	Конкурентная глюкуронизация и конъюгация кишечных субстратов. Неконъюгированная гипербилирубинемия

мальабсорбции, воспаление и эрозии слизистой оболочки тонкой кишки, дискинезия кишечника с запорами, поносами, периодами псевдоинтестинальной псевдообструкции (метеоризм, тошнота, рвота, интенсивные боли), гиповитаминозы. СИБР может быть бессимптомным или с неспецифическими симптомами, сходными с синдромом раздраженного кишечника [5, 14] (табл. 3).

Возможно развитие макроцитарной анемии, обусловленной дефицитом витамина В₁₂, а также микроцитарной железодефицитной или нормоцитарной хронической анемии. Содержание фолиевой кислоты и витамина К в сыворотке крови, как правило, в норме, иногда повышается уровень витамина К из-за его бактериальной гиперпродукции [5, 12, 14].

При заболеваниях печени на фоне СИБР могут развиваться системные воспалительные процессы,

связанные с нарушением целостности слизистой оболочки кишечника и транслокацией бактерий (табл. 4) [12, 13, 40]. К факторам риска возникновения системных осложнений относят наличие условно-патогенной флоры и эндотоксемию; прием глюкокортикостероидов, цитостатиков, НПВС; нарушение кровотока (портальная гипертензия, абдоминальная ишемия) [13].

СИБР ассоциируется с рядом клинико-лабораторных характеристик при патологии печени, главным образом при НАСГ и ЦП (табл. 5).

Установлена связь тяжести стеатоза печени и распространенности СИБР [6, 40]. СИБР ассоциируется с повышением класса тяжести ЦП по Child—Pugh [4], ВРВП, асцитом, СБП и другими инфекционными осложнениями, гипербилирубинемией, гипопротеинемией, нарушениями гемодинамики [4, 13, 28]. У пациентов с ЦП и портальной гипертензией СИБР слу-

Таблица 3

Клиническая манифестация СИБР при патологии печени

Характеристика	Клинические проявления
Неспецифические симптомы	Вздутие живота, метеоризм, дискомфорт и боли в животе, диарея
Признаки мальабсорбции	Потеря массы тела, стеаторея, мальнутриция, отеки, артралгии, анемии, гипопротеинемия (в тяжелых случаях)
Дефицитные синдромы	Макроцитарная В ₁₂ -дефицитная анемия. Нормо- или микроцитарная железодефицитная анемия. Тетания при гипокальциемии (дефицит витамина D). Остеопороз. Полинейропатия (дефицит витамина В ₁₂)
Патология печени, ассоциированная с СИБР	Стеатогепатит. ЦП класса тяжести В, С по Child—Pugh. Внутрипеченочный холестаз
Системные воспалительные процессы	Спонтанный бактериальный перитонит, бактериемия, сепсис, мезадениты, острый и хронический пиелонефриты, бактериурия
Терапия	ИПП, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды, длительная терапия в отделении интенсивной терапии
Другие клинические ассоциации	Синдром раздраженного кишечника, розацеа, синдром беспокойных ног

Таблица 4

Системные процессы, связанные с транслокацией бактерий при патологии печени

Органы-мишени	Клинические проявления
Брюшная полость	Мезадениты, спонтанный бактериальный перитонит
Почки	Острый и хронический пиелонефриты, бактериурия,
Гепатобилиарная система	Внутрипеченочный холестаз, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные заболевания внепеченочных желчных путей
Гуморальные и перекрестные иммунные реакции на бактериальные токсины	Полиартралгии, реактивные артриты, миалгии, аллергические дерматозы, пищевая псевдоаллергия

Таблица 5

Клинические состояния, ассоциированные с СИБР

Клинические состояния	Оценка ассоциации с СИБР, %, критерии, P	Автор, источник
Неалкогольный стеатоз печени	Стеатоз печени — 50,0% vs. Ожирение — 17—22% Контроль — 5—10% (P<0,05)	J. M. Sabate и соавт., [15]; A. Abu-Shanab, E. M. Quigley, [6]
Степень тяжести НАСГ	Мультивариантный анализ (P<0,05)	O. Zaidel, H. C. Lin, [40];
Билиарная недостаточность	70—90% (P<0,05)	A. Gasbarrini и соавт., [29]; X. Fan и соавт., [25]
ЦП	50—69% (P<0,05)	C. Pande и соавт., [4]; M. C. Жаркова и соавт., [13]
Классы тяжести ЦП по Child—Pugh	A — 20—46,7%, B — 52—60%, C — 73—94% (P<0,01)	C. Pande и соавт. [4]; M. C. Жаркова и соавт., [13]
Асцит в сочетании с гипербилирубинемией при ЦП	Se — 65%, Sp — 81%; OR 8,2 (P<0,05)	C. Pande и соавт., [4]
Асцит при ЦП	OR 5,02 (P<0,01)	C. Pande и соавт., [4]
Рефрактерный асцит при ЦП	OR 4,67 (P<0,05)	M. C. Жаркова и соавт., [13]
Степень ВРВП при ЦП	Критерий Фишера (P<0,001)	M. C. Жаркова и соавт., [13]
ПЭ при ЦП	72,4% (P<0,001)	M. C. Жаркова и соавт., [13]
Гипербилирубинемия при ЦП	73% vs. 41% (P<0,05)	C. Pande и соавт., [4]
Гипоальбуминемия при ЦП	65% vs. 30% (P<0,025)	C. Pande и соавт., [4]
СБП и другие инфекционные осложнения при ЦП	Критерий χ^2 (P<0,05)	M. C. Жаркова и соавт., [13]
Вторичная панкреатическая недостаточность при ЦП	OR 3,0 (P<0,05)	O. Zaidel, H. C. Lin, [40]
Гипотония, тахикардия при ЦП	Критерий χ^2 (P<0,05)	M. C. Жаркова и соавт., [13]
Выживаемость более 12 мес при ЦП	51,7% vs. 84,6% (P<0,05)	M. C. Жаркова и соавт., [13]

Примечание. OR — отношение шансов; Se — чувствительность; Sp — специфичность, ВРВП — варикозное расширение вен пищевода.

жит одним из прогностических факторов низкой выживаемости [13]. Описана связь между определенными бактериальными семействами, когнитивным состоянием и воспалением у пациентов с ЦП и ПЭ [21].

Диагностика СИБР. Развитие СИБР следует предполагать при патологии печени у каждого пациента с диареей, стеатореей, потерей массы тела, макроцитарной анемией, который жалуется на метеоризм, схваткообразные боли в животе и неустойчивые функции кишечника. С высокой вероятностью СИБР может быть выявлен при стеатогепатите, ЦП класса тяжести B, C по Child—Pugh, СБП, кровотечениях при ВРВП, ПЭ, внутрипеченочном холестазе, неконъюгированной гипербилирубинемии, длительной терапии ингибиторами протонной помпы и иммуносупрессантами, длительном пребывании в отделении интенсивной терапии [4, 13, 40].

Золотым стандартом диагностики СИБР считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом на питательную среду (концентрация более 10^5 КОЕ/мл) (табл. 6). Однако применение

этого метода связано с рядом трудностей и ограничений, в первую очередь ввиду чрезмерной инвазивности и высокой стоимости [5, 14, 19], отсутствием консенсуса по забору проб и использованию микробиологических методик. Кроме того, культивирование аспирата содержимого тонкой кишки выявляет только часть (20%) микробиоты по сравнению с геномными методами [5].

Лучшей альтернативой диагностики СИБР в настоящее время являются дыхательные тесты — неинвазивные, быстрые и сравнительно дешевые. Дыхательные тесты с углеводосодержащими субстратами (лактоза, глюкоза, ксилоза) основаны на способности толстокишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов — водорода (H_2) и/или двуокиси углерода (CO_2), метана (CH_4). Появление метаболитов этих веществ в выдыхаемом воздухе раньше, чем они достигают толстой кишки, является маркером наличия СИБР [5, 14, 19, 41—43].

Таблица 6

Диагностика СИБР (по R. Quera с соавт. [41], с дополнениями)

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %	Инвазивность	Рекомендации*
Посев аспирата тощей кишки	20,0—100,0	100,0	Да	AI—BII
Биопсия тонкой кишки	90,3	100,0	Да	BIII
Водородные дыхательные тесты: с глюкозой (ГНВТ) с лактулозой	62,5 52,4	81,7 85,7	Нет Нет	AI—BII BII
Дыхательный тест с C ¹⁴ -d-ксилозой	40,0—94,0	14,3—95,0	Нет	BII
Дыхательный тест с желчными кислотами (C ¹⁴ -гликохоломатом)	33,0—70,0	60,0—76,0	Нет	BII

*Здесь и в табл. 7 ориентировочная оценка рекомендаций. Сила рекомендаций: А — достаточно доказательств, чтобы поддержать рекомендацию или против использования; В — умеренные доказательства, С — слабые доказательства. Качество доказательств: I — данные не менее одного корректно рандомизированного контролируемого исследования; II — данные по крайней мере одного хорошо продуманного клинического исследования без рандомизации, когортного или «случай—контроль», аналитических исследований (предпочтительно из более чем одного центра), исследований нескольких временных рядов; III — доказательства на основе мнения признанных авторитетов, основанные на клиническом опыте, а также описательных исследований или докладов экспертных комитетов.

Однако не существует дыхательного теста специально валидизированного для диагностики СИБР [14], 8—27% людей не имеют достаточного уровня продукции H₂ их гастроинтестинальной микрофлорой, вместо этого продуцируется CH₄ [43]. Например, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococci*, *Serratia* и *Pseudomonas spp.* не продуцируют H₂, поэтому, если H₂ анализировать изолированно, можно пропустить избыточный рост не-H₂-бактерий, что приводит к ложноотрицательным результатам [5]. Сочетание водородного дыхательного теста с одновременным дыхательным тестом с D-ксилозой, а также водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой увеличивают чувствительность неинвазивной диагностики СИБР [5, 14].

О возможной транслокации бактерий из кишечника в асцитическую жидкость можно судить по определению в ней бактериальной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основные возбудители инфекционных осложнений, определяемые данным методом: *E. coli*, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Serratia*, *Proteus spp.* [4].

Дополнительные косвенные методы диагностики СИБР основаны на определении уровня метаболитов кишечных бактерий: короткоцепочных жирных кислот фракции C2—C5 (уксусная кислота, пропионовая кислота и N-масляная кислота) в дуоденальном содержимом и в слизистой оболочке тонкой кишки методом газожидкостного хроматографического анализа; D-лактата в крови или моче, что позволяет дифференцировать СИБР от других метаболических причин; кетожелчных кислот в содержимом двенадцатиперстной кишки при избыточном росте грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий; экскреции с мочой 4-гидроксифенилуксусной кислоты у взрослых с избыточным ростом бактерий, обладающих декарбоксилазой L-аминокислот [44, 45].

При биопсии слизистой оболочки тонкой кишки при СИБР обнаруживают изменения, в определенной степени сходные с целиакией (парциальная атрофия ворсин, снижение средней глубины крипт и общей толщины слизистой оболочки, уменьшение количества

интраэпителиальных лимфоцитов в собственном слое эпителия) [10].

Копрологическое исследование косвенно свидетельствует о СИБР по обнаружению «гепатогенной» стеатореи с увеличенным содержанием жирных кислот и снижением или отсутствием нейтрального жира; также имеет значение кислая реакция (pH) стула в сочетании с обнаружением йодофильной микрофлоры и увеличенным количеством переваренной растительной клетчатки [46].

Учитывая проблемы, связанные со всеми доступными тестами для диагностики СИБР, пробная терапия антибиотиками рассматривается в качестве альтернативной диагностической стратегии. Простым диагностическим тестом может быть эффект от антибактериальной терапии — прием внутрь невсасывающегося антибиотика рифаксимина в течение 7—10 сут. Однако нет стандартизированного подхода к типу, дозе и продолжительности антибиотикотерапии. Кроме того, отсутствует консенсус в определении клинического ответа на действие антибиотиков. Сообщают о клинических признаках реакции на пробное лечение в диапазоне от 35 до 100% [5, 10, 19]. Чтобы подтвердить наличие СИБР, пробное лечение также можно использовать в сочетании с другими диагностическими тестами: желудочно-кишечные симптомы, неинвазивные суррогатные маркеры, аномальные дыхательные тесты и/или культура аспирата тонкокишечного содержимого в сочетании с клиническим ответом на действие антибиотиков. Анализ ответа требует систематической оценки изменения симптомов, также как и улучшение аномальных параметров, таких как концентрация витамина B₁₂ в сыворотке крови или изменение массы тела [10].

Представляет интерес алгоритм диагностики СИБР, предложенный R. Quera и соавт. [41]: интестинскопия с аспирацией тонкокишечного содержимого является исключительной мерой и должна выполняться только у ограниченного числа пациентов при отсутствии ответа на лечение или при отрицательном результате дыхательного теста (в том числе повторного дыхательного теста с другими субстратами) в сочетании с неспецифическими желудочно-кишечными

симптомами, признаками мальабсорбции и воспалительных процессов, обусловленных бактериальной транслокацией [13].

Лечение СИБР. Главной целью терапии СИБР должно быть лечение основного заболевания или структурного дефекта печени, хотя при многих условиях это не может быть достигнуто. Менеджмент должен включать коррекцию любого дефицита питательных веществ, которая может присоединять нутритивную поддержку и/или дополнительные жирорастворимые витамины, витамин В₁₂ и минеральные вещества [5].

До настоящего времени не существует консенсуса по применению методов коррекции СИБР (антибио-

тики, пробиотики, пребиотики и синбиотики) при патологии печени, как по показаниям, так и по выбору препаратов, их дозировкам, продолжительности терапии [5, 12].

Представляет интерес использование рифаксими-на (неабсорбируемый аналог рифамицина) в менеджменте СИБР при патологии печени, в частности у пациентов с ПЭ. При инфекционных осложнениях патологии печени, связанных с СИБР и бактериальной транслокацией, наибольшее внимание привлекает возможность применения цефалоспоринов III поколения, а для их профилактики — фторхинолонов [47—49] (табл. 7).

Таблица 7

Коррекция СИБР при патологии печени

Терапия (препарат выбора)	Клиническое состояние	Автор, источник	Рекомендации*
Антибиотики			
Ципрофлоксацин	НАЖБП	A. Abu-Shanab, E. M. Quigley, [6]	BIII
Метронидазол	Болезнь печени, ассоциированная с кишечной недостаточностью	B. A. Carter, S. J. Karpen, [57]	BII
Рифаксимин	ЦП	M. Pleguezuelo и соавт., [48]; S. C. Shah и соавт., [50]	AII
Цефалоспорины III поколения	ЦП+СБП	M. Pleguezuelo и соавт., [48]	AI—AII
Фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол	ЦП для профилактики СБП	M. J. Cohen и соавт., [47]	AI—BII
Цефалоспорины III поколения, амоксициллин-клавуланат	ЦП+инфекционные осложнения, без гастроинтестинальных кровотечений	M. J. Cohen и соавт., [47]; M. Pleguezuelo и соавт., [48]	BII
Подбор по бактериальной чувствительности	ЦП+ВРВП (для профилактики кровотечений)	N. C. Chavez-Tapia и соавт., [49]	BII
Рифаксимин в сочетании с лактулозой	ЦП+ПЭ, в том числе минимальная	K. M. Eltawil и соавт., [54]	AI—BII
Фторхинолоны (норфлоксацин)	ЦП+гемодинамические нарушения (гиперкинетический тип)	M. Pleguezuelo и соавт., [48]	BII
Пробиотики			
<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	НАЖБП	Y. Ma и соавт., [53]	BI
<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Алкогольная болезнь печени (алкогольный гепатит, легкое течение)	F. Guarner и соавт., [51]	BII
<i>Lactobacillus spp.</i>	Болезнь печени, ассоциированная с кишечной недостаточностью	B. A. Carter, S. J. Karpen, [57]	BIII
<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>E. coli Nissle</i>	ЦП	G. Garcia-Tsao, [52]	BII
<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	ЦП+минимальная ПЭ	Q. Liu и соавт., [56]; G. Garcia-Tsao, [52]	AI—BII
<i>Lactobacillus spp.</i>	ЦП+гемодинамические нарушения (гиперкинетический тип)	G. Garcia-Tsao, [52]	BII
Пребиотики			
Лактулоза, псиллиум, фруктозо-олигосахариды и др.	ЦП+минимальная ПЭ	G. Garcia-Tsao, [52]; M. Iwasa и соавт., [55]; K. M. Eltawil и соавт., [54]	AI—BII
Лактулоза	ЦП+ПЭ	K. M. Eltawil и соавт., [54]	BI
Синбиотики			
<i>Bifidobacterium bifidum</i> +фруктозоолигосахариды	ЦП+минимальная ПЭ	K. M. Eltawil и соавт., [54]	AI—BII
<i>Lactobacillus spp.</i> +инулин, пектин, бета-глюкан, резистентный крахмал	ЦП+минимальная ПЭ	Q. Liu и соавт., [56]	AI—BII
Прочие			
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) Глутамин	Болезнь печени, ассоциированная с кишечной недостаточностью/полным парентеральным питанием	B. A. Carter, S. J. Karpen, [57]	BII
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)	Билиарная недостаточность	X. Fan, J. H. Sellin, [25]; Э. П. Яковенко и соавт., [26]; М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, [46]	BII—CIII

Ограничения антибиотикотерапии наглядно иллюстрирует обзор и мета-анализ, выполненный S. C. Shah и соавт. [50]. С точки зрения клинического ответа, антибиотики в целом были более эффективны, чем плацебо (коэффициент эффективности 2,55; 95% ДИ 1,29—5,04). Однако при использовании наиболее изученного антибиотика — рифаксимины — не удалось достичь статистической значимости (коэффициент эффективности 1,97; 95% ДИ 0,93—4,17). При антибиотикотерапии нормализовался водородный дыхательный тест у 51,1% пациентов, при применении отдельных схем лечения антибиотиками — от 21,7% (рифаксимин в низких дозах 600 мг/сут) до 100% (ципрофлоксацин). Хотя были зарегистрированы продолжительные ремиссии после однократного курса антибиотиков, частота рецидивов в целом достаточно высока. По этой причине было высказано предположение, что лечение антибиотиками должно сочетаться с последующим приемом пробиотиков или пребиотиков.

Использование пробиотиков при патологии печени в сочетании с СИБР рассматривается прежде всего как бактериотерапия *Lactobacillus spp.* при ЦП с минимальной ПЭ [51, 52]. При НАЖБП, алкогольном гепатите и болезни печени, ассоциированной с кишечной недостаточностью и полным парентеральным питанием, эффективность пробиотиков не была достаточно доказана результатами рандомизированных клинических исследований [53].

Пребиотики — это пищевые вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами, которые питают определенную группу кишечных микроорганизмов [51]. Имеется наибольшая доказательная база по эффективности применения лактулозы при ЦП с минимальной ПЭ [28, 52, 54, 55].

Синбиотики — это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков. Минимальная ПЭ при ЦП разрешается в 50% случаев при применении синбиотической смеси (четыре штамма пробиотиков и четыре компонента пребиотиков), включающей инулин и резистентный крахмал, в течение 30 сут [51, 56].

Для восполнения дефицита желчных кислот в кишечнике целесообразно использовать урсодезокси-холовую кислоту (10—15 мг/кг/сут) при болезни печени, ассоциированной с интестинальной недостаточностью или длительным полным парентеральным питанием, что способствует повышению бактерицидности желчи и подавлению избыточного бактериального роста в тонкой кишке [1, 57]. По мнению некоторых авторов, возможно ее применение в сочетании с кишечными антисептиками и при СИБР, ассоциированной с билиарной недостаточностью [25, 44, 46].

Прогноз при СИБР. Обычно благоприятный и определяется тем фоновым заболеванием, которое способствовало контаминации тонкой кишки. Выживаемость в течение 12 мес среди пациентов с ЦП и СИБР была меньше по сравнению с таковой лиц без данно-

го синдрома (51,7% против 84,6% соответственно, $P < 0,042$). Резистентный к мочегонной терапии асцит при ЦП гораздо чаще ассоциировался с бактериальной транслокацией (66,7%) по сравнению с пациентами без нее (14,3%, $P < 0,05$) [13]. Достаточно высокая частота рецидива СИБР после успешного лечения, она достигает 44% спустя 9 мес после эффективной терапии рифаксимином [58].

Таким образом, установлена центральная роль СИБР в возникновении инфекционных и неинфекционных осложнений заболеваний печени. Однако описание микрофлоры, ее метаболических и иммунологических функций при различных формах и стадиях заболеваний печени далеки от завершения. В настоящее время отсутствуют консенсусы по применению антибактериальной терапии, пробиотиков и пребиотиков в качестве модуляторов микробиоты в ведении ПЭ и других инфекционных осложнений при болезнях печени. Тем не менее существуют достаточно сильные экспериментальные и клинические основания для обоснования применения методов коррекции микробиоты в менеджменте НАЖБП, ЦП и их осложнений, позволяющие полагать, что эти подходы заслуживают дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Compare D., Coccoli P., Rocco A., et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2012.— Vol. 22.— P. 471—476.
2. Quigley E. M., Stanton C., Murphy E. F. // *J. Hepatol.*— 2013.— Vol. 58, № 5.— P. 1020—1027.
3. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., et al. // *Science.*— 2005.— Vol. 308.— P. 1635—1638.
4. Pande C., Kumar A., Sarin S. K. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 29.— P. 1273—1281.
5. Grace E., Shaw C., Whelan K., Andreyev H. J. N. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2013.— Vol. 38, № 7.— P. 674—688.
6. Abu-Shanab A., Quigley E. M. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 7.— P. 691—701.
7. Vanner S. // *Gut.*— 2008.— Vol. 57, № 9.— P. 1315—1321.
8. Terjung B., Sohne J., Lechtenberg B., et al. // *Gut.*— 2010.— Vol. 59.— P. 808—816.
9. Toskes P. // *Adv. Intern. Med.*— 1993.— Vol. 38.— P. 387—407.
10. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей.— М., 2007.
11. Щербак П. Л. // *Эксперим. клинич. гастроэнтерология.*— 2009.— № 3.— С. 88—92.
12. Sachdev A. H., Pimentel M. // *Ther. Adv. Chronic Dis.*— 2013.— Vol. 4, № 5.— P. 223—231.
13. Жаркова М. С., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. // *РЖГТК.*— 2012.— Т. 22, № 5.— С. 56—63.
14. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16, № 24.— P. 2978—2990.
15. Sabate J. M., Jouet P., Harnois F., et al. // *Obes. Surg.*— 2008.— Vol. 18.— P. 371—377.
16. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al. // *Nature.*— 2011.— Vol. 473.— P. 174—180.
17. Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S., et al. // *Nature.*— 2012.— Vol. 488.— P. 178—184.
18. Pimentel M., Lezcano S. // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 10.— P. 328—337.
19. Khoshini R., Dai S. C., Lezcano S., Pimentel M. // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— Vol. 53.— P. 1443—1454.
20. Chen Y., Yang F., Lu H., et al. // *Hepatology.*— 2011.— Vol. 54.— P. 562—572.

21. Bajaj J. S., Ridlon J. M., Hylemon P. B., et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2012.— Vol. 302.— P. G168—G175.
22. Lu H., Wu Z., Xu W., et al. // *Microb. Ecol.*— 2011.— Vol. 61.— P. 693—703.
23. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 8.— P. 504—508.
24. Compare D., Pica L., Rocco A., et al. // *Eur. J. Clin. Invest.*— 2011.— Vol. 41.— P. 380—386.
25. Fan X., Sellin J. H. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 29.— P. 1069—1077.
26. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н. и др. // *Фарматека.*— 2011.— № 12.— С. 1—6.
27. Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Яковенко А. В. и др. // *РМЖ.*— 2008.— Т. 16, № 6.— С. 396—401.
28. Федосьина Е. А., Жаркова М. С., Маевская М. В. // *РЖГТК.*— 2009.— Т. 19, № 6.— С. 73—81.
29. Gasbarrini A., Lauritano E. C., Gabrielli M., et al. // *Dig. Dis.*— 2007.— Vol. 25.— P. 237—240.
30. De-Souza D. A., Greene L. J. // *Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 33, № 5.— P. 1125—1135.
31. Spinucci G., Guidetti M., Lanzoni E., Pironi L. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 18.— P. 799—802.
32. Домарадский И. В., Хохоев Т. Х., Кондракова О. А. и др. // *Рос. хим. журн.*— 2002.— Т. 46, № 3.— С. 80—89.
33. Ley R. E., Tumbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. // *Nature.*— 2006.— Vol. 444.— P. 1022—1023.
34. Spencer M. D., Hamp T. J., Reid R. W., et al. // *Gastroenterology.*— 2011.— Vol. 140, № 3.— P. 976—986.
35. Quigley E. M. // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 2007.— Vol. 36.— P. 735—748.
36. Szabo G., Velayudham A., Romics Jr. L., Mandrekar P. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2005.— Vol. 29 (Suppl. 11)— P. 140S—145S.
37. Thalheimer U., Triantos C. K., Samonakis D. N., et al. // *Gut.*— 2005.— Vol. 54.— P. 556—563.
38. Abu-Shanab A., Scully P., Crosbie O., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 2011.— Vol. 56, № 5.— P. 1524—1534.
39. Martell M., Coll M., Ezkurdia N., et al. // *World J. Hepatol.*— 2010.— Vol. 2.— P. 208—220.
40. Zaidel O., Lin H. C. // *Pract. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 27, № 7.— P. 27—34.
41. Quera R., Quigley E., Madrid A. // *Rev. Med. Chil.*— 2005.— Vol. 133.— P. 1361—1370.
42. Quigley E. M., Abu-Shanab A. // *Infect. Dis. Clin. North Am.*— 2010.— Vol. 24, № 4.— P. 943—959.
43. Gasbarrini A. A., Corazza G. R. G., Gasbarrini G. G., et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 29 (Suppl. 1)— P. 1—49.
44. Kocoshis S. A., Schletewitz K., Lovelace G., Laine R. A. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 1987.— Vol. 6, № 5.— P. 686—696.
45. Chalmers R. A., Valman H. B., Liberman M. M. // *Clin. Chem.*— 1979.— Vol. 25, № 10.— P. 1791—1794.
46. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.*— 2012.— № 2.— С. 45—49.
47. Cohen M. J., Sahar T., Benenson S., et al. // *Cochrane Database Systematic Rev.*— 2009.— Iss. 2.— Art. No: CD004791.
48. Pleguezuelo M., Benitez J. M., Jurado J., et al. // *World J. Hepatol.*— 2013.— Vol. 5, № 1.— P. 16—25.
49. Chavez-Tapia N. C., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F. I., et al. // *Cochrane Database Systematic Rev.*— 2010.— Iss. 9.— Art. No: CD002907.
50. Shah S. C., Day L. W., Somsouk M., Sewell J. L. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2013.— Vol. 38.— P. 925—934.
51. Guamer F., Khan A. G., Garisch J., et al. *Практическое руководство ВГО: Пробиотики и пребиотики // Всемирная гастроэнтерологическая организация.*— 2008.
52. Garcia-Tsao G. // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 585—592.
53. Ma Y., Li L., Yu C., et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 19, № 40.— P. 6911—6918.
54. Eltawil K. M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M. // *World J. Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 18.— P. 767—777.
55. Iwasa M., Nakao M., Kato Y., et al. // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41, № 1.— P. 217—218.
56. Liu Q., Duan Z. P., Ha D. K., et al. // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 39, № 5.— P. 1441—1449.
57. Carter B. A., Karpen S. J. // *Semin. Liver Dis.*— 2007.— Vol. 27.— P. 251—258.
58. Lauritano E. C., Gabrielli M., Scarpellini E., et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 2031—2035.

Поступила 18.12.14.

SYNDROME OF BACTERIA OVERGROWTH UNDER LIVER DISEASES

L. M. Nemtsov

Publications on the problem dedicated to the syndrome of bacteria overgrowth (SBOG) under liver pathologies have been reviewed. The role of the bacteria overgrowth in the small bowel for the liver disease as well as for its infectious and not infectious complications development and progress is shown. Specific features of the SBOG clinical manifestations and possible diagnosis and management of patients having liver diseases are being discussed. Experimental and clinical supports for appliance of methods for the intestinal microbiota correction while managing liver diseases such as non-alcohol fatty liver disease, liver cirrhosis, and complications of the same are presented.

Key words: liver diseases, diagnosis, intestinal microbiota, syndrome of bacteria overgrowth, therapy.

Адрес для корреспонденции:

Немцов Леонид Михайлович.
Витебский государственный медицинский университет.
210001, г. Витебск, ул. Фрунзе, 71; сп. тел. 8 (0212) 37-84-01.



М. М. СКУГАРЕВСКАЯ, Н. И. БУЙСКАЯ,
А. И. СТАРЦЕВ, И. В. КОНОНОВИЧ

СИНДРОМ РИСКА ПЕРВОГО ПСИХОЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ

РНПЦ психического здоровья Минздрава
Республики Беларусь, Городской
клинический психиатрический диспансер Минска

Синдром риска первого психоза представляет собой совокупность клинических признаков, отражающих высокую вероятность развития психотического эпизода в ближайшие годы и является отражением «продрома» шизофрении. Целью настоящего исследования являлась оценка связи ряда клинических и социальных показателей с динамикой состояния лиц с синдромом риска первого психоза. При использовании предложенных критериев оценки данного синдрома достигаются показатели чувствительности 97,5% и специфичности 60,56% к последующему развитию психоза. Показано, что особенности клинической картины на продромальном этапе (степень выраженности симптоматики, наличие ослабленных позитивных симптомов) предопределяют развитие психоза в последующем.

Ключевые слова: синдром риска первого психоза, психоз, шизофрения, предикторы.

Синдром риска первого психоза представляет собой состояние клинически высокого риска развития психозов шизофренического спектра и, по сути, является отражением продрома шизофрении. В медицине термином «продром» (греч. *προδρομος* — предшественник) обозначают стадию заболевания, при которой встречаются неспецифические, ранние симптомы, которые указывают на заболевание до того, как оно манифестирует в своей полной картине. С уверенностью сказать, что это продром можно только ретроспективно после появления полной симптоматики заболевания. В проспективных исследованиях, когда не ясно, действительно ли в последующем у человека разовьется психоз, используются термины «состояние риска развития психоза», «синдром риска первого психоза», «синдром ослабленного психоза» и др. Активно проводимые в мире исследования по данной проблематике, а также большая социально-экономическая значимость психотических расстройств привели к тому, что в 5-ю версию «Руководства по диагностике и статистике психических расстройств» (DSM-V), принятую в мае 2013 г., в раздел «Требующие дальнейшего изучения» включен новый потенциальный диагноз — «Синдром ослабленного психоза» (Attenuated Psychosis Syndrome).

В настоящее время существуют возможности выделения состояний клинически высокого риска развития психоза на основании наличия ослабленных позитивных симптомов, коротких самопроходящих психотических симптомов, сочетания генети-

ческих факторов риска с нарушениями социального функционирования (критерии крайне высокого риска развития психоза) или базисных симптомов [4]. При этом актуальным является вопрос вероятностного характера развития психоза. Шизофрения и другие психотические расстройства развиваются примерно у 30% лиц, у которых на основании различных диагностических подходов установлен клинически высокий риск развития психоза [5]. Предикторная значимость предлагаемых критериев невысока, что приводит к этической дилемме при назначении фармакологического лечения таким лицам: обоснован ли риск возникновения побочных эффектов от применения лекарств у лиц, у которых психоз в дальнейшем возможно и не разовьется. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению маркеров (клинических, биологических), указывающих на развитие психоза в последующем.

Материал и методы

В исследуемую группу вошли 249 человек из числа проходивших обследование в РНПЦ психического здоровья перед призывом на срочную военную службу. Все обследуемые были мужского пола.

Контрольную группу составили 130 лиц соответствующего пола и возраста, у которых на этапе обследования в стационаре не выявлено клинически высокого риска развития психоза и других психических расстройств.

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап предусматривал описание клинических и биологических закономерностей при синдроме риска первого психоза (поперечное исследование). В группу риска развития психоза вошли лица с наличием следующих критериев:

1) ослабленные позитивные симптомы и короткие самопроходящие психотические симптомы, отражающие высокую вероятность развития психоза в ближайшем будущем (1—2 года) (согласно критериям крайне высокого риска, для оценки использовалась шкала «Всесторонняя оценка состояний риска развития психических расстройств» — CAARMS);

2) сочетанное состояние риска на основании генетических факторов (наличие родственников первой линии родства, страдающих психотическими расстройствами, или наличие шизотипии у пробанда) с ухудшением социального функционирования за последний год;

3) базисные симптомы, характерные для более ранней продромальной фазы заболевания (согласно критериям когнитивно-перцептивных нарушений COPER или когнитивных нарушений COGDIS), оценка которых проводилась с использованием «Инструмента по оценке риска развития шизофрении» (The Schizophrenia Proneness Instrument — SPI-A);

4) негативные симптомы в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симп-

томокомплекса (оценка проводилась с помощью методов патопсихологической диагностики).

Вышеуказанные группы критериев могли сочетаться между собой, однако деление на клинические группы проводили по доминирующим симптомам в указанном выше порядке.

Оценку социального функционирования осуществляли с применением шкалы «Глобальная оценка функционирования» (GAF).

На втором этапе проведена катамнестическая оценка у обследованных пациентов. Информация получена следующими путями: анализ поступлений в РНПЦ психического здоровья, активные визиты обследуемых после первичной оценки, анализ обращений в Минский городской клинический психиатрический диспансер, беседа по телефону (при невозможности посетить врача).

Основными показателями, оценивавшимися на втором этапе, были: «переход в психоз», то есть развитие расстройств психотического регистра, и «динамика состояния». Последний показатель подразумевал либо возможное улучшение психического состояния и социальной адаптации, стабильность состояния в катамнезе, либо ухудшение психического состояния и социальной адаптации, в том числе и за счет развития расстройств психотического и непсихотического уровня. Показатель динамики состояния является крайне важным, поскольку позволяет провести более детальный анализ исходов у пациента. Отсутствие психоза на момент катамнестической оценки еще не означает, что психоз у данного лица не разовьется при дальнейшем наблюдении, однако снижающаяся социальная адаптация должна настоятельно снизить. Данный показатель также позволяет выявить лиц, у которых синдром риска первого психоза благополучно разрешился, состояние улучшилось, и оценить связанные с этим возможные протекторные факторы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

Катамнестическая оценка состояния проведена у 123 человек (49% от числа лиц, обследованных на 1-м этапе). Данный показатель является эффективным для катамнестических исследований в пси-

хиатрии, особенно с учетом мобильности (изменение места жительства) изучаемой социальной группы. Период катамнестической оценки составил от 1 мес (экстренная госпитализация в связи с развитием острого психоза) до 6 лет (в среднем $25,90 \pm 1,63$ мес).

Основные социально-демографические показатели, установленные при первоначальной катамнестической психиатрической оценке, представлены в табл. 1.

Средний возраст на момент 1-го обследования составил $20,19 \pm 0,19$ года (от 17 до 27 лет). На этапе первичного обследования социальный профиль пациентов можно описать как неблагоприятный: более четверти из них имели наследственную отягощенность по психическим расстройствам (в основном алкоголизм у одного или обоих родителей), поведенческие проблемы в школе, акты самоповреждения (порезы на предплечьях, парасуициды). Был снижен интегральный показатель социального функционирования (по шкале GAF $63,33 \pm 1,50$ балла) при идеальном значении 91—100 баллов. К административной или уголовной ответственности привлекались 26 (21,1%) человек. Такие параметры, как аутоотравматизация, правонарушения, отчисления из мест учебы, плохая характеристика, могли сами по себе обратить внимание психиатра призывной комиссии и послужить поводом для направления на стационарное психиатрическое обследование.

Жалобы на состояние психического здоровья при поступлении предъявляли 55 (44,7%) человек. В основном они носили неспецифический характер: бессонница, раздражительность, вспышки агрессии, апатия, отсутствие интереса к жизни, тревога, постоянный страх, колебания настроения, невозможность сосредоточиться, проблемы с памятью, «путаница мыслей», неприятные соматические ощущения, проблемы в общении с людьми и др. Наличие жалоб и поведенческих проблем часто служило поводом для обращения за психологической, психиатрической, наркологической помощью (35,8% обследованных).

Показатель «динамика состояния» улучшился либо остался стабильным у 42 (34,1%) человек, ухудшился (развитие или прогрессирование психических расстройств, в том числе психотического регистра, снижение социальной адаптации) у 81 (65,9%) человека. Были госпитализированы в психиатрические

Таблица 1

Основные социально-демографические показатели, установленные при первоначальной психиатрической оценке

Показатель	Абс. (%)
Наследственная отягощенность по психическим расстройствам	44 (35,8%)
Наличие родственников первой линии родства с психическими расстройствами	10 (8,1%)
Глобальная оценка функционирования по шкале GAF, $M \pm m$	$63,33 \pm 1,50$
Проблемное употребление алкоголя	23 (18,7%)
Употребление психоактивных веществ (каннабиноиды, психостимуляторы)	19 (15,4%)
Поведенческие проблемы в подростковом возрасте	45 (36,6%)
Отчисление из учебных заведений	29 (23,6%)
Аутоотравматизация	31 (25,2%)
Обращение за психологической/психиатрической помощью	44 (35,8%)

отделения РНПЦ психического здоровья 67 (54,5%) человек. Согласно результатам катamnестической оценки, психотические расстройства развились у 39 (31,7%) человек. Эти расстройства у 30 (76,9%) пациентов относились к рубрикам F20—F29 (Шизофрения и близкие ей расстройства) МКБ-10. Двум пациентам выставлен диагноз «органическое шизофреноподобное расстройство», у 7 психозы были ассоциированы с приемом психоактивных веществ (в 5 случаях выставлен диагноз «алкогольный галлюциноз»).

Данные о развитии психоза в зависимости от времени первоначальной оценки (кривая выживаемости Каплана—Мейера) графически представлены на рисунке.

В данной работе *принципиально новым* для исследований состояний риска развития психоза является выделение группы «негативные симптомы в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса». На значимость негативных симптомов в продроме психоза неоднократно указывали многие исследователи [7, 9], однако в связи с трудностями надежной оценки данных симптомов они редко использовались как изолированные предикторы. В то же время в русскоязычной литературе по психиатрии представлены уникальные разработки, позволяющие в процессе патопсихологического эксперимента выявлять нарушения мышления, характерные для шизофрении. Методики патопсихологии (классификация предметов, классификация понятий, исключение предметов, объяснение метафор

и пословиц, методика пиктограмм и др.) широко используются в отечественной психиатрической практике, показали свою валидность и надежность [1]. К «шизофреническому патопсихологическому симптомокомплексу» относят неадекватность, формальность, выхолощенность, бессодержательность ассоциаций, использование при обобщении несущественных, латентных признаков объектов или субъективных критериев, не критичность мышления, резонерство, разноплановость, соскальзывание на случайные ассоциации и суждения, использование вычурных или усложненных речевых высказываний, искаженное толкование условного смысла, колебания внимания [2].

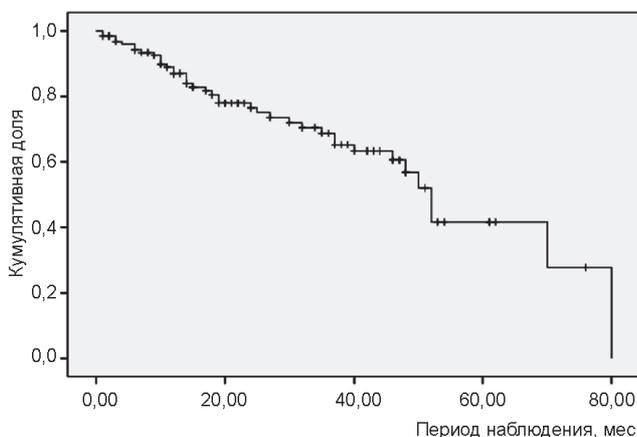
Распределение обследованных в соответствии с группами риска развития психоза представлено в табл. 2. Следует подчеркнуть, что признаки шизофренического патопсихологического симптомокомплекса встречались и в других группах (сопутствовали ослабленным психотическим, базисным симптомам). У 107 человек из 123 при патопсихологическом обследовании выявлялись нарушения мышления в форме искажения процессов обобщения, ассоциирования, эмоционально-волевые нарушения, разноплановость и др.

По результатам данного исследования, психотические расстройства развились примерно у трети пациентов, что совпадает с данными, полученными другими исследователями. Результаты мета-анализа, проведенного P. Fusar-Poli и соавт., независимо от используемых диагностических подходов, показали, что психоз развивался в среднем у 18% пациентов спустя 6 мес после идентификации состояния как «клинически высокий риск», у 22% — через 1 год, у 29% — через 2 года и у 36% — спустя 3 года [5]. Психотические расстройства в рамках шизофрении и близких ей расстройств наблюдались примерно в 75% случаев, что согласуется с полученными нами результатами. Полученные данные свидетельствуют о правомерности выделения группы лиц с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса и негативными симптомами как прогностически значимой для развития психоза, поскольку большинство обследованных (56,1%) относились именно к этой группе риска. Кроме того, у всех лиц из группы «ослабленные позитивные симптомы или короткие самопроходящие психотические симптомы» выявлялись нарушения при патопсихологическом обследовании.

Таблица 2

Распределение обследованных по группам риска развития психоза

Группа критериев	Количество обследованных		
	абс.	%	переход в психоз
Ослабленные позитивные симптомы или короткие самопроходящие психотические симптомы	32	26,0%	20
Сочетание генетических факторов с ухудшением функционирования	7	5,7%	1
Базисные симптомы	15	12,2%	1
Негативные симптомы в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса	69	56,1%	17



Развитие психоза в зависимости от времени первоначальной оценки состояния риска (кривая выживаемости Каплана—Мейера)

По результатам катamnестической оценки состояния у пациентов контрольной группы, через 2 года после первоначальной оценки психотическое расстройство развилось у 1 человека (диагноз «Алкогольный галлюциноз»). Таким образом, полученные данные позволяют рассчитать прогностическую значимость критериев синдрома риска первого психоза (табл. 3).

При использовании всех возможных критериев достигаются наибольшие показатели чувствительности и негативной предикторной значимости, то есть вероятность пропустить «истинно продромального» пациента крайне мала, что является желательным, например, при призыве на срочную военную службу либо профессиональном отборе. Использование только критериев ослабленных психотических симптомов позволяет существенно улучшить специфичность методики и позитивную предикторную значимость. Использование критериев «негативные симптомы в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса», в том числе и при наличии других групп симптомов, также позволяет с высокой чувствительностью и хорошей специфичностью прогнозировать развитие психоза. Наш подход к выделению состояний клинически высокого риска развития психоза по сравнению с подходами других исследователей имеет лучшие показатели чувствительности и негативной предикторной значимости. Так, использование наиболее чувствительных из имеющихся критериев COPER (на основании базисных симптомов) позволяет достичь чувствительности 87% при специфичности 54% [8].

Для оценки связи социальных и клинических параметров с последующим развитием психоза или прогрессированием состояния рассчитывали отношение шансов (ОШ) при достоверности 95%. Если доверительный интервал (ДИ) не включает единицу, связь достоверна [3]. ОШ и ДИ для ряда переменных представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, такие параметры, как наследственная отягощенность по психотическим расстройствам, поведенческие проблемы в школе, проблемное употребление алкоголя, ауотравматизация, наличие активных жалоб не были статистически достоверно связаны с последующим развитием психоза и динамикой состояния.

Показатель «назначение медикаментозного лечения психиатром» подразумевал пациентов, которым психиатр назначал медикаментозное лечение (антипсихотики, антидепрессанты) непосредственно перед поступлением в стационар либо в период нахождения в стационаре при базовой оценке. Факт назначения медикаментозного лечения связан с большим риском развития психоза в последующем. Лечение получали лица с изначально более выраженной клинической картиной. По результатам катamnестической оценки, рекомендуемые лекарственные средства пациенты, как правило, в последующем принимали крайне нерегулярно и краткосрочно, поэтому исход в психоз нельзя расценивать как следствие приема медикаментов.

Выраженность клинической симптоматики оценивали на основании анализа показателя шкалы CAARMS.

Таблица 3

Показатели чувствительности, специфичности и предикторной значимости критериев синдрома риска первого психоза

Критерии	Чувствительность, %	Специфичность, %	Позитивная предикторная значимость, %	Негативная предикторная значимость, %
Ослабленные позитивные симптомы или короткие самопроходящие психотические симптомы	50,00	93,80	62,50	90,10
Негативные симптомы в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса (в том числе и при наличии других критериев)	87,70	66,40	32,71	97,26
Все группы критериев	97,50	60,60	31,70	99,20

Таблица 4

Связь социальных и клинических параметров с последующим развитием психоза и ухудшением состояния

Показатель базовой оценки	ОШ (ДИ)	
	«переход в психоз»	«динамика состояния»
Наследственная отягощенность по психотическим расстройствам	0,92 (0,22—3,75)	1,09 (0,27—4,46)
Поведенческие проблемы в школе	1,07 (0,48—2,39)	1,44 (0,68—3,22)
Проблемное употребление алкоголя	1,99 (0,78—5,09)	3,06 (0,97—9,69)
Употребление психоактивных веществ	1,92 (0,69—5,34)	1,05 (0,36—3,02)
Ауотравматизация	0,55 (0,21—1,41)	0,88 (0,37—2,07)
Назначение медикаментозного лечения психиатром	4,36 (1,82—10,42)	2,62 (0,97—7,03)
Наличие активных жалоб	1,27 (0,59—2,70)	0,84 (0,40—1,77)
Выраженность клинической симптоматики	8,70 (3,54—21,36)	4,83 (1,89—12,31)
Соответствие критериям «позднего продрома»	5,10 (2,18—11,98)	2,82 (1,10—7,22)

Пациенты с показателем более 3 баллов по позитивным, негативным и симптомам эмоциональных нарушений, а также поведенческих изменений отнесены к группе лиц с выраженной клинической симптоматикой. Согласно полученным результатам, чем более выражена клиническая симптоматика на этапе первоначальной оценки, тем больше вероятность трансформации в психоз и ухудшения состояния.

Деление на «поздний» и «ранний продром» связано с тем, что продромальный период является неоднородным и длится в среднем 2—5 лет. Обычно вначале появляются неспецифические и негативные симптомы, а затем слабовыраженные позитивные симптомы. В год, предшествующий началу психоза, особенно в последние 4—6 мес, увеличивается количество симптомов и их интенсивность, характерны шизофреноподобные феномены (например, идеи отношения, параноидные идеи, необычные вычурные идеи, необъяснимые видения и звуки), хотя сохраняется критичность к ним [6]. Базисные симптомы характеризуют преимущественно раннюю продромальную фазу, тогда как ослабленные психотические симптомы — преимущественно позднюю продромальную фазу. Результаты проведенного исследования показали, что наличие признаков позднего продрома является значимым фактором, определяющим последующее развитие психоза и ухудшение состояния в динамике.

Выводы

1. При использовании предложенных критериев оценки синдрома риска первого психоза достигаются показатели чувствительности 97,5% и специфичности 60,6% к последующему развитию психоза.

2. Выделение группы риска на основании оценки негативных симптомов в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса является обоснованным и прогностически значимым.

3. Особенности клинической картины на продромальном этапе (степень выраженности симптоматики, наличие ослабленных позитивных симптомов) предопределяют развитие психоза в последующем.

4. Использование критериев синдрома риска первого психоза является целесообразным и обоснованным в экспертной практике врачей-психиатров и наркологов, в частности для решения вопросов годности к военной службе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блейхер В. М. Патопсихологическая диагностика.— Киев, 1986.
2. Медицинская психология: конспект лекций / Сост. С. Л. Соловьева.— М.— СПб., 2004.
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.— М., 2006.
4. Скугаревская М. М. // Психиатрия.— 2005.— № 4 (6).— С. 71—79.
5. Fusar-Poli P., Bonoldi I., Yung A. R., et al. // Arch. Gen. Psychiatr.— 2012.— Vol. 69, № 3.— P. 220—229.
6. McGlashan T., Walsh B., Woods S. The Psychosis-Risk Syndrome.— Oxford, 2010.
7. Piskulic D., Addington J., Cadenhead K., et al. // Psychiatr. Res.—2012.— Vol. 196.— P. 220—224.
8. Schultze-Lutter F., Addington J., Ruhrmann S., Klosterkotter J. Schizophrenia Prediction Instrument, Adult Version (SPI-A).— Rome, 2007.
9. Valmaggia L. R., Stahl D., Yung A. R., et al. // Psychol. Med.— 2013.— Vol. 43, № 11.— P. 2311—2325.

Поступила 07.07.14.

SYNDROME OF RISK OF THE FIRST PSYCHOSIS: CLINICAL ASPECTS OF CONDITION COURSE

M. M. Skugarevskaya, N. I. Buyskaya, A. I. Startsev, I. V. Kononovich

The syndrome of risk of the first psychosis development is presented by clinical symptoms reflecting a high probability of a psychotic episode development in the nearest years and is a reflection of the schizophrenia "prodrome".

Objective. The aim of this study was to investigate the social and clinical antecedents of psychosis development in the group at the clinically high risk for the first psychosis development.

Materials and methods. Ultra high risk criteria, basic symptom criteria, and criteria based on the negative symptoms and pathopsychological assessment were used for the risk for the first psychosis probability estimation.

Results. The methods demonstrated the 97.5% sensitivity and the 60.56% specificity. The full-blown psychosis developed in 31.7% of patients in the follow-up period (mean follow-up was 26 months). The study revealed significance of attenuated psychosis symptoms for the further development of psychosis.

Key words: psychosis risk syndrome, psychosis, schizophrenia, predictors.

Адрес для корреспонденции:

Скугаревская Марина Михайловна.
РНПЦ психического здоровья.
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 152;
сл. тел. (8-017) 289-81-22.

И. К. ЛУЦКАЯ, И. В. КРАВЧУК, Е. Е. КОВЕЦКАЯ,
Д. В. ДАНИЛОВА, С. В. ГРАНЬКО

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Разработка методов профилактики и лечения заболеваний полости рта, развивающихся на фоне терапии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Материал и методы. Изучен стоматологический статус у 109 человек, из них 49 — лица с ХПН, находящиеся на гемодиализе в 1-й городской клинической больнице Минска, 30 — пациенты с ХПН без гемодиализа, 30 — врач-стоматологи — слушатели курсов повышения квалификации в БелМАПО. Индивидуальной гигиене обучены 79 пациентов, пролечено 30 больных с ХПН по поводу заболеваний твердых тканей зубов, проведены профилактические мероприятия по снижению кровоточивости десен у 49 лиц с ХПН. Работа осуществлялась на базе 8-й стоматологической поликлиники Минска и 1-й городской клинической больницы Минска.

Результаты. Всего запломбировано 189 дефектов твердых тканей зубов: по поводу кариеса эмали и дентина — 60, сколов эмали — 45, некариозных поражений — 64, осложненного кариеса (пульпиты, апикальные периодонтиты) — 20. Используются следующие методы лечения: ручное препарирование (ART-методика), машинное препарирование, наложение гемостатических препаратов. Для реставрации зубов со сколами использовали современные композиционные материалы Filtek Z-250 и Charisma в сочетании с адгезивными системами. Эндодонтическое лечение (20 зубов) проводили с применением девитальных препаратов (депульпин, каустинерв, девит-С). Пломбирование корневых каналов осуществляли методом латеральной конденсации. В качестве силера использовали стеклоиономерный цемент (эндон, эндосил).

Заключение. Разработаны рекомендации по профилактике и лечению заболеваний полости рта у пациентов с почечной патологией. Данные рекомендации позволят улучшить стоматологическое здоровье пациентов, их социальную адаптацию в обществе и качество жизни.

Ключевые слова: патология почек, хроническая почечная недостаточность, стоматологическое здоровье, заболевания полости рта, пародонт, кровоточивость десен, профилактика и лечение.

Известно, что любая соматическая патология оказывает негативное воздействие на работу других органов и систем человека. Страдают выделительная, сердечно-сосудистая, кроветворная, иммунная и другие системы. Это в свою очередь приводит к сбою в работе желез внутренней секреции: щитовидной, паращитовидной, поджелудочной [1]. Заболевания внутренних органов и систем сопровождаются изменениями в тканях полости рта. В ряде случаев они предшествуют основным симптомам, в других — протекают параллельно, усугубляя течение основного заболевания [2, 3].

В настоящее время заболевания почек — довольно часто встречающаяся патология. Угнетается в первую очередь выделительная система, поскольку в крови больного накапливаются токсины. Современные методы лечения существенно продлевают жизнь пациентов, однако в результате в организме человека происходит наложение возрастных и патологических изменений. Также влияние оказывают побочные действия лекарственных средств [4, 5].

Симптомы хронической уремии интоксикации могут быть различными: немотивированная общая слабость, недомогание, снижение трудоспособности, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, всегда снижение аппетита, повышенная кровоточивость (чаще кровотечения из носа, десен), желтизна кожи и склер (является следствием накопления в коже урохрома), неприятный запах изо рта. Некоторые представители нормальной микрофлоры полости рта вырабатывают фермент уреазу, которая превращает мочевины в аммиак, являющийся одним из компонентов уремии зловонного дыхания. Очень важные симптомы — жажда, ксеростомия, болезненность и кровоточивость десен и слизистой оболочки полости рта (СОПР), наличие десневых карманов, гноетечение, подвижность и выпадение зубов [6, 7]. Все это вынуждает пациента обратиться за помощью к врачу-стоматологу, который может обеспечить грамотное выполнение своего раздела в комплексе обследования и проведения лечебно-профилактических мероприятий [8, 9].

В литературе отсутствуют четкие рекомендации по профилактике и лечению заболеваний полости рта у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Поэтому научный интерес представляют изучение и разработка рекомендаций по профилактике и лечению стоматологических заболеваний у таких пациентов.

Целью настоящего исследования явилась разработка методов профилактики и лечения заболеваний полости рта, развивающихся на фоне терапии ХПН.

Материал и методы

Изучен стоматологический статус у 109 человек.

Индивидуальной гигиене полости рта обучены 79 человек: 49 пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе в 1-й городской клинической больнице Минска, и 30 человек с ХПН без гемодиализа. Группы сравнения составили 30 врачей-стоматологов — слушатели курсов повышения квалификации в БелМАПО, по поводу заболеваний твердых тканей зубов пролечены 30 пациентов с ХПН, профилактические мероприятия по снижению кровоточивости десен проведены у 49 лиц с ХПН. Работа осуществлялась на базе 8-й стоматологической поликлиники Минска.

Всего запломбировано 189 дефектов твердых тканей зубов: по поводу кариеса эмали и дентина — 60, сколов эмали — 45, некариозных поражений — 64, осложненного кариеса (пульпиты, апикальные периодонтиты) — 20. Для реставрации зубов со сколами использовали наноуплотненный фотополлимер Grandio,

композиционные материалы Filtek Z-250 и Charisma в сочетании с адгезивными системами, стеклоиономерный цемент (СИЦ) Ketak Molar. Эндодонтическое лечение (20 зубов) проводили с применением девитальных препаратов (депульпин, каустинерв, девит-С). Пломбирование корневых каналов осуществляли методом латеральной конденсации. В качестве силера использовали СИЦ (эндрион, эндосил).

Применены следующие методы лечения: ручное препарирование (ART-методика), машинное препарирование, наложение гемостатических препаратов (капрамин, нить Ultraprak).

Методика применения гемостатических препаратов: тампон из стерильной ваты смачивали капрамином и накладывали на кровоточащую поверхность в полости рта, прижимая в течение 1 мин. Если кровотечение продолжалось, то процедуру повторяли до остановки кровотечения.

Перед применением нити Ultraprak десну изолировали ватным тампоном, насухо обрабатывали ватными шариками. Затем отрезали 10 см нити, обматывали ею зуб на уровне десны и с помощью стоматологического инструмента (тонкая гладилка) осторожно проталкивали нить между зубом и десной. Если кровотечение продолжалось, то вводили еще один отрезок нити.

Результаты и обсуждение

Лечение зубов. Больные с патологией почек тяжело переносили длительное пребывание в стоматологическом кресле. Препарирование зубов осуществляли ручным и машинным способом. Процесс лечения кариеса после ручного препарирования заканчивали пломбированием зуба СИЦ Ketak Molar («3M ESPE»). В технике отсроченного пломбирования в дальнейшем предусматривалось ламинирование СИЦ композиционным материалом.

В зависимости от общего состояния пациентов, глубины и обширности поражения зубов, вида дефекта для лечения использовали разные методики пломбирования. Композиты без изолирующего прокладочного материала применяли при сколах эмали, пломбирование с изолирующей прокладкой выполняли, когда сколы распространялись на дентин. Для реставрации зубов использовали композиционные материалы Filtek Z-250 и Charisma в сочетании с адгезивными системами. Для сокращения времени стоматологических манипуляций использовали современные пломбировочные материалы (нанонаполненный фотополимер Grandio («VOCO») с эффектом «хамелеона», пакуемый композит Solitaire («Hereus»); Filtek P60 («3M ESPE») и ормокер Admira («VOCO») с минимальной усадкой).

При обширных дефектах, наличии большого количества размягченных тканей пломбирование проводили с использованием традиционных и модифицированных СИЦ, а также компомеров, в сочетании с местной реминерализующей терапией (фторсодержащие гели, лаки). Выбор пломбировочного материала осуществляли в зависимости от локализации ка-

риозной полости, состояния гигиены полости рта, уровня минерализации твердых тканей, общего состояния здоровья. Так, пациентам пожилого возраста, с декомпенсированной формой ХПН, с плохой гигиеной полости рта, при наличии кариозных полостей с локализацией в пришеечной области, а также при повышенном размягчении твердых тканей вследствие кариозного процесса и гипоминерализации зубов для пломбирования использовались гибридные или традиционные СИЦ, поскольку они способны выделять ионы фтора. У пациентов молодого возраста, с хорошими гигиеническими навыками, при лечении полостей I, II, III, IV класса по Блэку применяли компомеры, пакуемые композиты или ормокеры, которые позволяют сократить время стоматологических манипуляций за счет внесения материала одной порцией.

Наиболее сложными для пломбирования были дефекты с локализацией в придесневой области, восстановление которых проводили с использованием матричных систем, кровоостанавливающих средств, ретракционных нитей. При умеренной кровоточивости десны сначала создавали «базу» реставрации, затем устанавливали адаптированную матрицу (кольцевую матричную систему), при необходимости с выступом для поддесневых полостей, зафиксировав ее с помощью деревянного клинышка. При обильном десневом кровотечении после гемостаза и препарирования полость изолировали с помощью матрицы, затем приступали к выполнению других этапов пломбирования. В случае невозможности завершения работы за одно посещение (из-за кровоточивости десны) проводили отсроченное пломбирование с использованием СИЦ.

При выборе гемостатика или импрегнированной нити учитывали общее состояние здоровья пациента, а также состояние тканей маргинального пародонта. Так, при наличии у пациента патологии сердечно-сосудистой системы не использовали корды, импрегнированные органическим гемостатиком эпинефрином, который вызывает повышение артериального давления и учащенное сердцебиение.

При оценке клинической эффективности пломбирования зубов у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, были зарегистрированы все ранее выполненные реставрации. Самыми распространенными дефектами являлись сколы пломбировочного материала, преимущественно из СИЦ. Реже наблюдалась пигментация границы «пломба — зуб», что было вызвано ухудшением гигиенического состояния полости рта. В единичных случаях отмечено нарушение краевой адаптации пломб из компомеров и композитов.

Несоответствие цвета реставрации из СИЦ тканям зуба встречалось наиболее часто, что обусловлено физико-химическими свойствами материала, несоблюдением пациентами рекомендаций по индивидуальной гигиене полости рта и кровоточивостью десен. Нарушения анатомической формы пломб из СИЦ, компомеров и композита обусловлены сколами данных материалов при окклюзионной нагрузке.

Выявлено, что высокая устойчивость к выпадению поставленных пломб (94,7%) обусловлена правильным выбором пломбировочного материала в соответствии с показаниями. Сколы пломб из СИЦ, являющиеся причиной нарушения анатомической формы реставраций, могут объясняться физико-механическими свойствами стеклоиономера (недостаточная прочность). Для предупреждения данного осложнения рекомендуется использовать метод отсроченного пломбирования с последующей заменой СИЦ на более прочные композитные материалы. Нарушения цвета и границы «пломба — зуб» чаще всего вызвано ухудшением гигиенического состояния полости рта, влиянием хронических заболеваний пародонта (кровоточивость десны, подтекание десневой жидкости). В этом случае рекомендуется динамическое наблюдение и своевременное лечение заболеваний пародонта, а также коррекция и контроль индивидуальной гигиены полости рта.

Обоснование применения гемостатических средств у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе. В качестве гемостатических средств выбраны препараты, имеющие разрешение к применению непосредственно в полости рта: жидкость для аппликации капрамин, ретракционная нить Ultrapak и ополаскиватель Dr. Dent.

Результаты исследования показали, что однократная обработка СОПР капрамином, содержащим алюминия хлорид, аминокaproновую кислоту и центимониума, у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, останавливает кровотечение в 42,8% случаев, двукратная требовалась в 35,7% случаев, многократная — у оставшихся пациентов (21,5% случаев) (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность использования капрамина

Количество процедур	Пациенты		
	с ХПН на гемодиализе	с ХПН без гемодиализа	группа сравнения
1	12 (42,8%)	9 (75,0%)	5 (71,4%)
2	10 (35,7%)	2 (16,6%)	2 (28,6%)
Более 2	6 (21,5%)	1 (8,4%)	—
Всего...	28 (100%)	12 (100%)	7 (100%)

Таблица 2

Эффективность использования нити Ultrapak

Количество процедур	Пациенты		
	с ХПН на гемодиализе	с ХПН без гемодиализа	группа сравнения
1	17 (60,7%)	10 (83,2%)	7 (100%)
2	8 (28,6%)	1 (8,4%)	—
Более 2	3 (10,7%)	1 (8,4%)	—
Всего...	28 (100%)	12 (100%)	7 (100%)

Эффективность применения ополаскивателя Dr. Dent

Количество процедур	Пациенты		
	с ХПН на гемодиализе	с ХПН без гемодиализа	группа сравнения
1	1 (3,6%)	1 (8,3%)	1 (14,3%)
В течение 1 нед	4 (14,3%)	3 (25,0%)	2 (28,6%)
В течение 2 нед	23 (82,1%)	8 (66,7%)	4 (57,1%)
Всего...	28 (100%)	12 (100%)	7 (100%)

Таблица 3

Результаты использования ретракционной нити Ultrapak, содержащей железа сульфат, железа хлорид и эпинефрин, отражены в табл. 2

Результаты применения ополаскивателя Dr. Dent, в состав которого входят рутин, биоцентрират лаванды, фторид-ионы, триклозан, у обследованных пациентов представлены в табл. 3.

В результате проведенного лечения разработаны рекомендации по профилактике и лечению заболеваний полости рта у пациентов с почечной патологией.

Рекомендации по дифференцированному выбору зубных паст. Все зубные пасты оказывают высокую антибактериальную эффективность при правильном применении, поэтому в основу дифференцированного выбора паст положено их клиническое воздействие на ткани зуба и пародонта.

Зубные пасты, не содержащие фтор, могут применяться ограниченное время (от 1—2 нед до 1—2 мес) в следующих случаях:

— при подготовке полости рта к выполнению эстетических работ из материалов, требующих кислотного травления эмали зуба;

— при обучении индивидуальной гигиене полости рта взрослых лиц, имеющих выраженный зубной налет;

— при высоком (более 1,4 ppm) содержании фтора в воде и продуктах питания — использовать постоянно.

Зубные пасты с оптимальным содержанием фтора рекомендуются для чистки зубов 2 раза в день взрослым, подросткам и детям старше 12 лет.

Зубные пасты с добавлением растительных экстрактов рекомендуются для использования при заболеваниях десен и СОПР (чистить зубы 2 раза в день утром и перед сном).

Фторсодержащие зубные пасты с добавлением антисептических препаратов применяются для профилактики кариеса и воспаления десневого края (чистить зубы 2 раза в день утром и вечером).

Зубные пасты для курящих способствуют удалению плотного пигментированного налета, эффективно очищают зубы за счет более высокой абразивности (120—150 по индексу RDA).

С целью улучшения гигиенического состояния полости рта у пациентов с почечной патологией были использованы мотивационные программы и рекомендованы к применению средства индивидуальной гигиены парфюмерно-косметической фабрики «Модум — наша косметика».

Зубная паста «*Кедровый бальзам кальций*» содержит комплекс натуральных лечебных компонентов: кедровое масло и биоцентрират лаванды, а также кальция глициерофосфат.

Зубная паста «Dr. DENT антимикробная» обладает хорошей очищающей способностью. Содержит комплекс натуральных эфирных масел (кедровое, пихтовое, кедрового стланика) и хлоргексидина биглюконат, которые обладают широким антимикробным действием.

Зубная паста «Dr. DENT для чувствительной эмали» зубов специально разработана для гигиены полости рта при гиперестезии зубов. Кальция глицерофосфат и поваренная соль укрепляют твердые ткани зубов и повышают сопротивляемость к заболеванию кариесом. Аллантоин и бисаболол обладают противовоспалительным действием.

В состав зубной пасты «32 жемчужины. Комплекс 12» входит натрия фторид, кальция глицерофосфат, хлоргексидина диглюконат. Паста способствует укреплению зубной эмали, препятствует образованию и развитию кариеса, подавляет рост микроорганизмов в полости рта.

В состав ополаскивателей для полости рта «Dr. Dent» и «32 жемчужины» входят рутин (витамин Р), способствующий укреплению стенок кровеносных сосудов, и триклозан, обеспечивающий широкую антибактериальную и противовоспалительную защиты.

Рекомендации по использованию местных анестетиков. У пациентов с ХПН необходимо снизить дозу принимаемых лекарственных препаратов, экскретируемых почками. Плановые стоматологические вмешательства проводить в дни, свободные от диализа. Следить за содержанием калия в сыворотке крови (при высоком его уровне существует опасность нарушений сердечного ритма). Провести адекватное обезболивание и при необходимости использовать успокаивающие средства. Выбор препарата для местной анестезии и премедикации зависит от объема вмешательства и вида анестезии.

У лиц с *гипертонической болезнью* для кратковременных и слабо болезненных манипуляций рекомендуется использование 3% раствора мепивакаина и 4% раствора прилокаина без вазоконстриктора. При необходимости следует применять препараты с содержанием в них адреналина в концентрации, не превышающей 1:200 000 (Ultracain DS, Ultracain D, Ubistesin с адреналином 1:200 000, Septanest с адреналином 1:200 000, Septanest SVC), с соблюдением всех мер предосторожности (проведение аспирационной пробы, медленное введение препарата).

У пациентов с *нарушениями процессов свертывания крови* (гематологические заболевания) проводить стоматологическое лечение можно только после консультации с лечащим врачом, осуществлять контроль уровня АД. При серьезных нарушениях функции свертывающей системы крови у пациента хирургические стоматологические вмешательства следует проводить только в стационаре. При менее выраженных нарушениях можно выполнять небольшие по объему хирургические операции после консультации с лечащим врачом и под строгим контролем времени кровотечения. Антисептическую обработку раны проводить с использованием гемостатических средств

(препараты тромбина, фибриновый клей). Осуществлять обязательное стоматологическое наблюдение за пациентом в послеоперационный период. После проведения травматических стоматологических вмешательств осуществлять антибиотикопрофилактику (макролиды и пенициллины II поколения). Строго соблюдать общие послеоперационные правила: не употреблять в пищу продукты и напитки, вызывающие гиперемию, исключить употребление алкоголя, не курить.

Рекомендации по лечению кариеса и некариозных поражений зубов у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе. Выбор пломбировочного материала необходимо осуществлять в зависимости от локализации кариозной полости, состояния гигиены полости рта, уровня минерализации твердых тканей, общего состояния здоровья. При обширных дефектах, наличии большого количества размягченных тканей пломбировать кариозные дефекты следует с использованием традиционных и модифицированных СИЦ, а также компомеров, в сочетании с местной реминерализующей терапией (фторосодержащие гели, лаки).

Для повышения эффективности лечения клиновидных дефектов необходим дифференцированный подход к выбору пломбировочных материалов в зависимости от особенностей локализации. Для пломбирования клиновидных дефектов, расположенных преимущественно в области корня зуба, рекомендуется использовать традиционные стеклоиономерные цементы, СИЦ двойного или тройного отверждения. При рецессии десны показаны материалы, имитирующие цвет слизистой оболочки альвеолярного отростка (Comp Natur, «VOCO»). Некариозные поражения с локализацией в коронковой части жевательной группы зубов можно пломбировать с помощью пакуемых, гибридных композитов или компомеров, а фронтальной группы зубов — микрогибридными и нано-наполненными композитами. Для восстановления пришеечного типа клиновидных дефектов рекомендуется использовать компомеры и композиционные материалы (при хорошей гигиене полости рта), а также СИЦ (при неудовлетворительной гигиене полости рта).

Рекомендации по снижению кровоточивости слизистой оболочки полости рта у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе. После обучения индивидуальной гигиене и до проведения терапевтических манипуляций в полости рта применять в течение 2 нед зубную пасту (например, «Кедровый бальзам кальций», «32 жемчужины ромашка+мята», «32 жемчужины целебные травы», «Dr. Dent антимикробная») и ополаскиватель Dr. Dent.

Во время снятия над- и поддесневых твердых зубных отложений при кровоточивости десен применять капрамин.

Для ретракции десны и устранения кровоточивости в придесневой области использовать ретракционную нить Ultraprak (Ultradent) с эпинефрином.

Во время диализа при появлении кровоточивости десны показаны аппликации капрамина самостоятельно

но под контролем медперсонала (после соответствующего обучения).

При выраженной кровоточивости в процессе гемодиализа на отдельные участки десны медработник (стоматолог, зубной врач, медсестра) накладывает ретракционную нить Ultrarak.

При появлении во время гемодиализа неприятного солоноватого привкуса крови во рту, тошноты, что свидетельствует о кровоточивости СОПР и десны, пациент самостоятельно может применять ополаскиватель Dr. Dent для снятия неприятных ощущений и дезодорирования полости рта.

В настоящее время стоматологическая помощь с учетом вышеизложенных рекомендаций оказывается пациентам с почечной патологией в стоматологических поликлиниках и отделениях по обращаемости, а также в стоматологических кабинетах больниц, где они проходят курс лечения основного заболевания. Протезирование осуществляется на базе участковой или областной стоматологической поликлиники.

Внедрение современных организационных форм, а также средств и методов первичной и вторичной профилактики заболеваний зубов и пародонта позволят существенно улучшить стоматологический статус у пациентов с патологией почек. Разработанные рекомендации по профилактике и лечению заболеваний полости рта будут способствовать улучшению оказания стоматологической помощи пациентам с заболеваниями почек, их социальной адаптации в обществе и повышению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пилотович В. С. // Медицина.— 2007.— № 3.— С. 36—39.
2. Леус Л. И. // Медицина.— 2002.— № 2.— С. 30—32.
3. Луцкая И. К., Демьяненко Е. А. // Современная стоматология.— 2003.— № 2.— С. 36—38.
4. Дереклеев И. Н. // Актуальные проблемы современной медицины 2006: Материалы Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию БГМУ.— Минск, 2006.— Ч. 1.— С. 132—133.
5. Пилотович В. С. // Материалы III съезда трансплантологов Украины.— Донецк, 2004.— С. 37—40.
6. Michel H. // Новое в стоматологии.— 2002.— № 8.— С. 6—9.
7. Prevention and management of osteoporosis: rep. of a WHO sci. group.— Geneva, 2003.
8. Третьякович А. Г., Борисенко Л. Г., Пищинский И. А. Дифференциальная диагностика и принципы лечения заболеваний

слизистой оболочки полости рта: Учеб.-метод. пособие.— Минск, 2005.

9. Запашник Т. А. // Организация, профилактика и новые технологии в стоматологии: Материалы V съезда стоматологов Беларуси./ Под ред. С. А. Наумовича.— Брест, 2004.— С. 381—382.

Поступила 16.05.14.

PREVENTION AND TREATMENT OF ORAL DISEASES IN PATIENTS HAVING RENAL PATHOLOGY

I. K. Lutskaya, I. V. Kravchuk, E. E. Kovetskaya,
D. V. Danilova, S. V. Granko

Objective. Development of methods for preventing and managing oral diseases for patients having chronic renal insufficiency (CRI) was the objective of the research.

Materials and methods. Dental status was studied in 109 persons including 49 CRI patients on hemodialysis at Minsk Municipal Clinic No. 1 and 30 CRI patients undergoing no hemodialysis. Group of comparison was formed of 30 dentists being trained at BelMAPE. Seventy nine patients were trained for individual hygiene, 30 persons were treated for hard tissue diseases, and preventive measures for reducing the gingival bleeding were undertaken in 49 CRI patients. The researchers worked on the base of Minsk Dental Health Center No. 8 and of Minsk Municipal Clinic No. 1.

Results. Totally, 189 hard tissue defects were filled including 60 fillings for the enamel and dentin defects, 45 fillings for the enamel splits, 64 fillings for non-carious defects, and 20 fillings for complicated defects (endodontitis, apical periodontitis). The following treating techniques were used: manual preparation (ART technique), apparatus preparation, and hemostatic drugs application. Current composite materials such as Filtek Z-250 and Charisma were used for the split teeth restoration in combination with adhesive systems. Endodontic management (20 teeth) was performed using devital drugs (Depulpin, Caustinerve, Devit-C). The root channels were filled by the lateral condensation technique. Glass-ionomer cements (Endion, Endosil) were used as a sealer. Recommendations for oral diseases prevention and management were elaborated for patients suffering from renal pathologies. Those recommendations would allow improve the patients' dental status, social adaptation, and quality of life.

Key words: renal pathology, chronic renal failure, dental health, oral diseases, periodontitis, gingival bleeding, prophylaxis and treatment.

Адрес для корреспонденции:

Луцкая Ирина Константиновна.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;
сп. тел. (8-017) 334-72-86.



В. А. КОНДУРЦЕВ

ИСКУССТВО КЛИНИЧЕСКОГО ОБХОДА. ОБЩЕНИЕ С БОЛЬНЫМИ

г. Самара

Испокон веков всеильно слово.
И в подлунном мире потому
Души озарять ему не ново
Иль, напротив, погружать во тьму.

А. Кешоков

De se ipso modifce, de aliis honorifice
(О себе самом говори, соблюдая меру,
о других — с почтением)

Общением называют сложный многоплановый процесс установления и развития контактов между людьми, порождаемый потребностями в совместной деятельности и включающий в себя обмен информацией, выработку единой стратегии взаимодействия, восприятие и понимание человеком другого человека. Общение — важнейшая и сложная форма деятельности человека. Не зря знающие толк в этом деле люди относят его к тяжелым видам работы. Например, известный журналист Я. Голованов в своих «заметках современника» отмечал: «Всякое общение для меня — работа, и часто более тяжелая, чем физический труд». И взаимоотношения врача, руководителя обхода с больным, его родственниками начинаются именно с общения.

Формирование каждой личности — и врача, и больного, и его родственников — происходит в процессе контактов с другими людьми, что обуславливает стиль их поведения, манеры, обычаи во взаимодействиях с людьми.

Лучшие врачи во все времена понимали огромное значение общения врача с пациентами и их родственниками и сознательного воздействия в лечебных целях на психику больного человека. Еще И. Е. Дядьковский в далеком 1836 г. говорил: «Самым важнейшим средством, в коем нуждается страждущий, есть нравственная сила убеждения». Позднее Г. А. Захарьин добавлял: «Нет нужды объяснять, в каком тяжелом положении находится врач, к которому не имеют доверия; еще тяжелее положение больного, вынужденного лечиться у врача, к которому нет доверия».

Уже в наше время в середине и конце XX века над вопросами взаимоотношений врача и больного размышляли многие клиницисты. Это А. Ф. Билибин, Н. Н. Блохин, А. И. Воробьев, Т. С. Истаманова, И. А. Кассирский, А. Р. Лурия, Б. В. Петровский, В. В. Рожнов, Е. И. Чазов, М. С. Лебединский, В. Н. Мясичев, В. А. Германов, А. Н. Орлов и многие другие. В этот период вышло много статей, книг, посвященных медицинской этике и деонтологии.

Для нас теперь ясно, что общение в коллективной человеческой, клинической деятельности выполняет в первую очередь «связующую» роль. Нарушение этой функции общения обладает огромной разрушительной силой.

Второй функцией общения является «формирующая», которая выступает как важнейшее условие формирования и изменения психического облика человека, оказывающего порой восхитительный лечебный эффект.

Третьей функцией общения является «подтверждающая», когда в процессе взаимодействия с другими людьми человек получает возможность познать, утвердить и как бы подтвердить себя. Не зря говорят, что для человека не существует более чудовищного наказания, чем быть предоставленным самому себе и оставаться абсолютно незамеченным. Подтверждением сказанному о патогенном значении одиночества может служить сюжет рассказа А. М. Горького «Старуха Изергиль».

Четвертой функцией общения является «организующая и поддерживающая» межличностные отношения, в первую очередь — эмоциональные.

Пятая функция общения — это «внутриличностная», которую можно рассматривать как универсальный способ мышления человека (через внутреннюю речь). Известно, что человек и наедине с самим собой сохраняет функцию общения.

Социальные психологи в структуре общения выделяют всегда три взаимосвязанные стороны: коммуникативную, интерактивную и перцептивную. Коммуникативная сторона состоит в обмене информацией между пациентом и врачом, в процессе которого они получают сведения о симптомах, синдромах, позволяющих ставить диагноз той или иной болезни, контролировать ее течение, эффективность лечения и т. д. Интерактивная сторона общения обеспечивает организацию взаимодействия между общающимися людьми, то есть обмен не только знаниями, идеями, но и действиями, без чего невозможны не только постановка диагноза, но и проведение лечения. Перцептивная сторона общения означает процесс восприятия друг друга партнерами и установления на этой основе взаимопонимания.

Чтобы эффективно провести общение-беседу, надо заранее знать, что есть твердо установленные для этого правила, которые включают не только место и время беседы, не только взаимное расположение людей в процессе общения, но даже физическое расстояние между собеседниками, соблюдение так называемой «личной территории человека» (интимная и социальная). О них можно прочитать, например, в книге Г. Н. Носачева и В. В. Павлова «Общение с пациентом» (Самара, 2000.— 150 с.). Мне импонирует мнение психологов, что хорошая беседа — это своего рода литературное произведение со своим вступлением, основным повествова-

нием, часто содержащим интригу с завязкой и развязкой, заключением.

К сожалению, установлению тесного взаимопонимания, эффективному общению обычно мешают много барьеров (психологический, фонетико-семантический, стилистический, социально-культурный, возрастной, половой и др.).

Во время клинического обхода оно происходит в трудных условиях. Заболевание, поступление в больничное отделение резко меняют весь уклад жизни человека, его динамический стереотип. Боль и страх, отчаяние и надежда найти опору в драме или трагедии бытия, изменение ощущений, восприятий, представлений, умозаключений создают экстремальную основу и условия для общения. Чрезвычайные раздражители превышают физиологическую меру выносливости человека, создают напряжение компенсаторно-приспособительных, защитных реакций. Они в условиях пребывания в больнице оказываются болезненно измененными, как и сфера сознания. Привычный стереотип соотношений деятельности ума, чувств, воли приходит в расстройство. Все желания и стремления, свойственные здоровому человеку, отходят на задний план. Происходит переоценка ценностей, меняется отношение к жизни, работе, к окружающим людям, к самому себе. Удивительно точно это состояние описано В. Солоухиным в повести «Приговор». Герой этой повести после установления ему диагноза тяжелого заболевания опухолевой природы думает: «Сегодня мне ничего не хочется. Нет зацепки за жизнь, состояния, в котором хотелось бы находиться. Идти на прогулку — не хочется. В лесу жечь костер — не хочется. Оказаться в Париже — не хочется. Все осталось там, где-то, опустился занавес, и я очутился по ту сторону. Ничего больше не хочется, как только лечь, закрыть глаза, ни о чем не думая».

Я считаю, что последние слова («ни о чем не думая») автор написал зря. Не может быть такого, чтобы человек пребывал в таком состоянии. Человек обязательно будет думать! Только вот о чем? О себе, о своей болезни, о своей работе, о своих друзьях, о своих близких, о своих родственниках...

Сотрудники нашей клиники госпитальной терапии много времени уделяли психодиагностике больных. И теперь мы твердо знаем, что многообразные нарушения в психоэмоциональной сфере возникают уже на самых ранних стадиях заболеваний внутренних органов. Возможности адаптации человека в больнице находятся на пределе, и нарушения динамики процессов торможения и возбуждения могут быть значительными с далеко идущими последствиями.

Для врачей и медицинского персонала возникает опасность слишком поспешно определять типичные психические реакции на острые и хронические болезненные состояния терминами психопатологии, обозначая их как «истерия», «депрессия», «регрессия», «невроз» и т. д. Не следует расценивать подобные реакции больных как проявления психического заболевания и отказываться понять их. Так называемые нормальные и психологически понятные реакции на

экстремальные ситуации болезни и психология «нормальных» больных врачам во многом неизвестны.

Вот почему обучению профессионально выверенному общению с больными, их родственниками в нашей будничной жизни, во время клинического обхода необходимо уделять особое внимание. С учетом общей атмосферы пошлости, которая в последние годы стала в нашей стране агрессивной и контактной, студентам-медикам, молодым врачам просто жизненно необходима специальная подготовка на этот счет.

А начинать эту подготовку надо с систематических занятий в фантомном классе под строгим и четким контролем опытных преподавателей-врачей. Здесь надо обучать достойной походке, умению войти в палату, умению одеваться, умению смотреть и видеть (а не впиваться глазами в собеседника-больного), умению общаться и обращаться к больным различной тяжести, к их родственникам.

Конечно, «теоретическую» подготовку в овладении мастерством общения со здоровым и больным человеком надо бы начинать с совместных дискуссий с философами, психологами, актерами, режиссерами драматического театра, изучения произведений К. С. Станиславского, В. А. Сухомлинского и других знатоков искусства общения. Наш коллектив госпитальной терапевтической клиники Самарского государственного медицинского университета прошел этот нелегкий и чрезвычайно интересный путь. В ходе такой «теоретической» подготовки мы четко осознали, что не можем считать клиническую медицину искусством. Мы не должны иметь на этот счет никаких иллюзий хотя бы потому, что все драмы и трагедии в клинике писаны не чернилами, а страданиями, слезами и кровью больных людей. Нам не импонирует больше тезис В. Шекспира, что весь мир — театр, а мы — его актеры. У нас нет для клинического обхода больных ни готового сценария, ни грима, ни рампы, ни малейшей дистанции до больного. Мы, врачи, не актеры, а действующие лица, активно противостоящие реальным патологическим процессам, развертывающимся «в душе и теле» людей.

Близость медицины и искусства не в том, что, скажем, А. П. Чехов был писателем и врачом, а в искусстве ему помогало и клиническое знание людей. Дело здесь совсем в другом. Художник, воплощая в образах идеалы красоты, пользуется нотными знаками, словами, резцом, кистью. Врач, познавая мир больного человека, обращается к научным категориям, законам, структуре, функциям. Однако лишенный образного мышления (если иметь близкий к художественному гносеологический образ) врач, войдя в палату, попросту не сумеет определить еще с порога — хуже или лучше стало сегодня больному человеку.

Образное мышление дает врачу большую глубину активности познания и противостояния грозному миру болезней.

Своими действиями врач утверждает непосредственно в отдельном человеке красоту, грацию, воз-

рождает улыбку, румянец на щеках, в конце концов саму жизнь после клинической смерти.

И естественно, что, руководствуясь медицинской патологией и противостоящим ей принципом соразмерности устремлений и действий, мы в ходе своей «теоретической» подготовки обратились прежде всего к анализу ущербного, даже опасного общения. К. С. Станиславский приводит в своих воспоминаниях пример такого ущербного общения во время одного из уроков сценического мастерства. Это был этюд хирургической операции. Роль больного была поручена самому К. С. Станиславскому, а его ученики исполняли роли хирургов и вспомогательного персонала. Константина Сергеевича уложили на стол, закрыли ему лицо простыней, обнажили правую руку. Участники этюда неожиданно прикасались к обнаженной руке металлическими предметами. Звякали инструменты, лилась «кровь» — вода в тазик. «Хирурги» говорили между собой отрывисто, тревожно-приглушенными голосами, делали замечания друг другу в резком тоне. Паузы перестали быть логическими или психологически обусловленными. Они шли в полном беспорядке, без мотивации, неожиданно. К «больному» обращались нарочито ласково, обрывали общение с ним, не дожидаясь ответа...

По свидетельству современников, К. С. Станиславский был не робкого десятка, ему были присущи выдержка, психоэмоциональная устойчивость. Но в этой обстановке злокачественной аритмии, битональности общения к нему пришли душевное смятение, растерянность. Он не знал, как себя вести в этой обстановке. Весь регулятивный аспект общения здесь полностью отсутствовал, а психологический аспект был деформирован до последней степени. Общение было лишено гармонии, шло в сумятице, обращение было невпопад... «Больной» в конце концов почувствовал даже боль в обнаженной руке.

Этот мастерски разыгранный жестокий этюд не должен повторяться ни на сцене, ни, тем более, в жизни, в больнице, на клиническом обходе. Мы обязаны работать у болевого порога, вовремя увидеть его начало, при обследовании людей выявлять, а не вызывать своими руками дополнительную боль.

Не буду дальше распространяться на тему «Слово — ранит, слово — лечит», «Слово — лечит, слово — калечит», а приведу пример из литературы и своей врачебной практики.

В 1889 г. в одном из номеров «Архива индийской медицины» было опубликовано следующее сообщение. Известный в этой стране врач получил разрешение провести эксперимент над осужденным на смертную казнь через повешение. По его рекомендации в день казни осужденному объявили, что казнь через повешение заменена менее позорной смертью — медленным обескровливанием.

Заклоченного привязали к столбу, завязали глаза. На коже рук и ног специальным пером сделали легкие царапины, и в ту же минуту из заранее приготовленных сосудов стали лить воду, капли которой ударялись о дно таза. Эти звуки явственно доносились до

осужденного. При этом находящиеся рядом люди вблизи осужденного разговаривали сначала достаточно громко, шумно передвигались, ходили. Затем они стали говорить все тише и тише. Параллельно этому уменьшалась интенсивность и других сопутствующих шумов. Наступил момент, когда и разговоры, и шумы полностью прекратились. В этот момент осужденный впал в шоковое состояние и умер, хотя ни одной капли крови им не было потеряно.

Вот такой может быть сила «ранящего слова» даже при воздействии на здорового человека. Можно предоставить себе, насколько степень влияния слова увеличивается при воздействии на человека, сломленного болезнью и физически, и морально. Я с каждым годом все больше убеждаюсь в том, что роль «нужного» слова врача для пациента возрастет. Как же тут не попытаться разбить, разорвать этот психологический «порочный круг», в который попадают люди, да еще больные. И для такой «операции» порой надо совсем немного: надо просто найти нужные слова и приподнести их больному в такой «упаковке», чтобы человек почувствовал не только свою силу, свою интеллектуальную мощь, свой неповторимый положительный потенциал, но и таковые же качества врача.

Делаю обход больных в клинике, подхожу к очередной больной, бледненькой, худенькой, невысокого роста женщине 28 лет. Она поступила в клинику по поводу нейроциркуляторной дистонии преимущественно кардиального типа. Вижу ушедшую в болезнь пациентку, с потухшим взглядом, кажется, так и ждущей момента, когда лечащий врач скажет ей, что у нее имеется ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда...

Расспрашиваю ее, обследую. Нет, все сделано правильно, диагноз и лечение соответствуют состоянию. Однако положительной динамики в психоэмоциональном статусе добиться пока не удалось. И вдруг она говорит мне, что сегодня ночью видела очень красивый сон, все было «в цвете»... Я подхватываю эту тему разговора:

— Вот как? Это же прекрасно, что Вы видели такой замечательный сон!

— Да, какое отношение он имеет к моему состоянию и к моей болезни?!

— Ну, уж нет. Валентина Сергеевна. Он имеет определенное значение для Вас. Я не специалист по разгадыванию, толкованию снов, но то, что Вы видели цветной, золотой сон — это здорово! Чтобы видеть золотые сны, надо иметь золотую душу. Я где-то читал, что масса души наших российских людей равна 10—13 г, а американских — 8—9 г. Значит, душа русского человека значительно больше (и у больной, и у всех окружающих на лицах появилась улыбка). Вторых, если душа у вас золотая, значит, она хорошо развита. Откуда в бедной душе возьмется богатство грез? Я уверен, что теперь Вы точно пойдете на поправку. Ваш мозг проснулся от болезненной спячки. Вы просто молодец!

После такой похвалы и гимна в честь миллиардов клеток ее головного мозга больная действительно

почувствовала себя лучше, процесс выздоровления пошел значительно быстрее, и вскоре она смогла приступить к работе.

На этом примере мне хотелось еще раз показать значение нашего сложного человеческого общения. Еще раз подчеркнуть, что в процессе обхода врачу надо всеми силами бороться за то, чтобы дать человеку богатство психики, уничтожить в нем, в первую очередь, страх, найти в самом человеке все, что ему нужно теперь же, в настоящее время, не откладывая этого на будущее и не обращаясь к высшим существам (космическим пришельцам, Богу и др.).

Действительно, спасительная сила слова наиболее доступна врачу. Ведь достаточно сказать пораженному тоской человеку: «Слушайте, почему вы отказываетесь работать со своими чувствами даже таким способом, как физическая зарядка? Вместо того чтобы при остром приступе тоски сидеть и глядеть в одну точку, пробежитесь по улице (по лесу и т. д.) и вымойте пол в квартире».

И этого простейшего совета порой достаточно, чтобы участковый врач, семейный врач выполнил свою задачу по оказанию медицинской помощи.

Врачебное общение, конечно, не может быть формально скопировано со сценического искусства. Это для нас, врачей, кощунство.

Какое общение противопоказано врачу? Грубое, жестокое, фамильярное, панибратское. К сожалению, варианты такого, с позволения сказать, общения широко представлены в целом ряде фильмов. Например, в кинокартине «Степень риска» колоритный «шеф» топчет достоинство врача при всем честном народе.

Сладкоречивость, пресловутый «интим» в общении унижают достоинство человека, а не сближают людей.

Для современного клинического обхода нежелательны и опасны все виды дисгармонии слова, жеста, мимики, дисгармония ума, чувств, воли, так любимые некоторыми врачами «маски».

Жреческая поза «целителя», о которой идет речь в известной статье под названием «Трудно быть богом», глубоко чужда врачеванию. Волевой врач-«мэтр» может так деформировать личность больного человека, что последний утратит устремленность к выздоровлению, превратится во всепокорного пациента.

Позы и маски я наблюдал на обходах, и они многолики. Опасны позы, в которых задействован примат эмоциональности с сентенцией о том, что «сердце можно лечить только сердцем».

С. П. Боткин многократно предупреждал нас о разительности эмоций, несбалансированных с разумом и волей. И эмоциональные резонансные бури сейчас стали предметом исследований психологов.

Нежелательна на клиническом обходе в палате и поза рассудительного интеллектуала, далекая от гуманизма своими псевдоакадемическими «воспарениями» над судьбой больного человека. Эти субъекты способны, конечно, самовыразиться, самоутвердиться, состояться как личность. Любя себя в науке,

они бесполезны в палате больных людей. Эгоизм здесь прямо противостоит самоотречению и самоотдаче себя делу врачевания.

Внешне трогательна маска, идиллический облик «домашнего врача», описанный А. де Сент-Экзюпери. Маска эта явно архаична и пригожа лишь некоторым врачам.

Есть словоохотливые врачи (профессора, доценты, ассистенты, заведующие отделениями), порой увенчанные лаврами, чья способность к импровизациям и экспромтам на медицинские темы распространяется от пляжей и салонов самолетов до больничных палат. Мне очень не нравятся такие врачи, которые всегда готовы давать рекомендации по диагностике и лечению «на ходу», по телефону и т. д. Они просто опасны для больных. Наш удел — вдумчивость, взвешенность, личностная позиция в профессиональных рекомендациях и советах. Надо помнить, что больной человек всматривается, вслушивается, воспринимает нас острее, напряженнее, чем порой мы, врачи, вглядываемся в него. Такова здесь наша позиция, таков «расклад сил», ибо врач всегда должен оставаться живой надеждой и опорой для больных людей.

К больным нельзя относиться и свысока, так как ничто так не обижает больных и не вызывает негативизм к врачу, как грубый обман, легкомысленный, поверхностный разговор. Еще П. Мериме осудил тех врачей, которые направо и налево раздают больным надежду на выздоровление. Он называл таких врачей «торговцами надеждой»... А Гиппократ задолго до него писал: «Пусть он (врач) будет по своему нраву человеком прекрасным и добрым... значительным и человеколюбивым... Поспешность и чрезмерная готовность, даже если бывают ... полезны, презируются... Тот врач, который изливается в смехе и сверх меры весел, считается тяжелым, и этого должно в особенности избегать».

К тому же смех «сверх меры» просто опасен для здоровья и самой жизни. История хранит немало примеров смерти здоровых людей от внезапного душевного потрясения, сильной радости. Например, академик А. А. Богомолец ссылается на такие факты, как:

— внезапная смерть Софокла, которая произошла от радости во время шквала аплодисментов толпы любителей, поклонников его произведений, венчавшей его гений;

— смерть Диагора, узнавшего о победе трех его сыновей на Олимпийских играх;

— смерть Ксеркса и поэта Филомона во время «безудержного смеха»;

— смерть отца П. Бомарше во время чтения «Севильского цирюльника».

Профессор Н. В. Эльштейн был свидетелем смерти футбольного болельщика, когда его любимая команда забила решающий гол в ворота противника.

Тут не убавить, не прибавить, как говорил наш известный поэт А. Твардовский. Действительно, врач может быть бодрячком, излишне мягким и излучающим жалость, но неспособность разобраться в психо-

логическом статусе больного, его интеллектуальном уровне уважения никогда не вызывает. В связи с этим весьма показательным и полезным для нас, врачей любой специальности, может служить конкретный случай, описанный поэтом Е. Долматовским в автобиографической книге «Было». Герой этого произведения попадает в клинику по поводу инфаркта миокарда. Как в серьезном лечебно-профилактическом учреждении, здесь трудится и психотерапевт. Автор пишет: «Молодой человек из психиатрической службы... пришел меня навестить, сел у койки и повел душевную беседу... Когда ему показалось, что он «вошел со мною в контакт» (так у них это называется), он пристал в ход доверительный гаерский стиль и сказал:

— Знаете что, плюньте на все, что бы ни произошло, не реагируйте — вам наплевать. Понимаете, никакого вам нет дела, ну его к черту, пропади оно пропадом. Думайте о радостях! Закройте глаза и представьте себе море. Голубизна! Простор!»

Выслушав эти бодренькие призывы, больной вспомнил дела и заботы, результатом которых стал и этот инфаркт миокарда и пребывание в стационаре ЛПУ, и которые психотерапевт так легкомысленно (!!!) рекомендовал предать забвению, не разобравшись в духовном и душевном состоянии и интеллекте пациента. Ничего, кроме раздражения, этот разговор у автора-больного не вызвал. Эффект получился обратный тому, на который рассчитывал этот горе-психотерапевт!

Следует заметить, что для беседы с тяжелобольным пациентом или для успокоения отчаявшегося больного раком психиатр и психотерапевт как профессиональный утешитель некомпетентны. Попытка врачей переложить на других свои обязанности приводит к обеднению профессиональной врачебной деятельности. «Лечащий тело больного» врач является для него самым важным лицом, от которого он находится в самой сильной зависимости.

Для выработки у врачей умения сочувствовать, умения и способности сострадать можно посоветовать медицинским работникам прочитать гениальное произведение Л. Н. Толстого «Смерть Ивана Ильича», рассказ А. П. Чехова «Горе». В них показано, какой переворот в человеке производит болезнь, какой переворот из-за нее происходит в семейных взаимоотношениях, что делает горе даже в заскорузлой душе непутевого грубого человека, как болезнь близкого облагораживает его сердце.

Понимание таких переживаний, диагностика таких особенностей личности всегда необходимы врачу для установления доверительных отношений с больными и проведения рациональной психологической коррекции внутренней картины болезни. Сопереживание врача в процессе общения вызывает (должно вызывать!!!) у больного ответную реакцию. И врач в связи с этим получает дополнительную информацию о состоянии больного, которая позволяет ему ставить (говорят, что интуитивно) правильный диагноз.

Приведу в связи со сказанным пример из собственных наблюдений.

В клинику на консультацию и обследование направлена молодая женщина по поводу выраженного синдрома боли в эпигастральной области. После тщательного обследования мы нашли у нее только «поверхностный гастродуоденит». Однако назначенное комплексное современное лечение практически не дало эффекта: боль продолжала ее беспокоить, хотя контрольное фиброгастроскопическое исследование свидетельствовало о купировании воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне. Я неоднократно беседовал с ней и обратил внимание на крайне выраженную недостаточность «эмоционального отклика» в ответ на любые темы разговора. Даже после моих фраз, произнесенных с разными интонациями, я не видел адекватной эмоциональной реакции. Разговор о детях, о болезни, о муже, о работе, об обстановке в отделении и палате не вызывал в ней ожидаемой реакции. Она отвечала на мои вопросы монотонным голосом, у нее отсутствовала общеизвестная «игра кожных вазомоторов» при разговоре о важнейших для нее и ее родственников темах. В связи с этим мы попросили осмотреть эту больную психиатра. Он и установил окончательно, что у нее имеется шизофрения с выраженными висцеральными сенестоалгиями. Мы, терапевты, заглянули в учебник психиатрии и убедились, что недостаточность эмоционального резонанса является одним из ведущих синдромов шизофрении!

Так что врачу-терапевту все время надо следить за «эхом общения», оценивать его качество и интенсивность. В ряде клинических ситуаций это дает дополнительные сведения для того, чтобы установить правильный диагноз, назначить соответствующее современное лечение.

Есть среди руководителей обходов врачи, способные «резать правду-матку» больным, так как считают, что «лечит сознание опасности». Страшные это врачи, по-моему...

Тяжелые заболевания, особенно злокачественные опухоли, всегда выдвигают перед врачом ряд важнейших проблем деонтологического порядка. При этом взаимоотношения врача и больного выходят за рамки медицины, клиники. Эти отношения приобретают статус социальных и волнуют не только медицинских работников, но и общество в целом. В талантливой повести Е. Ставинского «Час пик» показана ситуация, в которой герой, узнав о своей роковой болезни, совершает серию поступков, которые он никогда бы не совершил в другое время. Он фактически выпадает из социальной экологической ниши, «выпадает из гнезда» жизни. Писатель в художественной форме обсуждает вопрос о том, приносит ли свобода воли пользу больному при злокачественном заболевании... Ведь воля имеет огромное значение в борьбе с заболеваниями. И здесь возникает, например, такой вопрос: «Правильно ли поступают хирурги, выключая сознание больного и превращая наркозом его организм в безжизненное, безвольное тело, не участвующее в борьбе?»

Аналогичный вопрос можно задать и нам, терапевтам: сообщать ли больному диагноз злокачествен-

ного, например, заболевания или нет, а если сообщать, то в какой форме, дабы причинить минимальную психическую травму и по возможности мобилизовать душевные ресурсы пациента на борьбу с болезнью.

Так называемое просвещение больного в настоящий момент стало психологически и юридически сложной проблемой. Пятьдесят лет тому назад правилом врача и официальным требованием было никогда не сообщать больному диагноз, например, лейкоза, а сегодня многие врачи не следуют этому правилу и сообщают диагноз полностью. Такие действия медицинских работников могут вызывать у многих больных душевное ожесточение. Больному следует сообщать только то, что он сможет понять и перенести; врач должен понимать, что и в какое время больной хочет и должен услышать, а что — нет.

Конечно, шаблонного ответа на этот вопрос не существует. В каждом конкретном случае врач должен поступать, исходя не из формальных предпосылок, а с учетом многих факторов — характера болезни, ее стадии, психологических особенностей больного и т. д. В общем, надо действовать только в интересах больного человека и его родственников.

Если врач считает, что диагноз рака, лейкоза необходимо скрыть от больного (хотя нередко больные думают, что сумеют справиться с любой, даже тяжелой правдой), то и в этом случае все же не стоит переоценивать силу характера пациента. Следует быть предельно осторожным с объявлением полного диагноза больному и некоторым его родственникам, ибо могут возникнуть ситуации, с которыми, несомненно, встречались многие врачи, проработавшие в своей специальности не один десяток лет.

Несколько лет тому назад в нашей клинике находился больной, у которого был диагностирован рак желудка с метастазами в отдаленные лимфатические узлы. Мы собрались его выписывать из клиники (после соответствующих консультаций с хирургами-онкологами) и направить под наблюдение участкового врача и онколога. Как-то больной пришел ко мне в кабинет и сказал:

— Мне хочется знать всю правду о моей болезни. Судя по тем ощущениям и по тому, что мне удалось прочесть в книгах, у меня рак желудка. Однако никто в клинике мне этого прямо не сказал. Мои друзья советуют мне ехать в Москву или Санкт-Петербург для проведения полихимиотерапии. Но если это не поможет, зачем я буду тратить свои последние силы на эту поездку, лучше я буду усиленно питаться, окончательно брошу работать... буду дома, спокойно займусь чтением «для души»... похожу по театрам и... буду доживать то время, которое мне осталось жить, среди своих близких и родных людей... Неужели Вы, Валерий Алексеевич, будете меня утешать, как вы поступаете с другими больными, которые не имеют должного самообладания, воли, терпения?... Скажите просто, ехать мне или не ехать в столицу?

Эти рассуждения умного, грамотного и интеллигентного человека (конструктор космической техни-

ки, лауреат многих премий) казались столь логичными, что произвели на меня соответствующее впечатление. Он подкупил меня таким простым, таким бесхитростным и по-человечески дружеским обращением. Я подумал, что он прав, ему не стоит ехать куда бы то ни было, переносить неудобства поездки, тратить деньги и силы... И я ответил ему:

— Вы знаете, я бы на вашем месте поступил так, как вы говорите сами... Будьте дома, наблюдайтесь участковым врачом, читайте, отдыхайте, следите за учебой внуков.

Через несколько месяцев больной умер. Как потом говорили родственники, больной сразу после выписки из клиники стал упрекать меня: «Зачем Валерий Алексеевич сказал, что у меня рак. Хотя я и настаивал на том, чтобы он мне сказал правду, которую я сам знал, но мне нужно было получить от него отрицательный ответ. Теперь я не расстанусь с мыслью о своем раке, и это окончательно лишило меня всякого спокойствия». И больной пал духом, ничем не интересовался, не читал, не выходил из дома, целыми днями лежал в постели и ждал смерти. Это наблюдение многому меня научило, как и описания судеб больных другими клиницистами... когда больные после того, как врач называл им полный диагноз, просто кончали жизнь самоубийством...

Я выступаю всегда категорически против того, чтобы на клинических обходах использовать «святую ложь», «ложь во спасение». Зачем лгать больному, когда есть много других вариантов успокоить его, вселить в него веру в благоприятный исход заболевания, в частности, найти клинические или лабораторные признаки «положительного» течения болезни.

У нас существует расхожее мнение, что врачи болеют тяжелее, что заболевания у них протекают по-особому, атипично, что результаты лечения больных врачей часто бывают удручающими. Последнее особенно удивительно, потому что к заболевшему коллеге врачи проявляют особое участие и стараются сделать все «на высшем уровне». Это старание некоторые считают даже привилегией для медицинских работников! А во-вторых, врачу легче соблюдать все лечебные предписания, ибо он понимает их смысл и важность. Почему же результаты лечения бывают плохими? Нельзя же думать, что в биологическом смысле все врачи имеют колоссальных размеров дефекты или изъяны в иммунной системе, в количестве лейкоцитов и пр. Правда, я не исключаю, что вследствие «молекулярных» контактов с лекарствами в течение десятков лет у врача может измениться, например, иммунологический статус, доказательством чему служит развитие повышенной чувствительности к антибиотикам, сульфаниламидам, витаминным препаратам у медицинских сестер и врачей.

А вообще-то различия между больным врачом и «простым» больным не биологические, а психологические. И в чем же это проявляется? Во-первых, в том, что у врача вследствие его знаний в области медицины естественная тревога за свое состояние может быть значительно интенсивнее, чем у «просто-

го» больного. Ведь об опасностях и «подводных камнях» диагностики, лечения медикаментами и хирургических операций он знает так много! И не только хороших, положительных фактов, но и отрицательных. При неясном общем недомогании и слабости врач всегда думает не только о банальной усталости, перегрузке работой, но чаще (и в первую очередь!) о злокачественных заболеваниях, хронических неизлечимых аутоиммунных процессах!.. В предвидении даже несложной операции врач вспоминает обязательно о тех случаях, когда подобные вмешательства приводили к смерти или тяжелым калечащим осложнениям.

Во-вторых, невысказанные страхи и опасения могут усугубить течение многих заболеваний. И лечащему врачу надо видеть это, почаще подходить к больному медику, чтобы приободрить его. В-третьих, заболевший врач всегда стремится помочь своему коллеге быстрее поставить диагноз и начать лечение. И начинает историю своей болезни излагать с диагноза: «Вы знаете, я уже 4 года страдаю стабильной стенокардией II функционального класса. А вот вчера после просмотра хоккейного матча по телевизору...».

В-четвертых, психологически заболевшие врачи всегда неохотно и нерегулярно лечатся. Ведь они знают, что многие лекарства работают по типу плацебо-эффекта. И, конечно, этот эффект по отношению к себе они напрочь отмечают.

Лечащие врачи в ряде случаев тоже ведут себя и работают в психотерапевтическом плане не лучшим образом! И поддаются очарованию заболевшего врача. А если этот врач еще и профессор, еще и твой учитель?

Я вспоминаю свои беседы с больными — преподавателями медицинского института, профессорами. Что говорить, трудно с ними работать! Трудно с ними говорить и действовать, как со всеми остальными пациентами...

Что еще характерно для заболевшего врача в психологическом плане? Частенько такой пациент напрочь забывает не только действие препаратов, но и время их приема, хотя сам в своей жизни неоднократно назначал их.

В качестве примера беру прочитанное в литературе. Как-то один из выдающихся московских терапевтов заболел. Он вызвал к себе врача, которого хорошо знал и уважал. После осмотра последний сказал больному:

— Ну, что же, М.С., у вас банальный энтероколит. Надо принимать фталазол по 2 таблетки 4 раза в день.

— В.А., а когда их принимать — до еды или после?

Представляете, это говорит профессор-терапевт, заслуженно славившийся искусством врачевания. Вот как ломает-изменяет психику врача свалившаяся на него болезнь!

Теперь остановлюсь на ситуации, которая также характерна для заболевшего врача и его коллеги. Согласитесь, что у каждого врача есть друзья. И эти друзья, если они настоящие, обрушивают на боль-

ного и его лечащего врача массу доброжелательных советов и предложений.

Слушай, в Канаде это лечат таким образом...

Знаете, в Израиле есть такой прекрасный препарат...

Я был недавно в Большой Черниговке, там есть...

А нельзя ли сделать, например, то-то и то-то?..

Я только могу сказать, что коллективное лечение — плохая услуга. Вспомним, что во время самой сложной операции, в которой участвует сразу много хирургов, кто-то является ведущим, главным. И все обязаны ему подчиняться. Он организует, обеспечивает выполнение операции в целом и несет ответственность за благополучие и судьбу больного. Так, наверное, надо действовать и терапевту. Надо следовать своему представлению о тактике обследования и лечения больного врача. И вежливо, но твердо и решительно надо пресекать все попытки «улучшить» лечение, если ты убежден (вместе с заведующим отделением) в правильности собственного плана.

Поделюсь с вами и некоторыми частными приемами работы с заболевшим врачом.

Уже при первой встрече необходимо помнить, что на профессиональном языке и жаргоне с заболевшим медиком нельзя говорить, так как и врач может неправильно оценить ощущения (боль, хромоту, одышку и т. д.). Поэтому расспрашивать врача надо с особой тщательностью, надо сделать так, чтобы больной (как простой больной без медицинского образования) рассказал о реальной и детальной картине болезни.

Рекомендации по обследованию и лечению врачам надо давать подробно, четко, порой — даже в письменной форме. Не бойтесь оскорбить своего подопечного таким «недоверием» к его знаниям. Заболевший врач часто теряется перед современным изобилием препаратов и методов лечения. И как любому другому больному человеку, ему хочется переложить бремя решения на кого-нибудь другого. Чем увереннее и четче, детальнее будут даваться рекомендации, тем легче будет становиться на душе у больного, тем с большей охотой он будет следовать им. Не будет того хаотичного, нерегулярного лечения, которое является одной из причин утверждения, будто врачей лечить труднее, будто врачи болеют тяжелее.

С учетом психологических особенностей заболевшего врача можно утверждать, что эти больные нуждаются в особо квалифицированной психологической поддержке, психотерапии. Это во-первых. А во-вторых, с заболевшими врачами надо работать так же, как со всеми другими обычными больными. Поразительно, но больных врачей можно даже без особых усилий и обмануть! Надо только в таких случаях апеллировать к его знаниям и опыту в духе рациональной психотерапии по Дюбуа. Разговор «на равных» в стиле коллегиального обсуждения производит на такого пациента особо убедительное впечатление: он видит, что от него ничего не скрывают.

В связи со сказанным привожу наблюдение, которому я был свидетелем. В нашей клинике в течение

22 лет работала больничным ординатор Мария Никитична С. На фоне практического здоровья у нее постепенно увеличивался живот. При обследовании в брюшной полости была обнаружена свободная жидкость. Ее неоднократно эвакуировали с помощью троакара. В жидкости находили «атипичные клетки». Несмотря на очевидно опухолевую природу асцита, эта опытная врач соглашалась с утверждением лечащего врача о наличии у нее рецидивирующего асцита вследствие туберкулезного мезаденита.

Следующий пример из совсем недалекого прошлого. Ко мне в кабинет пришел мой однокашник Александр Р. В течение 30 лет он работал судовым врачом, объездил (чуть не сказал «обплывал») весь мир. Он жаловался на общую слабость, незначительную желтушность кожи и видимых слизистых оболочек, легкий кожный зуд, увеличение живота в объеме, тяжесть в правом подреберье. Он рассказал мне, что недавно приехал из Одессы, где обследовался в госпитале. И через некоторое время он должен вновь отправиться в плавание и посетить Нью-Йорк. Весь внешний вид его, потухший взгляд, землистый оттенок кожи уже говорили мне, что до Нью-Йорка Александру так же далеко теперь, как до Солнца. При осмотре его я нашел свободную жидкость в брюшной полости, значительно увеличенную печень. Поверхность ее была бугристой, каменистой консистенции, особенно в области узлов, которые отчетливо прощупывались. Для меня было совершенно ясно, что в данном случае имеется опухолевое поражение печени. Больной не производил впечатление злоупотребляющего алкоголем человека, поэтому я подумал о метастатическом поражении этого органа. Надо только найти первичный очаг. Я не решился оставить его в нашей госпитальной терапевтической клинике (свой человек! врач! однокашник!) и направил в гепатологический центр, развернутый в соседнем здании в клинике инфекционных болезней. В течение трех недель он находился в этом отделении, через 8 дней после выписки умер. По словам жены (врача-терапевта, увлеченной системой Бутейко и учением Порфирия Иванова), Александр Р. начал испытывать затруднения при мочеиспускании. Жена призвала на помощь свою знакомую, бывшую преподавательницу вуза, увлекающуюся методами китайской медицины. Та «призгла ему мочевой меридиан». Моча стала выделяться. Целительница сказала, что будет и дальше лечить его белой глиной, и он будет вновь здоров... Александр, по словам жены, в это очень поверил и с удовольствием принимал порошки. Больной был также озабочен с содержанием статьи в «Русском медицинском журнале». В ней говорилось о гепатитах и циррозах печени и утверждалось, что «если человек остается жить, то функция печени восстанавливается». Больной в это очень поверил. Однако на восьмой день после выписки из гепатологического центра у него началось желудочное кровотечение. Он позвал дочь Свету и сказал: «Живите с Богом», хотя до этого всю жизнь не верил в Бога...

Вот такая грустная история случилась с врачом Александром Р. Самое главное, что при моем личном осмотре я даже ни минуты не сомневался в том, что больной не допускал мысли, будто у него рак, да еще неоперабельный.

В связи со сказанным перехожу к следующей характеристике заболевшего врача. Поразительно, но врачи, именно врачи, в значительном числе случаев недооценивают появление начальных признаков (симптомов) различных заболеваний у них самих. Кстати, я вспоминаю, что в чьих-то опубликованных статьях отмечается тот характерный факт, что А. П. Чехов не любил лечиться. Это с одной стороны. А с другой — именно он, поверив, поддавшись оптимистической логике наблюдавших его врачей, отправился из благодатного для больных туберкулезом климата Ялты в разрекламированный германский курорт...

При изучении латинского языка на I курсе университета все, несомненно, учили такую фразу: «*Medice cura te ipsum*» (Врач, исцели себя сам). Полезный совет, ничего не скажешь! Однако надо усилить это выражение, коль мы знаем, что лечить уже развившуюся болезнь значительно труднее и дороже... Привожу специальную статью под названием «Врач, береги себя», опубликованную в одном солидном медицинском журнале. Авторы наблюдали «истории болезни» большого количества врачей и привели факты, которые потрясут своей сущностью. Вы только вслушайтесь в них (я цитирую далее содержание статьи): «Наблюдения показывают, что врачи гораздо больше заботятся о здоровье своих больных, чем о своем собственном... Больные врачи являются впервые на прием к своему коллеге при раке легкого только через 7 мес после появления первых симптомов, при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта — через 9 мес, а при раке предстательной железы — даже через 14 мес после появления первых признаков болезни. Поэтому и неудивительно, что многие из них могут подвергнуться лишь паллиативной операции...».

Самое поразительное качество врачей состоит в том, что многие из них чувствуют себя очень неловко, когда надо обратиться к коллеге по поводу болезни. И они (больные врачи) также неловко чувствуют себя, когда получают больничный лист! Придите в любую поликлинику в период эпидемии простудных заболеваний, и вы увидите, как совершенно больной врач работает и выдает освобождение от труда людям, которые чувствуют себя значительно лучше его самого. А врач ходит по квартирам, лечит больных гриппом и другими заболеваниями. Ангину врачи, как правило, переносят на ногах.

И последнее о больных врачах. Многие из них не теряют голову от страха при обнаружении у них тяжелых заболеваний. Они показывают пример мужественного поведения перед лицом тяжелого заболевания и даже смерти.

Напомню вам истории великих врачей и мужественных людей.

3. Фрейд перенес более тридцати хирургических вмешательств на лице по поводу опухоли. И когда он понял, что все бесполезно, что его ожидает мучительная смерть, вызвал своего лечащего врача. З. Фрейд попросил ввести ему смертельную дозу морфина.

Академик И. П. Павлов, умирая, анализировал происходящие в его теле процессы, диктовал секретарю данные о своих ощущениях. А на телефонные звонки приказал отвечать таким образом: «Павлову никогда, он занят умиранием».

Отечественный хирург В. А. Оппель, узнав, что у него опухоль глазницы с разрушением глазного яблока, не пал духом. Он потребовал срочной операции, усердно тренировался работать под контролем одного глаза. И через некоторое время вернулся не только к активной жизни, но и к работе в клинике, успешно оперировал, занимался наукой, педагогикой.

Врач и писатель Ф. Рабле за несколько минут до смерти сказал: «Я отправляюсь искать великое... Закройте занавес, комедия сыграна».

Мне хочется сказать и о том, что в повседневной жизни вы обязательно встретите людей, которые вас ободрят, поддержат. В первую очередь это наши учителя, наши родители.

Самое интересное, что ободрить нас могут и самые тяжелые больные. Вот характерный пример. Ночью у больного, оперированного по поводу некротического панкреатита, возникло профузное кровотечение. У хирурга, прибежавшего к больному, при виде хлещущей крови задрожали руки, лоб покрылся испариной... Больной со слабой улыбкой посмотрел на хирурга и сказал: «Сынок, ты не волнуйся. Если мне суждено умереть, то я спокойно умру, я к этому готов. Но если ты будешь хорошо делать свое дело, может быть, ты меня и спасешь.» Хирург успокоился и сделал все, чтобы кровотечение остановилось...

Для врача и обслуживающего персонала тяжелобольной — это всегда большая нагрузка не только в смысле затраты времени, но и длительного общения с человеком, у которого возникла угроза жизни и который полностью зависит от них, от их способностей и участия. Ответственность за жизнь и смерть человека часто ведет к особым обязательствам врача и медицинского персонала. У них могут наблюдаться следующие типичные реакции:

— больные воспринимаются как излишне требовательные, создающие неудобства, поведение больных с их жалобами, назойливостью и даже агрессивностью вызывает только неприязнь, на что врач реагирует укоризной и негативными аффектами;

— реакция на требовательность и поведение больных может проявляться у медицинского персонала эмоциональным безразличием, врачи могут с достаточным основанием ссылаться на нехватку времени, предпочитая заниматься «более важными делами», чем посещение тяжелобольных, в результате происходит обеднение информационных контактов, которые так важны для больного и его поддержки.

Но опасна и другая позиция: врачи и медицинские сестры, склонные к самопожертвованию, не мыслят

себе личной жизни вне своих профессиональных обязанностей, склонны к «реакциям застревания», когда они полностью идентифицируются со своими обязанностями, что не может продолжаться долго. Дело доходит до отчаяния, а при неоднократных тяжелых случаях с летальным исходом наступают «реакция истощения», «синдром эмоционального выгорания», следствием которых могут стать различные заболевания.

Самое трудное время в жизни врача возникает тогда, когда в его отделение поступает коллега, с которым он проработал несколько десятков лет и который к тому же страдает тяжелой, практически неизлечимой болезнью. Так, у нас в клинике умерла Вера Петровна Щ. В далеком 1947 г. она окончила Куйбышевский государственный медицинский институт и с тех пор трудилась в клинической лаборатории. Великолепный врач-лаборант, она всех нас научила анализировать мазки периферической крови, костного мозга, пунктаты лимфатических узлов и т. д. В течение полугода она находилась в клинике по поводу злокачественного новообразования и тяжелого поражения крупных артериальных стволов. Многие сотрудники видели весь ход этого мучительного ужасного умирания замечательного человека и врача, днем и ночью пытаюсь оказывать ей необходимую медицинскую помощь, купируя приступы удушья. Собираясь войти в эту палату, я всегда продумывал заранее, о чем говорить, что говорить и как говорить с Верой Петровной.

Я видел сам все известные из медицинской психологической литературы фазы психоэмоционального состояния неизлечимо больного человека. И в самые последние дни, когда стало совсем тяжело, я входил в палату, молча садился на стул, брал ее руку в свою... и сидел, наблюдая, когда она откроет глаза и заговорит сама. Удивительно сильная женщина, она практически никогда не начинала разговор о своей болезни, о мучавшей ее одышке и боли в левой половине грудной клетки. Почти всегда она начинала разговор с вопроса: «Как там у тебя дома?» или «Что нового в клинике?».

Нередко начало разговора касалось дней ее далекой юности и студенческих лет, животных, повадки которых она знала до тонкостей... Во время одной из бесед с ней я был «уличен» этой тяжело больной женщиной в незнании вопросов генетики. Дело происходило так. Я зашел в палату, где она находилась, «не по плану», так как на утренней конференции дежурный врач доложил, что самочувствие ее несколько ухудшилось. Я сел у ее кровати на стул, взял ее руку... Вера Петровна открыла глаза:

— Здравствуй, профессор...

— Здравствуйте, Вера Петровна. Дежурный врач сказал, что Вы вечером чувствовали себя не очень хорошо.

— Да, но сейчас мне значительно лучше.

— Давайте я осмотрю, послушаю вас...

Далее следуют обыкновенный осмотр, пальпация, аускультация. А потом разговор начался о политике, о выборах губернаторов, о домашних делах.

— Вера Петровна, а мы приобрели красивого кота! Он просто необыкновенно красив, трехцветный кот!

Она долго на меня смотрит, а потом говорит:

— Дурак ты, хоть и профессор. Запомни, трехцветных котов в природе не бывает. Трехцветными могут быть только кошки! Вот что значит не учить по-настоящему генетику. Вы в годы учебы в институте генетику-то не изучали, а только критиковали вейсманизм, менделизм, морганизм. Вот до сих пор и не знаете генетику! И не будете знать ее до конца дней своих!..

Спасибо таким мужественным больным! Они нас, врачей, учат непосредственно, как надо делать обход самых тяжелых и бесперспективных больных. Надо просто подождать, побыть около них, и они дадут сами тему для разговора, да еще кое-чему научат!..

Кстати, такое мужество больных перед лицом смерти и перед тяжелыми болезнями и ранами описывается врачами всех времен. Вот, к примеру, классический отрывок из «Писем из Болгарии 1877 года» С. П. Боткина: «Тяжелая война. Надо воочию видеть здешние условия, чтобы снять с почтением шляпу перед солдатами и перед этим юным народом, привыкшим к известным удобствам жизни (13 августа)...

Не могу передать, до какой степени мне симпатичны наши раненые: сколько твердости, покорности, сколько кроткости, терпения видно в этих героях, и как тепло и дружно относятся они друг к другу; как утешаются в своем несчастье тем, что вытеснили или прогнали врага! (19 июля)».

Говорят, что в «фазе депрессии» неизлечимые, умирающие больные не хотят никого видеть, не хотят ни с кем разговаривать. Бред! У нас в клинике в 70-е годы в терминальной стадии хронического лимфолейкоза находился полковник КГБ. Когда он осознал, что ничто и никто ему уже не поможет, он замкнулся, лежал, почти всегда отвернувшись лицом к стене. Как раз тогда руководитель кафедры профессор В. А. Германов стал допускать меня к работе в качестве заведующего отделением. Перед началом очередного обхода лечащий врач предупредила меня о состоянии этого больного. И вот я подхожу к кровати этого 60-летнего больного. Гигантского роста мужчина лежит на правом боку, повернувшись лицом к стене, и спит. Я внимательно смотрю на левую сторону лица... и вдруг замечаю, как дрогнуло веко левого глаза. А ведь не спит больной!!! Я сажусь на стул у кровати и кладу руку на его плечо. Александр Владимирович открывает глаза, поворачивается на спину. Я начинаю считать пульс и чувствую (специально смотрю в этот момент на стрелки своих часов), как он изучающе рассматривает меня. Сделав выдержку в полминуты, поднимаю глаза и встречаюсь с его взглядом, его глазами. И в них я увидел бездну тоски, одиночества... и безмолвный вопрос: «Что скажете, доктор?» Собрав все свои силы, стараюсь не отвести взгляда от его все понимающих глаз! Продолжаю молчать и вдруг слышу: «Спасибо, доктор. А я ведь вас ждал. Я слышал, что вы есть такой. И вот убедился, что не пройдет мимо, не осмотрев больного...». А далее в течение получаса я (отпустив ле-

чащего врача и студентов) слушал рассказ этого мужественного человека... Говорил он негромко. А я радовался тогда и радуюсь сейчас, когда пишу эти строчки, что мне удалось вернуть его в те минуты жизни к дорогим для него воспоминаниям, на некоторое время уменьшить тьму одиночества, от которой так страдают неизлечимо больные люди.

Мое глубокое убеждение, что врачебный долг предполагает и высокую культуру языка. Ведь доктор — это аналитический ум, доброе и честное сердце, отточенные движения и... совершенное владение речью вплоть до языковых тонкостей. Как бы ни были замечательны достижения современной медицинской науки и практического здравоохранения, опирающиеся на современную высокую технику, они не в силах умалить значение личности врача. Соприкоснуться с душевным миром пациента дано лишь человеку. Для того, чтобы лечить больного, а не болезнь, у врача есть единственный способ — общение. Главным же средством общения был и остается язык. К культуре речи мудрые люди относят даже умение «поставить нужным образом голос». Благотворная сила слова врача бесспорна, но владеть им врач должен искусно. И еще ради того, чтобы не нанести своим словом и речью вреда больному. И здесь речь идет не о грубых, бестактных выражениях, а об обычном, рядовом, ежедневно используемом языке, в котором часто сквозит небрежность, маловыразительность, бездумность. И тому свидетельство — ятрогения — патологическое состояние больных, возникающее в результате неправильного истолкования слов врача. Вот почему диалог с больным надо вести так, чтобы все сказанное воспринималось легко и однозначно, чтобы все разъяснения и ответы на вопросы были сформулированы правильно и убедительно. Неверно построенная фраза, нечеткость или смысловая незавершенность могут навести больного на мысль о том, что у врача имеется весьма туманное представление о сущности заболевания. Больной может заподозрить и попытку скрыть что-то, потерять сон и покой, терзаясь домыслами о реальной и воображаемой опасности. Только высокая профессиональная и речевая культура могут уберечь больного от подобных явлений. И надо признать, что в среде современных медиков безукоризненное владение языком — редкость, а вот шаблонная, безликая, зачастую просто безграмотная речь встречается не так уж редко. Чтобы убедиться в этом, достаточно прислушаться внимательно к речи коллег и к... себе. И вспомнить, на каком «литературном языке» проходят наши собрания, совещания, заглянуть в истории болезни, в различные бумаги, выходящие из-под пера врачей... При желании можно набрать перлы на целый том, достойный «жалобной книги» незабвенного А. П. Чехова. Кстати, пример этого врача и непревзойденного мастера слова наводит на мысль, что пути медицины и литературы часто пересекаются, сплетаются и сливаются не случайно. Вспомним Рабле и Свифта, Вересаева и Булгако-

ва... Вспомним, каким четким и образным языком написаны «Мысли и сердце» и другие книги Н. М. Амосова. Трудно не прийти к выводу, что медицина причастна к глубокому и острому чувству слова, когда слышишь имя врача и лингвиста В. И. Даля или доктора Л. Заменгофа. Гуманистические основы врачевания накрепко связывают медицину с культурой, в том числе и языковой. Именно это имел в виду академик РАМН СССР А. Ф. Билибин, когда писал: «Решающим и определяющим качеством клинической работы является не методика исследования, а культура собственной личности врача». И в пренебрежении речью видится его общее бескультурье. Но это тема особого серьезного разговора... Не может называться врачом тот, кто не владеет инструментом разговора — языком, не может пользоваться различными интонациями голоса.

Интонация — сестра паузы. Она озаряет слово, создает ясность в общении, жизненно необходимом для контакта с больным человеком. Чтобы речь была ясной, К. С. Станиславский советовал «говорить губами, в глаза, а не в ухо собеседнику». И далее: «Да сгинут навсегда пустой глаз, неподвижные лица, глухие голоса, речь без интонаций, корявые тела с заостренными хребтом и шеей, с деревянными руками, кистями, пальцами, ногами, в которых не переливается движение, ужасная походка и манеры!».

Пренебрежение темпо-ритмом речи, соизмеримым с состоянием человека, его возрастом, сводит на нет распрос, его гносеологические и регулятивные функции.

Нам, врачам, надо всегда помнить совет А. С. Пушкина, который не любил видеть в нашем языке следы западноевропейского жеманства и французской утонченности. Он боролся всегда за простоту и чистоту русского языка.

Я бы добавил, что во время клинического обхода надо быть самим собой, врачом во всеоружии опыта и умения. «Что может быть проще?» — говорит один из героев А. Грина. И тут же добавляет: «И грандиознее...».

Таковы некоторые общие мысли в отношении общения в палате с больными в ходе клинического обхода — этом предметном уроке врачевания. А теперь перейду к более конкретным ситуациям палатного этапа обхода.

Что бы мне в первую очередь хотелось узнать у лечащего врача той или иной палаты? Я хотел бы в первую очередь знать моральное состояние всех больных этой палаты в целом. Для чего это нужно? Известно, что А. Швейцер называл сообщество больных «братством боли». Может быть, в его больнице, затерянной в джунглях Габона, при таком враче, каким являлся он сам, и аборигенном контингенте пациентов, состоявшем из непосредственных, естественных во всем обитателей этих самых джунглей, так оно и было. А вот в наших больницах, в наших палатах, куда нередко попадают люди с изломанными судьбами, с различными, порой противоположными взглядами, дело часто обстоит значительно слож-

нее. И ни о каком «братстве» говорить порой просто не приходится...

Поздравления больных с праздником, с днем рождения, со знаменательными событиями в стране, в городе, в области, в их семье оказывает самое благоприятное действие на эффективность клинического обхода, всю его атмосферу в целом.

В процессе работы профессора (доцента, ассистента) в палате не следует допускать «затянутых пауз» в разговорах между участниками обхода, между врачами и больными. При этом информация о характере болезни, результатах обследования, прогнозе заболеваний для больных, врача и студентов должна идти практически постоянно.

Форму подачи таких разъяснений и объем информации для больных и врачей полностью, как уже указывалось ранее, определяет руководитель обхода. Многие из такой информации должно переноситься на послепалатный этап обхода. С психотерапевтической точки зрения всегда полезно сказать больному что-то ободряющее, успокаивающее, найдя в его состоянии, в показаниях лабораторно-инструментальных исследований симптомы улучшения. Положительная достоверная информация больных должна идти от врачей к больному во время обхода не тонким ручейком, а полноводной рекой. Это как раз и будет «полная правда». Ее не скрыть все равно...

Поиск лечебных слов — дело архисложное, но очень необходимое.

Я выбрала такое ремесло,

Что мучаюсь бессильем непрестанно,

Ищу слова, что убивают зло,

Ищу слова, врачующие раны. (Ирина Жиленко)

Отмечу еще раз, что одним из общих недостатков палатной части обхода является чрезмерно развернутое и подробное обсуждение хода диагностики, формулировки диагноза, тактики лечения больных, а также поспешность, ограниченность беседы, непосредственного обследования пациентов, в первую очередь, руководителем обхода. Ведь больные не знают, что история болезни, основные симптомы болезни и ход ее течения руководитель обхода уже знает из доклада врача. Поэтому при работе с больными в палате руководителю обхода надо соблюдать все основные правила обследования их по системам. Это надо делать и потому, чтобы предупредить часто встречающуюся реакцию больных на обход: «Да, что там, он до меня даже не дотронулся и не выслушал моих жалоб».

Во время обхода руководитель каким-то образом должен дать понять больным, что они лечатся у достаточно опытного врача и последний делает все правильно в отношении каждого из находящихся здесь пациентов. После осмотра больного, проверки истории болезни, листка назначений я всегда замечаю вслух: «Вы, Лидия Петровна, правы, у Василия Ивановича имеется... Вы ему назначили то, что нужно. Это видно по благоприятной положительной динамике клинических и лабораторных показателей. Сейчас, я думаю, дозу... можно и снизить до...».

Если же надо коренным образом изменить формулировку клинического диагноза и лечение больного, то следует говорить: «Василий Иванович, вот вы задали сложную задачку лечащему врачу. Но теперь все страхи и сомнения позади. Любовь Александровна сделала все, чтобы решить эту задачу. Мы сейчас в ординаторской «сядем рядком», обсудим все, согласуем диагноз, лечение, и она вам все потом расскажет (объяснит)».

Конечно, все тонкости общения главных действующих лиц в ходе клинического обхода описать просто невозможно. Однако все равно к величайшим профессиональным качествам врача следует отнести его умение найти для каждого больного, а точнее для типа психологического состояния пациента, правильную линию поведения и взаимодействия. Общение с недоверчивым и подозрительным требует терпения и осторожности, с капризным эффективен спокойный тон при полном игнорировании его необоснованных требований и просьб. Самодовольных и хвастливых нередко осаживает ирония, но воспользоваться ею, когда мы имеем дело с застенчивым и неуверенным в себе больным человеком, представляется неразумным.

В этой статье уделено очень много внимания вербальному общению врача с больными. А как делается обход в других современных странах? Я разговаривал с одним из своих однокашников, который уже довольно продолжительное время живет и работает хирургом в одной из больниц Израиля. Я был поражен тем, как быстро, не дожидаясь выздоровления, выписывают пациентов из стационаров в этой стране. Приходится признать, что принципы работы израильской больницы значительно отличаются от таковых в России. В Израиле в больницах не лежат. А если и лежат, то минимальное время. При стабилизации или лишь намечавшемся улучшении состояния, когда четко определена «схема лечения», больных жестко выписывают на амбулаторное лечение, на долечивание, которое проводит семейный врач. Здесь принцип един: если есть, что с тобой делать, то делают; если считают, что лечение жестко определено и может быть продолжено в амбулаторных условиях,

тут же выписывают из стационара. Кстати, палатных врачей как таковых в Израиле нет, есть некая группа, ответственная за палаты. Она приходит на обход в составе дежурного врача, заведующего отделением и стажеров.

Интересна реакция израильских врачей на наши упреки в формализации лечебного и диагностического процесса, в излишней увлеченности лабораторными исследованиями. Они единодушно и практически одинаково на это отвечают: «Неважно, с какого входа войти в дом, с центрального (главного) или с черного, как искать-диагностировать и лечить болезнь больного. Важны эффективность, высокое качество лечения. Мы лечим эффективно, ориентируясь, опираясь на динамические изменения анализов, результаты обследования, а не на разговоры с пациентом!». Интересное признание и тактика ведения больных.

Я буду не одинок среди российских врачей, если скажу: «Технически оснащенный врач как раз должен не только уметь, но и любить разговаривать с больными». Да и многие больные присоединятся к этому пожеланию. Вот мнение одной из них: «Знаете ли вы, врачи, какую огромную роль играют подчас в жизни больного ваше поведение, ваше лицо, тон ваших слов... Оставшись наедине со своими отвратительными болячками, своим недомоганием, вспомнишь каждое слово, каждый ваш жест, каждый взгляд. Один небрежный жест, и настроение отравлено надолго. Одно ободряющее слово, и снова хочется верить, что нет ничего страшного».

Именно врачу принадлежит ведущая роль в создании оптимистической настроенности больных, которая так важна для их выздоровления и мобилизации сил на борьбу с болезнями. Вот почему способность умело пользоваться методами психической коррекции в деле лечения всегда составляла одно из замечательных свойств врачей во всей истории клинической медицины.

Адрес для корреспонденции:

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



А. В. ВОРОБЕЙ, А. Ч. ШУЛЕЙКО, Ю. Н. ОРЛОВСКИЙ,
Ю. И. ВИЖИНИС

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования, Республиканский
центр реконструктивной хирургической
гастроэнтерологии и колопроктологии

Цель. Провести анализ результатов хирургического лечения ХП у пациентов с нарушением дуоденальной проходимости, обосновать выбор операций при дуоденальной непроходимости в различных клинических ситуациях.

Материал и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 187 пациентов с хроническим панкреатитом, проведенного в 2010—2013 гг. в клинике кафедры хирургии БелМАПО. Нарушения дуоденальной проходимости отмечены у 20,3% пациентов, выполнено 38 операций различного типа для ее коррекции.

Результаты. Наибольшая эффективность наблюдалась при выполнении Бернского варианта операции Вегер с интрапанкреатическим холедохолизисом или интрапанкреатической холедохопанкреатостомией — выполнен в 74,6% случаев (50 операций). Специфические послеоперационные осложнения встречались в 18,4% случаев.

Заключение. Предложена классификация дуоденальной непроходимости при хроническом панкреатите, новая тактика в хирургической коррекции нарушений дуоденальной проходимости.

Ключевые слова: хронический панкреатит, дуоденальная непроходимость, хирургическое лечение.

Дуоденальная непроходимость является не частым осложнением хронического панкреатита (ХП), ее распространенность составляет от 1 до 5% среди всех пациентов и 12—25% — от оперированных [1, 4—6]. Развитие дуоденальной непроходимости связывают с переходом воспаления на стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК), рубцовыми изменениями окружающих ДПК тканей, сдавлением рубцово-фиброзными тканями поджелудочной железы (ПЖ), кистами головки ПЖ, а также эктопией ткани ПЖ в стенку ДПК с последующим развитием так называемой кистозной дистрофии [2]. Дуоденальная непроходимость в развернутой стадии является поздним осложнением ХП, развивающимся, как правило, на фоне других осложнений данного заболевания [5, 7]. Способ лечения определяется в основном клинической картиной (выраженность болевого синдрома, наличие желтухи и других осложнений ХП) и морфологическими изменениями в ПЖ и окружающих органах. Большинство авторов для коррекции дуоденальной непроходимости отдают предпочтение шунтирующим операциям, в частности, различным модификациям гастроэнтероанастомоза (ГЭА) [6—9]. Достаточно убедительно выглядят аргументы

сторонников выполнения панкреатодуоденальной резекции (ПДР), особенно при сочетании с другими осложнениями ХП [5, 10, 11]. Аргументированными являются позиции специалистов, считающих, что при наличии дуоденальной непроходимости и увеличенной головке ПЖ предпочтительными являются дуоденосохраняющие резекции головки ПЖ с дуоденолизисом [3—5, 12]. Кроме того, существуют разноречивые мнения об использовании других, более редких, методов коррекции дуоденальной непроходимости при ХП, к которым можно отнести различные виды дуоденопластик, в том числе в сочетании с ваготомиями, резекцию желудка, секторальные резекции ДПК, дуоденоэюностомию и др. [1, 13].

Отдельной темой является дуоденальная дистрофия, которая может сочетаться с явлениями ХП в основной железе, требуя отдельных подходов к хирургической коррекции [2]. Таким образом, в настоящее время нет общих подходов к показаниям и выбору метода коррекции дуоденальной непроходимости при ХП, не определена тактика при локализации рубцово-инфильтративного процесса в разных отделах ДПК, при различных стадиях непроходимости.

Материал и методы

С 2010 г. по 2013 г. в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии прооперировано 187 пациентов с ХП. Варианты операций представлены в табл. 1, в том числе выполнено 130 резекционно-дренирующих операций: операция Frey — у 11, операция Izbicki — у 2, Бернская модификация операции Вегер — у 117,

Таблица 1
Типы операций, выполненных у пациентов
с ХП в 2010—2013 гг.

Тип операции	Количество операций
Резекционные:	
ПДР	7
дистальная резекция	10
центральная резекция	2
Дренирующие:	
Partington—Rochelle	16
Partington—Rochelle+цистозантеростомия	12
Резекционно-дренирующие:	
операция Frey	11
операция Izbicki	2
Бернский вариант операции Вегер:	
— продольная панкреато- вирсунгоэюностомия в теле ПЖ	41
— лазерная цилиндрическая вирсунгэктомия в теле ПЖ	16
— иссечение тела ПЖ по Izbicki	8
— внутренняя холангиопанкреато- стомия (ХПС)	41
— дренирование ПЕА через пузырный проток	28
Шунтирующие:	
билиарная декомпрессия	7
операции при дуоденальной непроходимости	3

в том числе в сочетании с продольной панкреатовирсунгоэюностомией — 41, V-образным иссечением тела ПЖ по Izbicki — 8, лазерной цилиндрической вирсунгэктомией — 16. Из них 83 (70,9%) были повторными, 27 (25%) пациентов оперированы 2 раза и более. В структуре предыдущих операций 36,4% выполнено по поводу острого панкреатита, 22,7% составило дренирование панкреатических кист, 18,2% — панкреатоеюноанастомоз (ПЕА) на петле по Ру, 22,7% — шунтирующие операции на желчных путях и желудке.

Интересным представляется анализ предшествующих операций по поводу дуоденальной непроходимости (n=8). У 3 пациентов выполнены резекции желудка, причем в 2 случаях по Бильрот-II с восстановлением пассажа по желудочно-кишечному тракту, у 1 пациента ошибочно выполнена резекция по Бильрот-I с последующим развитием несостоятельности ГЭА, связанным с неустранимой дуоденальной непроходимостью, у 5 оперированных сформированы обходные ГЭА, в основном с петлей по Брауну.

Все 187 пациентов имели панкреатическую гипертензию: 35,8% — билиарную, 31,1% — портальную, у 38 (20,3%) наблюдались явления дуоденальной непроходимости. У 84,6% пациентов выявлены конкременты в протоковой системе ПЖ.

Диагностика нарушений дуоденальной проходимости (НДП). Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивают точную диагностику с визуализацией паренхимы ПЖ, кальцификации ее протоковых изменений, признаков дуоденальной дистрофии. Существенную роль играет традиционная рентгеноскопия желудка, определяющая уровень и степень дуоденальной непроходимости. При проведении ФГДС определяется разнообразная картина: от отека медиальной стенки ДПК до ее полной непроходимости для эндоскопа.

Основным видом оперативного вмешательства были дуоденумсохраняющие резекции головки ПЖ (n=25) в сочетании с дуоденолизисом. Наиболее важным этапом в данной клинической ситуации является полная мобилизация ДПК по Кохеру с выделением из окружающего рубцово-воспалительного процесса — дуоденолизис. После этого вскрывали в области перешейка вирсунгов проток, при наличии центральной протоковой гипертензии (стриктуры, стенозы, конкременты вирсунгова протока) проводили продольную вирсунготомию. При периферической протоковой гипертензии (конкременты и/или стриктуры протоков 2—3-го порядка тела и хвоста ПЖ, узкий вирсунгов проток) проводили V-образное иссечение ее тела по типу операции Izbicki (n=8) при повторных операциях или лазерное иссечение главного панкреатического протока в теле железы вместе с ее тканью вокруг протока — «цилиндрическая вирсунгэктомия» (n=16) при первичных операциях. Далее единым блоком осуществляли субтотальную резекцию головки железы в объеме Бернского варианта операции Veger двумя методами: традиционно

с использованием моно- и биполярной коагуляции с дополнительным лигированием ветвей панкреатодуоденальных артерий (n=95) и с применением лазера МУЛ-хирург (n=35) производства Республики Беларусь (длина волны 1,32 мкм, мощность 36—45 Вт). ПЕА вдоль всего среза тела и головки ПЖ формировали однорядным непрерывным швом мононитью 3/0. ПДР выполняли по классическим методикам Whipple и Traverso—Longmire (табл. 2).

Таблица 2

Корректирующие операции дуоденальной непроходимости

Тип операции	Количество операций	
	абс.	%
ПДР	5	13,2
ПДР+правосторонняя гемиколэктомия	1	2,6
Бернский вариант операции Veger	18	47,3
Бернский вариант операции Veger+дуоденолизис	7	18,3
Секторальная резекция ДПК	2	5,3
Дуоденолизис	2	5,3
ГЭА	2	5,3
Дуоденоюноанастомоз (ДЕА)	1	2,6

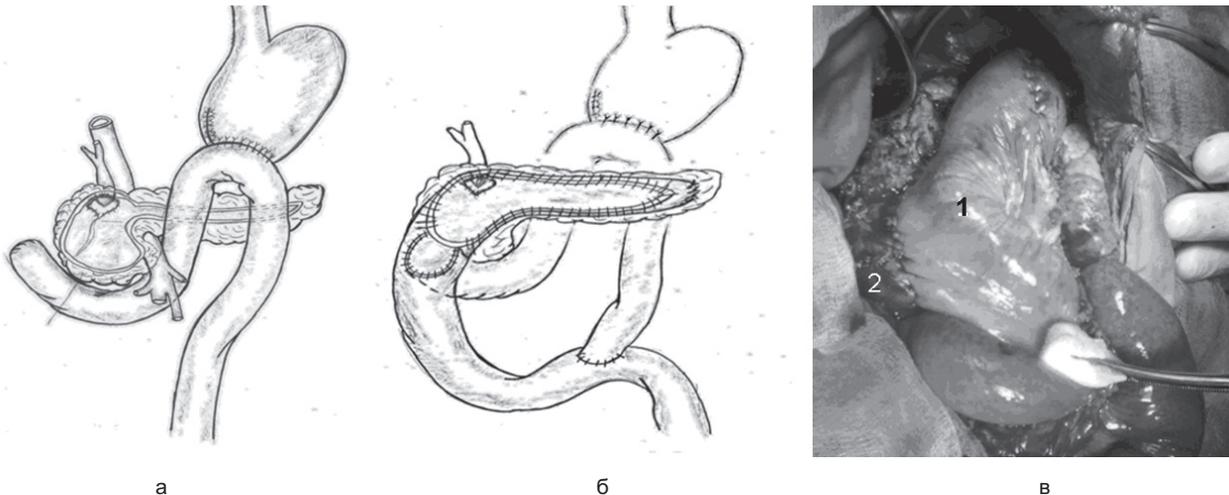
При тяжелом состоянии пациента, технических трудностях (n=3) НДП ликвидировали менее травматичными и опасными, в плане возможных послеоперационных осложнений, дренирующими операциями — ГЭА (n=2) и ДЕА (n=1).

У 6 пациентов с грубыми изменениями ДПК, внутренними свищами в сочетании с желтухой выполнены ПДР.

У 4 оперированных при локализации дуоденальной непроходимости в нижней горизонтальной ветви ДПК и дуоденоюноального перехода выполнено выделение ДПК из рубцовых сращений (n=2) и секторальная резекция ДПК (n=2) с первичным дуоденодуодено, или дуоденоюноанастомозом.

Результаты и обсуждение

Выполнение повторных операций на ПЖ после первичных по поводу дуоденальной непроходимости сопряжено с серьезными трудностями ввиду измененной анатомии желудка, ДПК, тощей кишки. У 2 пациентов выполняли проксимальные резекции головки ПЖ после ранее выполненных резекций желудка по Бильрот-II. В этом случае при выделении головки была сознательно мобилизована длинная культя ДПК до средней трети ее вертикальной части с последующей ее резекцией и наложением единого панкреатикодуоденоюноанастомоза и ХПС (рисунки). Одному пациенту по поводу дуоденальной непроходимости ранее ошибочно была выполнена резекция по Бильрот-I. В послеоперационный период у него развилась несостоятельность гастродуоденоанастомоза. На этом фоне были вынуждены выполнить ликвидацию несостоятельности анастомоза и коррекцию дуоденальной непроходимости путем формирования ДЕА на петле по Ру на дефект несостоятельного ГЭА. При необходимости прокси-



а — схема резекции головки ПЖ и культи ДПК;
 б — схема формирования панкреатикодуоденоюностомии и ХПС на петле по Ру;
 в — конечный вид сформированного анастомоза (1 — петля тощей кишки по Ру; 2 — культя ДПК)

мальной резекции ПЖ на фоне ранее выполненного ГЭА во всех случаях анастомоз снимали, ушивали дефект стенки желудка, петлю по Брауну резецировали или трансформировали в петлю по Ру для формирования стандартного ПЕА.

Послеоперационной летальности при проксимальных резекциях головки поджелудочной железы с явлениями дуоденальной непроходимости не было. В ходе выполнения резекционно-дренирующих операций при НДП (n=38) существенных осложнений не отмечено. У 1 пациента развилось кровотечение из поврежденных в ходе мобилизации головки ПЖ магистральных вен поперечно-ободочной кишки — осложнение ликвидировано наложением сосудистого шва. Также отмечен 1 случай повреждения медиальной стенки ДПК — зона повреждения была включена в общий ПЕА.

В послеоперационный период осложнения отмечены у 7 (18,4%) пациентов. Из специфических осложнений следует отметить развитие у 1 оперированного несостоятельности ПЕА после ПДР — выполнена релапаротомия с резекцией оставшейся культи ПЖ. При выполнении проксимальных резекций головки ПЖ у 3 оперированных отмечено желудочно-кишечное кровотечение из зоны ПЕА, у 2 из них причиной кровотечения явился ограниченный ишемическо-коагуляционный некроз медиальной стенки ДПК с формированием фистулы между последней и полостью ПЕА, при этом больные выздоровели после консервативного лечения. В 1-м случае кровотечение было из зоны резекции ПЖ — выполнены релапаротомия, снятие ПЕА, остановка кровотечения из зоны резекции ПЖ прошиванием, реПЕА. У 1 пациента развилась частичная несостоятельность ПЕА, протекавшая по типу панкреатической фистулы — зажила самостоятельно через 14 сут после операции, что, по нашему мнению, обусловлено эффективным устранением магистральной и периферической протоковых гипертензий во всех отделах железы, рациональным способом формиро-

вания соустья «бок в бок» после выполнения Бернской модификации операции Veger. Вероятно, определенную положительную роль сыграло дренирование полости ПЕА через культю пузырного протока и ХПС. При использовании метода дренирования области ПЕА через желчные пути или петлю по Ру случаев его несостоятельности не отмечено. Использование данного метода также позволяет выполнять фистулографию зоны ПЕА и желчных протоков для оценки адекватности функционирования сформированных анастомозов и диагностики возможных послеоперационных осложнений, в том числе кровотечения и несостоятельности швов.

Считаем необходимым использовать следующие меры по предупреждению развития послеоперационных осложнений: устранение по возможности всех осложнений ХП в ходе одной операции; устранение всех видов панкреатической гипертензии во всех отделах ПЖ; формирование адекватной петли по Ру; использование ПЕА «бок в бок»; непрерывный однорядный шов мононитью при формировании ПЕА и других анастомозов; лазерная резекция головки и тела ПЖ с полным гемостазом и уплотнением ткани ПЖ; радикальная резекция головки ПЖ с выделением интрапанкреатической части холедоха; трансхоледохеальное дренирование области ПЕА, дренирование петли по Ру; включение ДПК в общий ПЕА при ее повреждении или сомнении в жизнеспособности; раннее энтеральное питание; использование сандостатина (октреотид) после операции.

НДП являются не частым осложнением ХП, однако развиваются в позднюю стадию, как правило, на фоне других осложнений ХП. Наиболее часто дуоденальная непроходимость возникает в вертикальной части ДПК как этап развития «головчатого панкреатита». Однако при локализации воспалительного процесса в других отделах ПЖ (тело—хвост) рубцовый процесс может локализоваться в дистальных отделах ДПК (нижнегоризонтальная часть, дуоденоею-

нальный переход), что требует совершенно других подходов при хирургической коррекции. Дуоденальная дистрофия с явлениями ХП в ортотопической железе требует индивидуального подхода. С учетом этих обстоятельств выбор показаний к операции и метода хирургического вмешательства при дуоденальной непроходимости представляет известные трудности. На основании собственного опыта предлагаем классификацию НДП при ХП, позволяющую оптимизировать выбор хирургического вмешательства по ее коррекции у пациентов с ХП.

Классификация НДП при ХП

1. Функциональные НДП: отек головки ПЖ при эпизодах обострения ХП.

2. Органические НДП:

2.1. Сдавление (компрессия) ДПК извне (рубцовый процесс, кисты и др.).

2.2. Стриктуры ДПК:

2.2.1. В области верхней горизонтальной и вертикальной частей ДПК.

2.2.2. В области нижней горизонтальной части ДПК.

2.2.3. В области связки Трейтца.

2.2.4. Комбинированная (многоуровневая).

3. В сочетании с другими осложнениями ХП.

4. В сочетании с осложнениями со стороны других органов.

5. Дуоденальная дистрофия.

Показаниями для хирургического лечения являются декомпенсированные и субкомпенсированные нарушения проходимости ДПК и их сочетание с другими осложнениями ХП. В настоящее время в арсенале хирурга имеется большой перечень хирургических вмешательств у пациентов с ХП и наличием дуоденальной непроходимости, в основном это «открытые вмешательства», поскольку использование малоинвазивных и лапароскопических вмешательств проблематично из-за грубых анатомических изменений в зоне операции и сочетания с другими осложнениями ХП.

Виды операций при НДП:

1. Операции на ПЖ (резекция головки ПЖ, наружное и внутреннее дренирование псевдокист).

2. Шунтирующие операции (ГЭА, ДЕА).

3. Дуоденолизис.

4. Дуоденопластика.

5. Резекция ДПК.

6. ПДР.

На основе классификации НДП при ХП предложена хирургическая тактика, которая основывается на необходимости индивидуального подхода к коррекции билиарной гипертензии при ХП в зависимости от ее вида, состояния пациента, наличия других осложнений ХП. При этом одной из важных задач является стремление разрешить все осложнения ХП в ходе одной операции.

Хирургическая тактика при НДП при ХП

1. Функциональные НДП — контактный дуоденит (консервативное лечение).

2. Органические НДП:

2.1. Сдавление (компрессия) ДПК извне: псевдокистой головки ПЖ — наружное или внутреннее дренирование, резекция головки с кистой; фиброзными массами головки ПЖ — субтотальная резекция головки ПЖ (Бернский вариант операции Veger);

псевдоаневризмой в головке ПЖ — ангиоэмболизация, резекция псевдоаневризмы, Бернский вариант операции Veger, ПДР;

опухолью на фоне ХП — ПДР.

2.2. Стриктуры ДПК:

в области верхней горизонтальной и вертикальной частей ДПК — Бернский вариант операции Veger + дуоденолизис, дуоденоюностомия;

в области нижней горизонтальной части ДПК — Бернский вариант операции Veger + дуоденолизис, дуоденоюностомия;

в области связки Трейтца — дуоденолизис, сегментарная резекция ДПК;

комбинированная (многоуровневая) — ПДР.

3. В сочетании с другими осложнениями ХП — резекционно-дренирующие операции.

4. В сочетании с осложнениями в других органах — индивидуальный подход.

5. Дуоденальная дистрофия — ПДР, сегментарная резекция ДПК.

Таким образом, НДП являются редкими осложнениями ХП (распространенность 1—5%). Характерной особенностью является сочетание с другими осложнениями ХП. Выбор типа операции должен быть индивидуализирован в зависимости от степени дуоденальной непроходимости и патоморфологических изменений ДПК, локализации процесса в ней, соматического состояния пациента, сочетания с другими осложнениями ХП и изменениями соседних органов. Предложенная хирургическая тактика на основе разработанной классификации НДП позволяет оптимизировать хирургические подходы. Оптимальным окончательным вариантом операции у пациентов с «головчатым» ХП и явлениями дуоденальной непроходимости является Бернский вариант операции Veger с дуоденолизисом. Экстрапанкреатические шунтирующие операции ГЭА показаны при отсутствии других осложнений ХП и также оправданы при тяжелом состоянии пациента, не позволяющем выполнить вмешательство на поджелудочной железе. ПДР показана при грубых дистрофических изменениях ДПК, особенно в сочетании с другими осложнениями ХП (билиарная гипертензия, внутреннее свищи), и при повторных вмешательствах с измененной анатомией. При редких локализациях рубцового процесса в нижнегоризонтальной ветви и области дуоденоюнального перехода оправданы проведение секторальных резекций сегментов ДПК с первичным анастомозированием или дуоденоюностомия. Дуоденальная дистрофия в сочетании с «головчатым» ХП является показанием к выполнению ПДР, если нет проявлений ХП — возможно выполнение секторальных резекций ДПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубышкин В. А., Козлов И. А., Кригер А. Г., Чжао А. В. // *Анн. хирургич. гепатологии.*— 2012.— № 4.— С. 34—38.
2. Егоров В. И., Вишневецкий В. А., Ванькович А. Н. и др. // *Анн. хирургич. гепатологии.*— 2012.— № 4.— С. 24—33.
3. Воробей А. В., Гришин И. Н., Шулейко А. Ч. и др. // *Анн. хирургич. гепатологии.*— 2012.— № 3.— С. 80—88.
4. Beger H. G., Schlosser W., Friess R. M., et al. // *Ann. Surg.*— 1999.— Vol. 230.— P. 512—523.
5. Riediger H., Adam U., Fischer E. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2007.— Vol. 1.— P. 949—960.
6. Frey C., Suzuki M., Isaji S. // *World J. Surg.*— 1990.— Vol. 14.— P. 59—69.
7. Taylor S. M., Adams D. B., Anderson M. C. // *South Med. J.*— 1991.— Vol. 84.— P. 338—341.
8. Vijungco J. D., Prinz R. A. // *World J. Surg.*— 2003.— Vol. 27, № 11.— P. 1258—1270.
9. Sugerman H., Barnhart G., Newsome H. // *Ann. Surg.*— 1986.— Vol. 203.— P. 558—567.
10. Mann O., Izbicki J. R. // *Scand. J. Surg.*— 2005.— Vol. 94.— P. 154—160.
11. Traverse L. W., Kozarek R. A. // *Ann. Surg.* 1997.— Vol. 226.— P. 429—435.
12. Buchler M. W., Warshaw A. L. // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134.— P. 1605—1607.
13. Urvic M., Stimac M., Rubinic M., et al. // *Minerva Chir.*— 1997.— Vol. 52.— P. 885—889.

Поступила 10.06.14.

DUODENAL OBSTRUCTION OPTIMAL SURGICAL MANAGEMENT FOR CHRONIC PANCREATITIS

A. V. Varabei, A. Ch. Shuleika, Yu. N. Arlouski, Yu. I. Vizhinis

Objective. To analyze the efficacy of surgical treatment of patients suffering from chronic pancreatitis with duodenal obstruction and to substantiate the choice of the surgical tactics for duodenal obstruction under various clinical conditions were the objectives of the study.

Materials and methods. The surgical treatment outcomes in 187 patients with a chronic pancreatitis operated on in 2010—2013 at the Surgery Clinic of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education were analyzed. Duodenal obstruction occurred in 38 (20.3%) cases.

Results. Best procedures of Beger operation combined with intrapancreatic choledocholysis or intrapancreatic choledochopancreatostomy were found to be the most efficient and were performed in 50 (74.6%) cases. Specific postoperative complications occurred in 18.4% of cases.

Conclusion. Classification of duodenal obstructions at chronic pancreatitis and a new tactics for surgical corrections for chronic pancreatitis were offered.

Key words: chronic pancreatitis, duodenal obstruction, surgical treatment.

Адрес для корреспонденции:

Воробей Александр Владимирович.

Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. (8-017) 265-22-13.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОЙ И ВЗРОСЛОЙ ПРАКТИКЕ

Атрушкевич В. Г. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов «Кеторол» и «Найз» в пародонтологической практике / В. Г. Атрушкевич, У. А. Пихлак // *Клинич. стоматология.*— 2005.— № 1.— С. 34—37.

Безопасность амтолметин гуацила по сравнению с цефекоксиком для ЖКТ при лечении пациентов с ревматоидным артритом / Z. Jajic [и др.] // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 7.— С. 536—544.— Библиогр.: 32 назв.

Безопасность мелоксикама при лечении ювенильного артрита у детей / Е. С. Жолобова [и др.] // *Вопр. соврем. педиатрии.*— 2010.— Т. 9, № 2.— С. 113—118.

Белоусов Ю. Б. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис) / Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская // *Фарматека.*— 2008.— № 2.— С. 10—15.

Бельская Г. Н. Лечение дорсопатии с позиции эффективности и безопасности / Г. Н. Бельская, Д. А. Сергиенко // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 16.— С. 1178—1181.— Библиогр.: 15 назв.

Верлан Н. В. К вопросу о безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов / Н. В. Верлан // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.*— 2012.— Т. 112, № 4.— С. 96—98.— Библиогр.: 14 назв.

Верткин А. Л. Оценка эффективности и безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в практике дежурного врача в многопрофильном стационаре / А. Л. Верткин, М. М. Шамуйлова, А. В. Наумов // *Зам. главного врача.*— 2011.— № 5.— С. 76—84.

Вялов С. С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики / С. С. Вялов // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 22.— С. 1644—1648.— Библиогр.: 35 назв.

Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике / И. З. Гайдукова [и др.] // *Рус. мед. журн.*— 2013.— № 9.— С. 433—437.— Библиогр.: 24 назв.

Дроздов В. Н. НПВП с собственным механизмом защиты желудка — реально ли это? / В. Н. Дроздов // *Рус. мед. журн.*— 2013.— Т. 13, № 30.— С. 1596—1599.— Библиогр.: 45 назв.

Елисеев М. С. Несколько слов о причинах популярности нимесулида / М. С. Елисеев, Ф. М. Кудаева // *Рус. мед. журн.*— 2013.— № 6.— С. 342—344.— Библиогр.: 29 назв.

Загашвили И. В. Некоторые варианты гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и предложения по их профилактике / И. В. Загашвили, А. Н. Янкуль // *Воен. медицина.*— 2014.— № 2.— С. 129—130.— Библиогр.: 5 назв.



В. И. КОВАЛЬЧУК

ОТКРЫТЫЕ РАНЕНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Гродненский государственный
медицинский университет

Описаны два случая открытых ранений сердца у детей, возникших в бытовых условиях и потребовавших экстренного оперативного лечения. Травма произошла почти в одно и то же время, помощь оказывалась в первом случае в условиях районной больницы, во втором — в Гродненской областной детской клинической больнице. Подробно представлены диагностические мероприятия и избранная хирургическая тактика. В результате оба ребенка выписаны из стационара с выздоровлением на 16-е и 26-е сутки от момента травмы. Открытые ранения сердца являются большой редкостью у детей, поэтому данная статья может быть полезной для врачей практического здравоохранения.

Ключевые слова: сердце, дети, рана, операция, лечение.

Проникающие повреждения грудной клетки в детском возрасте встречаются лишь в 7% случаев от общего числа всех травм груди, однако продолжают оставаться сложной проблемой в экстренной хирургии [1]. Из этого числа ранения сердца и перикарда составляют 10,8—16,1%. Более чем в половине наблюдений этот вид травмы сопровождается тяжелым шоком и терминальным состоянием. Несмотря на имеющийся опыт, лечение ранений сердца остается достаточно сложной задачей и летальность при этом достигает 75% [1—3]. Кроме того, возникают трудности с адекватной оценкой степени повреждения органов грудной клетки, величины кровопотери, локализации повреждения, что напрямую влияет на выбор лечебной тактики и последовательность оказания медицинской помощи пострадавшему ребенку [5, 6]. До сих пор сохраняется высокая послеоперационная летальность и отсутствует тенденция к снижению различных послеоперационных осложнений [4]. Принято различать изолированные ранения перикарда и ранения, сочетающиеся с повреждениями сердца. Ранения сердца могут быть проникающими и непроникающими в полости сердца. Обычно ранение сердца сочетается с проникающим ранением одной из плевральных полостей и легкого с развитием гемоторакса или гемопневмоторакса. Всегда возникает опасность развития тампонады сердца. У маленьких детей диагноз тампонады сердца поставить затруднительно. Парадоксальный пульс, характерный для данного состояния, у детей определить трудно. Рентгенограмма грудной клетки редко дает полезную информацию. Достоверным методом выявления крови в полости перикарда является ультразвуковое исследование. Открытые повреждения сердца требуют оперативного вмешательства и ушивания раны.

В данной статье приводятся 2 случая, возникшие в нестандартной ситуации, не встречавшиеся в последние десятилетия в нашей республике и потребовавшие энергичных мероприятий для спасения жизни детей.

Клинический случай 1. Ребенок Б., 3 года 2 мес (история болезни № 10917), поступил в Вороновскую ЦРБ 16.11.2014 в 14.25 с проникающим ранением грудной клетки (маникюрные ножницы) через 1 ч после получения травмы. Из анамнеза выяснено, что ребенок дома бежал, держа ножницы в руках острием, направленным к груди, не вписался в дверной проем и ударился о стенку. В момент травмы в комнате были дети. Обнаруженные ножницы, проникающие в грудную клетку, смещались в ритме сердечных сокращений, не извлекались. Была вызвана машина скорой помощи, которая доставила ребенка в реанимационное отделение Вороновской центральной районной больницы.

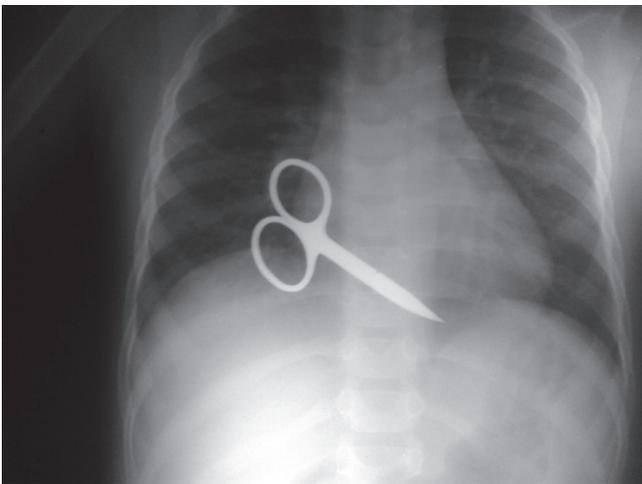
После осмотра хирургом и реаниматологом по санитарной авиации был вызван консультант из Гродно (зав. кафедрой детской хирургии В. И. Ковальчук), который прибыл в составе реанимационной бригады (врач А. К. Вильчук) на реанимобиле через 2 ч после вызова. При осмотре пациента определялись маникюрные ножницы, входящие в косом направлении справа и сверху вниз через левый край грудины, перемещающиеся синхронно с сердечными сокращениями (рисунок).

После рентгенологического обследования (см. рисунок) и установления диагноза проникающего ранения перикарда и, возможно, сердца (не исключается проникновение через диафрагму в брюшную полость) больной был взят в операционную. В 18.30—20.00 проведено оперативное вмешательство: выполнена верхняя срединная лапаротомия, дополненная нижней стернотомией. Ревизия диафрагмы, печени. Вскрыт перикард от диафрагмы до раневого канала в средней трети перикарда. Установлено, что острый конец ножниц проник в перикард и воткнулся в мышечную стенку правого желудочка сердца по его передней поверхности, кзади от передней ветви венозной артерии. Из перикарда удалено около 20 мл крови. После извлечения ножниц выявлена рана стенки желудка до 1,5 см с кровотечением. Тампонада раны пальцем, наложены П-образные швы на атравматичной игле № 4.0 ПГА, кровотечение остановлено. В полость перикарда установлена дренажная трубка, на рану наложены швы (см. рисунок). Послеоперационный диагноз: «Проникающее ранение переднего средостения и перикарда, рана правого желудочка сердца».

В послеоперационный период ребенок находился в реанимационном отделении на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). 18.11.2014 в 14.00 экстубирован, однако в связи с развитием ларингостеноза выполнена повторная интубация трахеи, налажена ИВЛ



а



б



в

Пациент Б.: а — инородное тело (ножницы) в грудной клетке;
б — рентгенограмма грудной клетки;
в — окончание операции: установлена дренажная трубка,
на рану наложены швы

в режиме Spont. Гемодинамика стабильная, ЧСС 120—140 уд./мин, АД 115/70 мм рт. ст., ЦВД 10—11 см вод. ст. Для дальнейшего лечения 19.11.2014 реанимаци-

онной бригадой ребенок доставлен в Гродненскую областную детскую клиническую больницу (ГОДКБ). При поступлении состояние тяжелое. При эхокардиографическом исследовании от 19.11.2014 выявлено увеличение размеров правого желудочка, наличие свободной жидкости в области перикарда (3 мм) и в плевральной полости слева (10 мм). ЭКГ от 19.11.2014: ритм синусовый, тахикардия (ЧСС 150 уд./мин), диффузные изменения в миокарде желудочков. По дренажной трубке из полости перикарда наблюдается отток серозного отделяемого в небольшом количестве. 22.11.2014 после санации дыхательных путей произведена экстубация трахеи, без осложнений. Эхокардиография от 21,25.11.2014: в полости перикарда и плевральных полостях свободная жидкость не визуализируется. Размеры камер сердца и гемодинамика в пределах возрастной нормы. 21.11.2014 дренажная трубка из полости перикарда удалена. 23.11.2014 ребенок переведен в отделение экстренной хирургии. МСКТ-исследование грудной клетки от 25.11.2014: структурной патологии в органах грудной клетки не выявлено. ЭКГ от 01.12.2014: ритм синусовый, ЧСС 85—95 уд./мин, положение ЭОС нормальное. Швы сняты на 10-е сутки, заживление первичное. Выписан 02.12.2014 с выздоровлением на 16-е сутки от момента получения травмы.

Данный случай иллюстрирует нестандартную ситуацию, возникшую в районе, вдали от учреждения, позволяющего оказать специализированную помощь при ранении сердца. Хирург стоял перед дилеммой: идти на риск при проведении оперативного вмешательства без соответствующих условий либо транспортировать ребенка на расстояние 130 км в специализированное учреждение с большим риском неблагоприятного исхода? Представляется, что организация лечебных учреждений районов должна быть такой, которая позволила бы выполнять оперативные вмешательства при ранении сердца, в том числе и у детей. Имеется в виду подготовленность хирургов, анестезиологов, наличие инструментария и шовного материала, электронной связи с кардиохирургами. Только экстренная операция на месте при ранении сердца с продолжающимся кровотечением либо признаками тампонады сердца может спасти жизнь пациенту.

Клинический случай 2. Пациент Б., 14 лет (история болезни № 10928), 19.11.2014 в 15.45 обратился самостоятельно в приемное отделение ГОДКБ с жалобами на боль, наличие раны в области грудной клетки слева, общую слабость. Со слов родителей, травму получил в этот же день около 14.00 — на даче шел с ножом в руке, споткнулся и упал на нож.

Общее состояние тяжелое, сознание ясное, кожный покров бледный. ЧСС 110 уд./мин, АД 110/70 мм рт. ст., тоны сердца приглушены, ритмичные. На уровне сосков марлевая повязка, пропитанная кровью в области грудины слева. После осмотра с диагнозом «Колото-резаная рана грудной клетки слева» в 16.15 ребенок взят в операционную. Операция № 730: ревизия раны грудной клетки слева, ПХО. При ревизии

выявлено, что по левому краю грудины на уровне V ребра определяется рана размером 3,0×1,5 см, идущая сверху вниз и справа налево, края ровные, подкожная клетчатка не выбухает, умеренная кровоточивость краев раны. Рана расширена книзу на 1 см. При осмотре раневого канала и разведении ребер на дне в области перикарда обнаружена гематома 2,0×1,0 см, повреждение перикарда не выявлено. Интраоперационно выполнено УЗИ: в перикарде по передней поверхности полоска жидкости 3 мм. Рана ушита, дренирована резиновой полоской. Диагноз: «проникающее ранение грудной клетки слева без повреждения внутренних органов. Гематома в области перикарда». В ранний послеоперационный период гемодинамика стабильная, экстубирован через 1 ч. 20.11.2014 переведен в хирургическое отделение, однако через 3 ч после перевода состояние ребенка резко ухудшилось. При УЗИ от 20.11.2014 определялись признаки наличия свободной жидкости в плевральной полости слева и области перикарда. R-графия: в левой плевральной полости обнаружен свободный воздух от I до IV ребра, легкое коллабировано, на уровне IV ребра определялась жидкость, область сердца без особенностей. Диагноз: «Проникающее ранение грудной клетки слева с повреждением левого легкого. Пневмогемоторакс». В 17.30 20.11.2014 в седьмом межреберье по задней подмышечной линии слева выполнен торакоцентез, выделилось 250 мл крови с воздухом. Установлена дренажная трубка, проводилась активная аспирация. Поступление свежей крови не отмечено. 21.11.2014 дыхание слева ослаблено, по дренажной трубке выделилось 450 мл серозно-геморрагического содержимого. УЗИ сердца: в полости перикарда свободная жидкость до 23 мм. R-грамма: легкое расправлено, полоска воздуха у верхушки. Сердце увеличено в поперечном размере. МСКТ: гидроторакс слева, гидроперикард. Диагноз: «Проникающее ранение грудной клетки слева с повреждением легкого, сердца? Гемопневмоторакс. Гемоперикард». В связи с развитием клиники тампонады сердца в 13.15 выполнена экстренная операция совместно с кардиохирургом В. П. Боярчик: переднебоковая торакотомия в пятом межреберье слева. По ходу раневого канала в зоне переднебоковой поверхности и проекции верхушки по перикарду определялась обширная гематома с вовлечением перикардального жира, последняя удалена. Гемостаз. Ревизия перикарда после его вскрытия. В области верхушки, переднебоковой и задней поверхности удален сгусток крови больших размеров (около 70 мл) и жидкой крови в небольшом количестве. По ходу раневого канала выявлена рана перикарда около 2 см длиной и скальпированная рана эпикарда в зоне 2—3 сегментов передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Гемостаз осуществлялся с использованием пластины «Тахокомб» (3,0×3,0×0,5 см). Установлен дренаж в перикард. По задней поверхности и области верхушки перикард ушит. При ревизии левого легкого выявлена поверх-

ностная краевая рана верхней доли (0,4—0,5 см) без признаков поступления воздуха и кровотечения. Проведено дренирование плевральной полости с активной аспирацией. На рану наложены швы и повязка. В ранний послеоперационный период состояние ребенка стабильное, дренаж из перикарда удален на 3-и сутки, экстубирован 23.11.2014. Контрольная R-грамма: легкое расправлено, тень сердца без особенностей. Дренажная трубка из плевральной полости удалена на 6-е сутки. 03.12.2014 переведен в хирургическое отделение. Эхография от 12.12.2014: стенка перикарда утолщена в области верхушки, отмечено наличие свободной жидкости до 3 мм. В плевральных полостях с обеих сторон свободная жидкость не визуализировалась. ЭКГ: умеренная синусовая тахикардия, нормальное положение сердца, диффузные изменения в миокарде. Выписан с выздоровлением 15.12.2014 на 26-е сутки от момента получения травмы.

Данный клинический случай показывает, что своевременная диагностика, правильная хирургическая тактика и техника выполнения оперативного вмешательства при ранениях сердца во многом определяют исход операции и влияют на течение послеоперационного периода. Представленный случай является подтверждением сочетания ранения сердца с проникающим ранением одной из плевральных полостей и легкого с развитием гемоторакса или гемопневмоторакса. Всегда возникает опасность развития тампонады сердца не только в первые минуты и часы от момента получения травмы, но и в более отдаленные сроки. Для улучшения результатов лечения необходима преемственность и выработка лечебной тактики с участием всех специалистов на этапах оказания медицинской помощи.

В целом ранения сердца являются особым вариантом травмы, значительно отличающимся быстротой и тяжестью развивающихся нарушений и требуют знания и безотлагательного выполнения определенных лечебно-диагностических приемов [4]. Решая вопросы диагностики при ранениях сердца, следует помнить о факторе времени, о том, что комплекс диагностических мероприятий должен быть направлен в первую очередь на выявление наиболее достоверных симптомов. При явлениях шока диагностические мероприятия необходимо проводить в операционной параллельно с элементами интенсивной терапии. О ранении сердца свидетельствуют: расположение входного отверстия раневого канала на грудной клетке преимущественно в области сердца или в прекардиальной зоне, признаки венозной гипертензии — цианоз лица и шеи, набухание вен шеи, одышка, глухость сердечных тонов или их отсутствие, расширение перкуторных границ сердечной тупости, тахикардия. При ранениях сердца, сопровождающихся гемоперикардом, на ЭКГ наблюдается низкий вольтаж желудочковых комплексов. У лиц с выраженной кровопотерей отмечаются признаки гипоксии миокарда, преимущественно диффузного характера. При рентгенологическом исследовании органов грудной

клетки выявляют достоверные и вероятные симптомы ранений сердца. Эхокардиографически при гемоперикарде обнаруживают разрыв экосигналов между стенками сердца и перикардом. Точные размеры гемоперикарда определяются при ультразвукографии.

Подозрение на ранение сердца и перикарда является абсолютным показанием к неотложной операции. Подготовка к операции включает проведение самых необходимых диагностических, лабораторных и инструментальных манипуляций, дренирование плевральных полостей при напряженном пневмотораксе, катетеризацию центральных вен. При выборе доступа учитываются локализация входного отверстия раневого канала и его направление. Чаще всего проводится переднебоковая торакотомия. Целью оперативного вмешательства является устранение тампонады сердца, остановка продолжающегося кровотечения и ушивание раны сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К. У., Холдер Т. М. *Детская хирургия*.— СПб., 1996.
2. Абакумов М. М., Смоляр А. Н., Ткешелашвили Т. Т. // *Хирургия*.— 2005.— № 1.— С. 4—8.
3. Баешко А. А., Крючок А. Г., Корсах С. И. // *Хирургия*.— 2009.— № 11.— С. 4—7.

4. Колкин Я. Г. // *Вестн. неотложной и восстановительной медицины*.— 2012.— Т. 13, № 4.— С. 483.

5. Масляков В. В., Дадаев А. Я., Керимов А. З., Куркин К. Г. // *Новости хирургии*.— 2014.— Т. 22, № 3.— С. 356—359.

6. Aarabi B., Alibaii E., Taghipur M., Kamgarpur A. // *Neurosurgery*.— 1996.— Vol. 39, № 6.— P. 1133—1140.

Поступила 30.01.15.

OPEN HEART WOUNDS IN CHILDREN

V. I. Kovalchuk

Two cases of open heart wounds in children got under household conditions and required urgent surgical interferences are described. Both children were injured practically at the same time but one child was assisted at the District Hospital, the other — at Grodno Regional Clinical Hospital for Children. The diagnostic procedures and the surgeries tactics are described in detail. Both children were discharged from the hospitals recovered on the 16th and the 26th days after the injuries. Open heart wounds occur in children extremely rarely therefore the publication may be useful for practitioners.

Key words: heart, wound, operation, treatment.

Адрес для корреспонденции:

Ковальчук Виктор Иванович.
Гродненский государственный медицинский университет.
230029, г. Гродно, ул. Островского, 22;
сл. тел. 8 (0152) 74-57-63.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОЙ И ВЗРОСЛОЙ ПРАКТИКЕ

Зайцева О. В. Терапия острой боли у детей: взгляд педиатра / О. В. Зайцева // *Вопр. практ. педиатрии*.— 2010.— Т. 5, № 6.— С. 80—85.

Золотовская И. А. Клинико-фармакологические аспекты выбора и безопасности НПВП у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне ревматоидного артрита / И. А. Золотовская, И. Е. Повереннова // *Мед. совет*.— 2014.— № 5.— С. 108—110.— Библиогр.: 7 назв.

Зорян Е. В. Активность и профиль безопасности новых нестероидных противовоспалительных средств, используемых в стоматологии / Е. В. Зорян // *Клинич. стоматология*.— 2000.— № 4.— С. 30—33.

Иваницкая Л. М. Целесообразность и безопасность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в лечении остеоартроза / Л. М. Иваницкая // *Рецепт*.— 2014.— № 6.— С. 74—85.— Библиогр.: 35 назв.

Карасёва Г. А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения / Г. А. Карасёва // *Мед. новости*.— 2012.— № 8.— С. 21—26.— Библиогр.: 52 назв.

Каратеев А. Е. Амтолметин гуацил. Можно ли создать улучшенный НПВП? / А. Е. Каратеев // *Мед. совет*.— 2013.— № 12.— С. 84—88.— Библиогр.: 11 назв.

Каратеев А. Е. Нимесулид — универсальный анальгетик с хорошей переносимостью / А. Е. Каратеев // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 28.— С. 2028—2034.— Библиогр.: 24 назв.

Каратеев А. Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? / А. Е. Каратеев // *Рус. мед. журн.*— 2013.— № 13.— С. 673—680.— Библиогр.: 23 назв.

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

Кетова Г. Г. НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: факторы риска, тактика ведения пациентов. Взгляд клинического фармаколога / Г. Г. Кетова, Ю. В. Астапенкова // *Рус. мед. журн.*— 2014.— № 18.— С. 1326—1329.

Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести / А. В. Самцов [и др.] // *Вестн. дерматологии и венерологии*.— 2012.— № 2.— С. 71—77.

Котова О. В. Фотоаллергический контактный дерматит как следствие наружного применения НПВП / О. В. Котова, И. В. Рябоконт // *Рус. мед. журн.*— 2013.— № 9.— С. 462—464.



ИНТЕГРИРОВАННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Обсуждение стратегии интегрированного ведения болезней детского возраста стало темой республиканского совещания, состоявшегося 10 марта 2015 г. под эгидой Странового бюро ВОЗ в Беларуси. В форуме приняли участие представители практического здравоохранения, академической науки и Министерства здравоохранения Республики Беларусь, главные педиатры областей и Минска, сотрудники ведущих РНПЦ нашей страны. Эксперты Европейского регионального бюро ВОЗ изложили основные положения и принципы стратегии интегрированного ведения болезней детского возраста.

Опытом внедрения данной стратегии в Европейском регионе поделились А. Куттумуратова, медицинский специалист Программы «Здоровье детей и подростков» Европейского регионального бюро ВОЗ, М. Вебер, руководитель Программы «Здоровье детей и подростков» Европейского регионального бюро ВОЗ. На вопросах совершенствования клинических навыков медицинских работников, поддержки системы здравоохранения, улучшения практики в семьях и местных сообществах детально остановилась Е. Старец, консультант ВОЗ (Украина).

— Стратегия интегрированного ведения болезней детского возраста рассматривает ребенка как единое целое, — пояснила в разговоре с корреспондентом журнала «Здравоохранение» Айгуль Куттумуратова. — Данный подход работает на всех уровнях: как на уровне семьи, так и на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи.

В чем состоит ценность стратегии, разработанной и представленной экспертами ВОЗ и ЮНИСЕФ. Интегрированное ведение болезней детского возраста нацелено на снижение детской и младенческой смертности, а также на обеспечение вклада в здоровое, всестороннее развитие ребенка. Главным преимуществом стратегии является то, что предложенные клинические руководства основаны на принципах доказательной медицины (солидная база, сформированная в течение 20—30 лет). Оценен опыт успешных проведенных программ, направленных на лечение отдельных заболеваний (пневмония, острые респираторные инфекции, диарея, вопросы грудного вскармливания). Понятно, что далеко не у всех детей превалирует один симптом, в таком случае важно ничего не пропустить, лечить комплексно.

Минимальное количество клинических признаков, на которых акцентирует внимание стратегия интегрированного ведения болезней детского возраста, позволяет правильно оценить состояние ребенка, принять правильное решение о необходимости госпитализации в стационар. Как результат, значительно снижается число необоснованно госпитализированных детей, а вместе с ним и количество развившихся негативных

последствий лечения (часто встречаются случаи полипрагмазии), минимизирован риск развития госпитальной инфекции. Пациенты, не нуждающиеся в госпитализации, получают в полном объеме необходимое лечение, рекомендации по уходу и назначения, при этом ребенок остается дома, где, как говорят, и стены помогают.

Стратегия интегрированного ведения болезней детского возраста нацелена не только на снижение детской и младенческой смертности, но и инвалидизации, поскольку программа содержит множество профилактических компонентов. К тому же стратегия оказалась очень эффективной с точки зрения экономии финансовых средств: необходимо меньшее количество лекарственных препаратов, поскольку используются эффективные и безопасные для здоровья детей лекарства.

Этот подход позволяет также рационально использовать человеческие ресурсы, кадровый потенциал, активно вовлекая в процесс медицинский персонал со средним образованием: медицинские сестры, фельдшеры консультируют родителей по многим вопросам, проверяют правильность полученной информации, доводят до сведения, какие признаки опасности должны стать поводом для своевременного обращения за медицинской помощью.

— В каких странах уже применяется данный подход?

— Стратегия интегрированного ведения болезней детского возраста работает с 1999 г. в 15 государствах Европейского региона ВОЗ. Причем реализация стратегических направлений подкреплена политическими документами, многочисленными программами, — говорит консультант ВОЗ Елена Старец. — Украина, к примеру, уже прошла фазу раннего внедрения стратегии. Сегодня основы интегрированного ведения болезней детского возраста включены в программы медицинского образования.

Активно включены все три компонента: усовершенствование клинических навыков, изменение системы здравоохранения и активизация работы на уровне семьи и общины. Залог успеха заключается в том, что стратегия интегрированного ведения болезней детского возраста созвучна с реформами, кото-

рые сегодня претерпевает система здравоохранения, сегодня ставку делают на первичное звено оказания медицинской помощи. В отличие от устоявшейся системы здравоохранения времен Советского Союза главное преимущество стратегии интегрированного ведения болезней детского возраста состоит в том, что она фокусируется на изменении практик на уровне семьи и общины.

Сегодня Украина идет дальше: внедряет систему интегрированного ведения болезней детского возраста не только на уровне первичного звена оказания помощи, но и затрагивает вопросы оказания помощи в стационарах, адаптируя карманный справочник врача.



А. Куттумуратова

— С какими сложностями приходилось сталкиваться в процессе внедрения программы интегрированно-го ведения болезней детского возраста?

— В каждой стране возникали свои сложности, что можно объяснить сутью природы человека, который боится и сопротивляется всему новому, — продолжила Елена Старец. — Важно понимать, что все изменения имеют под собой доказательную базу, все протоколы базируются на принципах доказательной медицины. К примеру, в Украине, в среде университетской науки программа интегрированного ведения болезней детского возраста встретила некоторое сопротивление, поскольку многим показалось, что предложенные подходы упростят (со знаком минус) систему оказания медицинской помощи. Как показала практика, данная стратегия, наоборот, сделала более качественной клиническую оценку состояния ребенка, привела к рациональному назначению лекарственных препаратов, а также способствовала усовершенствованию навыков консультирования медицинских работников. Вот почему важно привлекать к обсуждению данных вопросов не только практических врачей, но и представителей академической науки, лидеров здравоохранения страны.

Очень приятно отметить, что в совещании приняли участие заинтересованные люди, наши слова нашли живой отклик, состоялась дискуссия, в ходе которой участники форума задавали вопросы, высказывали свою точку зрения. Большинство сошлись во мнении, что в процесс обучения, направленный на улучшение клинических навыков, должны быть активно вовлечены медицинские сестры, фельдшеры, врачи общей практики, специалисты, которые оказывают медицинскую помощь в небольших населенных пунктах.

— В Беларуси отмечается низкий показатель младенческой и детской смертности, но, как говорится, нет предела совершенству, — пояснила Айгуль Куттумуразова. — Программа интегрированного ведения болезней детского возраста обеспечивает доступность медицинской помощи, на которую вправе рассчитывать любой ребенок, что не должно зависеть от места его проживания. Конвенцию о правах ребенка, в которой делается акцент на качество и доступность медицинской помощи детям, ратифицировали все страны мира.

Недавно в Узбекистане, Кыргызстане, Таджикистане и Молдове проводили оценку прав детей (использовали предложенные ВОЗ инструменты) в стационарах, амбулаториях врачебной практики, поликлиниках. Такой подход помог выявить проблемные вопросы: качество оказания помощи, полнота информации о состоянии ребенка, его заболелении, назначенном лечении, предполагаемых действиях, условия пребывания детей в стационарах, медикаментозная нагрузка (особенно актуальна в случае необоснованной госпитализации ребенка).

— Мне довелось встретить в Беларуси большое количество мотивированных, приверженных своему делу людей, которые все максимально делают для здоровья детей. Очень впечатлен полученными показателями,

особенно это касается уровня детской и младенческой смертности, — поделился впечатлениями Мартин Вебер. — Во время совещания и на встрече в Министерстве здравоохранения поднимали вопрос о повышении потенциала оказания медицинской помощи. Обсуждали, каким образом возможно достичь хороших результатов при низких затратах. Опыт внедрения стратегии интегрированного ведения болезней детского возраста в других странах показывает, что предложенные подходы позволяют экономично расходовать средства при достижении поставленных целей.

Главный постулат — действовать в интересах ребенка. Один из возможных вариантов разъяснений и интерпретаций прав детей в контексте оказания медицинской помощи: ребенка следует госпитализировать только в случае крайней необходимости. Программа интегрированного ведения болезней детского возраста позволит правильно, четко и оперативно определить критерии для госпитализации пациента в стационар. Мы предлагаем национальным экспертам взглянуть на предложенную стратегию интегрированного ведения болезней детского возраста, ознакомиться с опытом других стран и достичь единого понимания, что будет полезно для системы здравоохранения Беларуси.

В число стран, внедривших программу интегрированного ведения болезней детского возраста, входят Казахстан и Узбекистан, где сумели обучить практически всех медицинских работников, вовлекли в процесс адаптации базовую и последипломную подготовку врачей, медицинского персонала, включить рекомендованные лекарства в национальные формуляры лекарственных препаратов. Основные позиции стратегии нашли отражение во многих национальных программах, финансируемых государством.

Как показывает практика, зачастую нелегко изменить клинические подходы, устоявшиеся годами. Участники совещания приводили примеры, когда грамотный подход врача, отказ от необоснованного назначения антибиотиков может стать причиной жалобы родителей ребенка.

Мы готовы предоставить техническую поддержку, оказать помощь в изучении опыта других стран по вопросам интегрированного ведения болезней детского возраста. Повторюсь, изменение практики, подходов к ведению болезней детского возраста — самое трудное. Перемены требуют времени. Убежден, что новое поколение врачей охотно примет практику интегрированного ведения болезней детского возраста, которая базируется на принципах доказательной медицины.



М. Вебер



Е. Старец

Подготовила Татьяна Ясевич
Фото автора



БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОЙ И ВЗРОСЛОЙ ПРАКТИКЕ

Вопросы безопасности приема нестероидных противовоспалительных средств у детей и взрослых стали темой очередного круглого стола, организованного журналом «Здравоохранение». Деловой тон дискуссии задал председатель заседания Александр Геннадьевич Захаренко, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии БелМАПО.

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

– Нестероидные противовоспалительные средства относятся к классу лекарств, которые оказывают действие на воспалительный процесс независимо от этиологии, купируют боль и лихорадку и обладают другими свойствами (аспирин в малых дозах оказывает антиагрегантное действие, обсуждается возможность применения в онкологической практике, а также при болезни Альцгеймера). Круг клинических показаний постепенно расширяется, но основное применение данные препараты нашли в ревматологической практике, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, которые, по данным мировой статистики, являются самой распространенной патологией у взрослых.

Второе направление — педиатрическая практика. В силу несостоятельности иммунной системы в первые 4–5 лет жизни дети часто болеют острыми респираторными вирусными заболеваниями, которые зачастую протекают с лихорадочным синдромом. В таких ситуациях в педиатрической практике нестероидные противовоспалительные препараты используют как основные средства для купирования лихо-

радки. Находят применение и при ревматологической патологии у детей.

Учитывая повсеместное использование данных препаратов, резонно поднять вопрос о побочных действиях, возникающих на фоне приема, какова переносимость нестероидных противовоспалительных средств у детей и взрослых? Всем известные «классические» побочные эффекты свойственны для неспецифических противовоспалительных средств (диклофенак, индометацин, ибупрофен). Сегодня на фармацевтическом рынке появились аминокислотные препараты, которые не вызывают серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Чтобы уменьшить побочное действие, были синтезированы селективные и суперселективные нестероидные противовоспалительные препараты. В случае низкой эффективности монотерапии используется комбинация противовоспалительных лекарственных средств (сочетание диклофенака и парацетамола, ибупрофена и парацетамола).

Не стоит забывать, что побочное действие препаратов, которому подвержен в первую очередь желудочно-кишечный тракт, связано с основным механизмом действия — ингибированием простагландинов. Сегодня предпринимаются меры по снижению гастротоксичности, чтобы минимизировать риск развития эрозивно-язвенных поражений. Меньше побочных эффектов вызывают селективные противовоспалительные лекарственные средства. Применение препаратов, способствующих понижению кислотности желудочного сока, препятствует возникновению эрозивно-язвенных поражений, улучшает трофику тканей (для профилактики рекомендованы ингибиторы протонной помпы). Нужно помнить и о предрасполагающих факторах осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении нестероидных противовоспалительных средств (пожилой возраст, совместный прием кортикостероидных препаратов, наличие хеликобактерной инфекции и др.).

Важно эту информацию довести не только до врачей, но и до населения, поскольку пациенты не всегда знают о возможных побочных эффектах. Частое использование нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве обезболивающего средства, бесконтрольное их применение (некоторые лекарственные средства отпускают в аптеках без рецепта, к примеру, кеторолак) опасны, поскольку могут вызвать желудочно-кишечное кровотечение. Кстати, врачи стационаров нередко «грешат» тем, что после оперативного вмешательства на-



А. Г. Захаренко, Ю. К. Абаев

значают кеторолак в течение 5—7 дней, случается, по два раза в сутки в виде инъекций... Нужно переходить на таблетированные формы, отдавать предпочтение препаратам, обладающим аналогичным действием, но являющимся менее опасными.

При применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств важно учитывать состояние печени и почек пациента. Мы знаем, что любое лекарственное средство может оказывать неблагоприятное воздействие, не существует безопасных лекарств. Нестероидные противовоспалительные средства метаболизируются в печени, что повышает риск гепатотоксичности. В своей практике наблюдал пациентку, у которой развился токсический гепатит, острая почечная недостаточность в ответ на одну дозу ретардированной формы диклофенака, принятой по совету мужа.

Важно тщательно собирать анамнез, учитывать коморбидный фон, предшествующее состояние пациента (лихорадочное состояние способствует понижению уровня жидкости в организме), следует помнить и о гематоксичности препаратов (значительное снижение содержания лейкоцитов в крови исключает применение данной группы средств), а также не исключать возможность развития аллергических реакций.

В. Ф. Жерносек, зав. кафедрой поликлинической педиатрии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Нефропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных средств, встречается у пациентов, которые принимают данные препараты в высоких дозах. В педиатрии высокие дозы применяются крайне редко, поэтому нефропатия не так часто наблюдается. В подавляющем большинстве эти изменения носят транзиторный характер и поражения почек обратимы при отмене противовоспалительного препарата. Но если у пациента есть факторы риска, то возможно развитие острого повреждения почек (острая почечная недостаточность). Длительное, многолетнее применение (в педиатрии редко встречается) может привести к хронической болезни почек (хроническая почечная недостаточность). При приеме нестероидных противовоспалительных средств включаются механизмы нарушения синтеза простагландинов, после чего проявляется вся цепочка поражений почечной ткани.

У кого в первую очередь может развиваться нефропатия? В группу риска входят пациенты

со сниженной почечной перфузией, обезвоживанием, возникшим на фоне лихорадочного состояния и рвоты, других причин дегидратации.

Клинические проявления нефропатии, связанные с применением нестероидных противовоспалительных средств, разнообразны: острое обратимое повреждение почек или острая обратимая вазомоторная почечная недостаточность, транзиторное нарушение экскреции натрия, калия, воды, острый интерстициальный нефрит с почечной недостаточностью или без нее, анальгетическая нефропатия, капиллярный некроз, снижение эффективности лекарственных средств, в частности, антигипертензивных и мочегонных.

Чрезвычайно важна профилактика нефропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных средств. При назначении препарата нужно учитывать факторы риска. Детальное обследование пациентов, нуждающихся в длительном назначении препаратов этой группы, позволит исключить бессимптомную коморбидную патологию почек, которая может быть усугублена при применении нестероидных противовоспалительных средств. Очень важно в такой ситуации учитывать



В. Ф. Жерносек

клубочковую фильтрацию и клиренс креатинина (очень низкий клиренс — менее 30 мл/мин — является противопоказанием для применения нестероидных противовоспалительных средств).

Всегда следует помнить, что необходимо избегать неблагоприятного сочетания нестероидных противовоспалительных средств с препаратами, которые увеличивают риск нарушения функции почек (циклоsporин, аминогликозиды). Стоит вопрос о выборе наименее нефротоксичного препарата.

Мы знаем факторы риска, клинические проявления. Механизмы профилактики не требуют затрат, важно внимательное отношение к пациенту в выборе адекватного низкотоксичного нестероидного противовоспалительного средства.

В. С. Пилотович, профессор кафедры урологии и нефрологии БелМАПО:

— Приведу данные, собранные в двух отделениях клинических больниц, где оказывают нефрологическую помощь жителям столицы. В 1-й городской клинической больнице Минска, где работает большое нефрологическое отделение, за 2 года госпитализировано 70 пациентов с острым тубулоинтерстициальным нефритом, у 35 из них заболевание ассоциировано с лекарственным воздействием (лидируют нестероидные противовоспалительные средства, в част-



В. С. Пилотович

ности, диклофенак, ибупрофен, а также аминокликозиды, антибиотики). В 4-ю городскую клиническую больницу Минска за аналогичный промежуток времени госпитализировали почти 90 человек с тяжелыми поражениями почек лекарственного происхождения (в основном от все тех же нестероидных препаратов).

Замечу, что в эти нефрологические отделения поступают пациенты с тяжелым течением нефропатии (легкие состояния не требуют проведения специализированного лечения), причем число госпитализированных неуклонно увеличивается. Необходимо акцентировать внимание, к чему приводит бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных средств. Кстати, некоторые перекосы отмечают и в практике врачей: в последнее время урологи стали чаще назначать инъекции диклофенака в сочетании с антибиотиками для снятия почечной колики, что может вызвать дополнительное повреждение ткани почек.

Нефрологические пациенты сегодня получают нестероидные противовоспалительные препараты гораздо реже, чем, скажем, 10 лет назад. Сегодня практически не назначаем индометацин, прибегаем к помощи нестероидных противовоспалительных средств при долечивании острого гломерулонефрита, когда функция почек уже стабилизировалась, восстановлен почечный кровоток, отмечается незначительный люмбалгический синдром или невысокая гипертермия (несколько дней приема вполне достаточно).

Хочется поделиться опытом лечения острого тубулоинтерстициального нефрита с помощью короткого курса кортикостероидов — превентивный метод терапии, чтобы исключить наступление полной анурии. Пациентам с нарушением функции почек, ассоциированным с приемом нестероидных противовоспалительных средств, вводим внутривенно 0,5–1,0 г метилпреднизолона в течение 2–3 дней. Получаем хороший эффект: появляется диурез, восстанавливается функция почек без применения диализной терапии (замечу, что

половина пациентов были «кандидатами» на проведение диализа).

Подниму еще один важный вопрос: хронический тубулоинтерстициальный нефрит у ревматологических пациентов. У многих таких больных хроническая болезнь почек достигает III–IV стадии. Отменить назначенные нестероидные противовоспалительные средства мы не можем, это означает привязать пациента к кровати, он просто не сможет двигаться. В таком случае речь идет лишь о том, чтобы использовать наименее токсичные препараты или уменьшить дозировку.

Ю. В. Горгун, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Беларусь, профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— Неоспорим тот факт, что нестероидные противовоспалительные лекарственные средства имеют побочные эффекты. С точки зрения гастроэнтерологии, на первое место выходят гастропатии — поражения слизистой оболочки желудка. Об этом прекрасно знают и пациенты, и врачи, стараются предпринимать меры, чтобы избежать развития тяжелых осложнений.

В то же время достаточно часто многие забывают о том, что нестероидные противовоспалительные препараты могут вызывать поражения печени (данные лекарства входят в тройку ведущих причин лекарственно-индуцированных поражений печени наряду с антибиотиками и антиконвульсантами).

Выделяют принципиально две различные группы поражений: первая группа — это поражения печени, которые связаны с употреблением парацетамола. В их основе лежит образование его токсичных метаболитов, такие поражения являются по своему характеру предсказуемыми и дозозависимыми и, по данным зарубежной статистики, представляют собой основную причину развития острой печеночной недостаточности. Развитие поражений второй группы может быть связано с приемом различных нестероидных противовоспалительных средств и происходит по типу идиосинкразии. Эти поражения не зависят напрямую от дозы и являются непредсказуемыми.

Также поражения печени можно разделить на несколько вариантов с позиции клинической значимости. Изменение «печеночных проб» под воздействием лекарств встречается довольно часто: от 4 до 10% пациентов, употребляющих нестероидные противовоспалительные средства, могут отмечать повышение трансаминаз (состояние носит бессимптомный характер, спонтанно разрешается после отмены препарата). Второй вариант — медикаментозно-индуцированное поражение печени, которое имеет конкретные биохими-



Представительство компании «Dr. Reddy's Laboratories Limited»

ческие критерии, клиническую симптоматику и может привести к фатальному исходу (острая печеночная недостаточность, острый лекарственный гепатит, хроническое поражение печени вплоть до развития цирроза). Важно дифференцировать данные состояния. Поражение печени, индуцированное приемом лекарственных средств, требует отмены препарата, игнорирование данной рекомендации может привести к драматичным последствиям.

Несколько слов скажу о факторах риска. Большое значение имеет правильность приема медикаментов, основная часть случаев развития острой печеночной недостаточности, лекарственно-индуцированных поражений печени, сопровождающихся тяжелыми последствиями, связаны с приемом избыточной дозы либо неконтролируемым приемом в течение длительного времени.

Нередко врачи, не вдаваясь в особенности действия медикаментов, стремятся отдать предпочтение более новому препарату, недавно появившемуся на фармацевтическом рынке, рассматривая его как более эффективную альтернативу старым медикаментам и не задумываясь при этом об аспекте безопасности. Между тем фармакологические новинки эксперты рассматривают как один из факторов риска развития гепатотоксичности. Чем меньше опыт применения препарата, тем большую осторожность должен проявлять врач.

Можно назвать общие факторы риска поражения печени: пожилой возраст пациента и женский пол, недостаточность питания (пациентам с дефицитом массы тела необходимо корректировать дозу препарата, соблюдать осторожность при назначении нестероидных противовоспалительных средств). Употребление алкоголя (особенно хроническое) на фоне приема лекарственных средств повышает риск развития гепатотоксического поражения печени. Отдельно следует отметить пациентов с синдромом Жильбера, поскольку они более подвержены гепатотоксическому поражению при приеме парацетамола.

Фактором риска является также сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов с другими лекарственными средствами, а также предшествующие заболевания печени (хронический гепатит, цирроз), что провоцирует изменение метаболизма медикаментов, которое может послужить основой токсического воздействия на печень.

Теоретически поражение печени может вызвать прием любого нестероидного противовоспалительного средства. Однако лекарства данной группы отличаются друг от друга по частоте поражения печени. Так, например, широко используемый диклофенак является одним из наиболее гепатотоксичных медикаментов этой группы. Ибупрофен относится к препаратам, имеющим благоприятный профиль безопасности с точки зрения воздействия на печень.

В. С. Пилотович:

— Что вы можете сказать о воздействии на печень нестероидных противовоспалительных средств у лиц с сахарным диабетом? Известно, что они могут ускорять развитие нефропатии.

Ю. В. Горгун:

— Сахарный диабет сам по себе является фактором риска развития патологии печени и нередко сочетается с такими поражениями, как стеатоз, стеатозогепатит, иногда с циррозом печени. Конечно, такие пациенты могут быть более подвержены негативному воздействию нестероидных противовоспалительных препаратов.

И. Д. Чижевская, руководитель Республиканского детского кардиоревматологического центра, главный внештатный специалист Минздрава Республики Беларусь по детской кардиологии и ревматологии, доцент кафедры педиатрии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— В педиатрии нестероидные противовоспалительные препараты назначают чаще всего с жаропонижающей целью, причем кратковременно. Наибольшие побочные эффекты мы отмечаем в детской ревматологической практике (в нашей стране около 1500 детей страдают ревматическими заболеваниями). Самыми распространенными в детском возрасте являются воспалительные заболевания суставов (в большинстве случаев ювенильный ревматоидный артрит), при которых врачи назначают нестероидные противовоспалительные препараты для купирования болевого синдрома на продолжительное время и в больших дозах, чем для снижения температуры.



Ю. В. Горгун, И. Д. Чижевская

Наряду с нестероидными противовоспалительными средствами сегодня врачи располагают большим арсеналом лекарств, что требует поднятия вопроса об их взаимодействии. Нестероидные противовоспалительные препараты являются симптоматическими лекарственными средствами, в то время как базисные иммуносупрессивные препараты (прежде всего метотрексат) также могут оказывать гепатотоксическое действие.

На фоне комбинированной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии мы наблюдаем транзиторное повышение трансаминаз. Крайне редко встречается поражение почек. Среди побочных эффектов при применении нестероидных противовоспалительных средств на первое место выходят гепатотоксичность и ulcerогенное действие (так называемые лекарственноиндуцированные гастропатии).

Мы стараемся назначать детям нестероидные противовоспалительные средства непродолжительно, хотя не исключены случаи, когда родители занимаются самолечением и используют эти препараты на протяжении многих месяцев. Если есть необходимость в применении нестероидных противовоспалительных препаратов мы рекомендуем отказаться от них в день приема метотрексата, так как побочные эффекты суммируются при комбинированной терапии.

В педиатрической ревматологической практике чаще отдается предпочтение ибупрофену, поскольку при его применении наблюдается меньше побочных явлений в отношении гастро-, гепато- и нефротоксичности. Жидкие формы препарата разрешены к применению в раннем возрасте. Это очень важно, так как у нас есть много детей, которые страдают воспалительными заболеваниями суставов в возрасте от 2 до 5 лет.

При длительном приеме нестероидных противовоспалительных средств мы обязательно рекомендуем принимать гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы).

А. Г. Захаренко:

— Применение монотерапии не всегда приводит к должному результату. Предлагаю заслушать результаты исследования комбинирования препаратов наших российских коллег.

А. А. Стремоухов (Москва), доктор медицинских наук, профессор, член Правления Российской ассоциации врачей общей практики (семейных врачей):

— Слово врача, его действия, рекомендации — важный инструмент, который должно использовать осмысленно. Назначение лекарственного препарата — это оружие, с помощью которого врач должен помочь своему пациенту победить болезнь. Но это оружие должно быть не только эффективным, но и безопасным.

Да, комбинированный прием лекарственных средств всегда вызывает интерес с точки зрения его эффективности и безопасности. Причем если многие согласны с эффективностью комбинированных препаратов (они для того и выпускаются), то проблема безопасности требует детального рассмотрения. В 2005 г., а затем в 2011 г. сотрудники кафедры общей врачебной практики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова совместно со специа-

листами Московской поликлиники № 209, Ступинской центральной районной больницы, поликлиник Российской академии наук в Санкт-Петербурге и Уфе провели исследования, посвященные лечению лихорадочного и болевого синдромов в амбулаторно-поликлинической практике.

Известно, что для купирования лихорадочного и болевого синдромов наиболее часто применяются парацетамол и ибупрофен. Эти препараты хороши как средства монотерапии, но еще более интересна их фиксированная комбинация — препарат «Ибуклин». В ходе исследований показана высокая клиническая эффективность ибуклина у пациентов с лихорадочным (например, при ОРВИ и других подобных состояниях) и болевым (остеоартроз, остеохондроз, торакалгии, люмбагии, ушибы и пр.) синдромами.

Согласно отзывам врачей и пациентов, эффективность комбинированного препарата достоверно выше, чем средств монотерапии (и лихорадка, и боль купируются быстрее, причем превосходящие анальгетические и антипиретические эффекты достигаются уже после первого и/или второго приема препарата, в первый же день лечения).

Но особо пристальное внимание мы уделяли нежелательным побочным эффектам, которые могли возникнуть в процессе лечения. И такие эффекты зарегистрированы. Однако количество их было невелико и не превышало аналогичных показателей, отмеченных при монотерапии указанных состояний парацетамолом или ибупрофеном. Как правило, «удар» приходится на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, в результате появляется изжога, тяжесть и чувство дискомфорта в эпигастрии. Все это диктует необходимость в ряде случаев надежно «прикрывать» желудок, назначая пациентам ингибиторы протонной помпы или H₂-блокаторы. Целесообразно давать очень четкий и понятный для пациента врачебный совет: что принимать, когда, каким объемом воды необходимо

запивать таблетку, и, что самое главное, самовольно не превышать длительность рекомендованного врачом лечения, указывая, что оптимальная длительность приема препарата составляет 3—5 дней. Следует отметить, что в ходе исследования ни один из выявленных побочных эффектов не потребовал досрочной отмены приема медикамента.

Мнение пациентов и врачей совпало, поэтому в ежедневной практике последние делают ставку на ибуклин. Еще раз отмечу, что нужно ответственно подходить к назначению нестероидных противовоспалительных средств, четко объяснить и озвучить все возможные нюансы, иначе даже очень хороший и «заслуженный» препарат может внезапно оказаться «плохим». Неконтролируемое назначение любого лекарственного средства может привести к негативным по-



А. А. Стремоухов

следствиям, что уж говорить о длительном и необоснованном применении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Е. Н. Карева (Москва), профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева РНИМУ им. Пирогова, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук:

— Поскольку я фармаколог, то на все клинические проблемы смотрю с позиции дозы препарата. В последнее время в силу развития научно-технического прогресса, который достиг своего апогея, и постепенно уменьшающегося количества новых молекул-кандидатов в лекарственные средства появляются вопросы использования уже существующих молекул. Приходится применять фармакологические подходы, прибегать к помощи такого явления, как потенцирование. Примером могут служить комбинированные лекарственные препараты.

Эффект потенцирования обеспечивает комбинация лекарств, причем каждый препарат целенаправленно действует на «свою» мишень, что исключает их конкуренцию и не приводит к простой суммации эффекта. В этих условиях для достижения желаемого терапевтического действия можно применять меньшие дозы компонентов. Использование комбинированных лекарственных средств позволяет минимизировать их побочные действия, которые, нужно отметить, в большинстве своем зависят от дозы препарата. Не секрет, что пациенты зачастую превышают терапевтическую дозировку. Таким образом, использование двух компонентов с разным механизмом действия в одном препарате позволяет достичь уровня анальгетической или антипиретической активности с помощью меньшей дозы каждого ингредиента.

Значит, мы получаем целевой эффект лекарственного средства с наименьшими побочными действиями. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, в качестве жаропонижающих средств только парацетамол и ибупрофен могут использоваться в педиатрии. Парацетамол действует быстро, но непродолжительно, вслед за ним вступает ибупрофен, который характеризуется длительным действием.

Комбинация парацетамола и ибупрофена наиболее эффективна для снижения температуры тела и купирования острого болевого синдрома. Противопоказаний у их сочетания (взаимодействия), с точки зрения классической фармакологии, нет. К тому же парацетамол и ибупрофен относятся к препаратам IV класса безопасности. Комбинация данных лекарственных средств даже в двойной дозе не повышает гепато- и нефротоксичность, а их побочные эффекты сравнимы с таковыми при использовании монотерапии. Нужно также отметить, что в ибуклине доза парацетамола и ибупрофена значительно снижена, что предохраняет пациента от передозировки (такая опасность существует при применении монотерапии), а длитель-



Е. Н. Карева

ность эффекта препарата на 4 ч дольше, чем при отдельном приеме его компонентов. Кстати, доза и соотношение концентраций действующих веществ в ибуклине для взрослых и детей разительно отличается, поэтому, разделив «взрослую» таблетку ибуклина, мы не получим «детскую», что нужно учитывать в связи с особенностями детской физиологии.

А. А. Стремюхов:

— Профилактика развития побочных эффектов — это грамотное и ответственное ведение пациента врачом, который контролирует его состояние, эффективность назначенного лечения. А для нашего человека лихорадка — это своеобразный символ заболевания, и пациент не простит врачу неумелых действий, которые не позволяют быстро и надежно, «здесь и сейчас» справиться с лихорадкой. Важно учитывать психологию пациента, который при лечении в стационаре соглашается на внутривенные вливания, многочисленные инъекции, большое количество таблеток, а в амбулаторных условиях, как правило, назначение нескольких препаратов считает избыточным «залечиванием». В такой ситуации комбинированный препарат — весьма удачное решение. Два взаимодополняющих и взаимоусиливающих друг друга компонента в одной лекарственной форме (каковой и является ибуклин) позволяют успешно и быстро справиться и с лихорадкой, и с болью.

Нужно уметь и доходчиво объяснять пациенту целесообразность назначения лекарственных препаратов, а если это пожилой человек — поработать и с его родственниками. Необходимо переломить ситуацию, изменить отношение населения к лечению, показать несостоятельность поиска «советов» в интернете или в аптеке. Неоднократно являлся свидетелем ситуации, когда «диагностика» и «назначение лечения» происходят именно в аптеке, и фармацевт (не будучи клиницистом!) рекомендует тот или иной препарат, основываясь только на невнятных и скудных жалобах посетителя. При этом, разумеется, речь не идет ни об обследовании человека, ни об анализе клинической ситуации, ни о возможных противопоказаниях для назначения определенных лекарств.

Нестероидные противовоспалительные средства являются своеобразной «палочкой-выручалочкой», позволяющей врачу успешно решать многие клинические задачи. Используются эти препараты очень часто, главное — много знать о них самому и грамотно работать с пациентами. Если не превышать разумных дозировок, убедить человека не пренебрегать

рекомендованной и обоснованной схемой приема лекарств, то проблем не будет. Комбинированный препарат «Ибуклин» использую уже 10 лет, претензий к нему не имею. Правда, ответственное ведение пациентов требует определенных временных затрат, что не всегда может позволить себе врач поликлиники. Но важно иметь желание... В конце концов, дорогу осилит идущий...

А. Г. Захаренко:

— Комбинированное применение парацетамола и ибупрофена показало хорошую эффективность не только в педиатрической, но и терапевтической практике. Если вспомнить советские годы, когда я только начинал свою врачебную практику, при лихорадочных состояниях также использовали комбинированную терапию (анальгин, димедрол и амидопирин), кололи «тройчатку»... Со временем эта комбинация претерпела разительные изменения... Спасением стало появление комбинированного препарата, который сочетал парацетамол и ибупрофен.

Акцентирую внимание на том, что важно не только назначить адекватное лечение, но объяснить пациенту, каков механизм действия того или иного препарата, рассказать о возможных побочных эффектах. Особенно это актуально в педиатрической практике. Нередко молодая, неопытная мама вместо того, чтобы поить лихорадящего ребенка водой, ложку за ложкой дает ибуклин, тщетно пытаясь за полчаса сбить

температуру с 39°C до нормальной. Она просто не понимает, что подобные необдуманные, необоснованные действия могут вызвать передозировку.

По официальной информации Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении, в 2013 г. в Беларуси ни одного случая развития побочных эффектов применения ибуклина у детей зарегистрировано не было. Несколько случаев зафиксировано у взрослых, но возникновение побочных действий приема препарата обусловлено самолечением (к тому же имело место сочетание с аспирином, анальгином, антибиотиками и употреблением алкоголя). Министерство здравоохранения отнесло ибуклин к препаратам рецептурного отпуска. Он доступен для пациентов, так как в нашей стране очень доступная медицинская помощь. Я не сомневаюсь в том, что при выписке рецепта врач объяснит, появление каких побочных эффектов лекарственного средства возможно, и расскажет о том, как правильно нужно принимать лекарство.

Безопасных лекарств не существует, просто нужно знать фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, соблюдать показания к применению и помнить о возможных побочных эффектах, предпринимать все меры для профилактики их развития.

*Подготовила Татьяна Ясевич
Фото автора*

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОЙ И ВЗРОСЛОЙ ПРАКТИКЕ

Котова О. В. Фотосенситивность: нежелательная реакция на локальную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами / О. В. Котова, И. В. Рябоконт // Рус. мед. журн.— 2014.— № 11.— С. 818—821.

Краткий курс истории НПВП / А. Е. Каратеев [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2012.— № 3.— С. 101—116.

Максимов М. Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов / М. Л. Максимов // Рус. мед. журн.— 2014.— № 28.— С. 2015—2021.— Библиогр.: 40 назв.

Михневич Э. А. Артериальная гипертензия при купировании подагрического артрита нестероидными противовоспалительными средствами / Э. А. Михневич // Мед. журн.— 2014.— № 3.— С. 86—90.— Библиогр.: 12 назв.

Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике / В. М. Студеникин [и др.] // Леч. врач.— 2011.— № 11.— С. 82—84.

Овсянникова Е. М. Вопросы оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в педиатрической практике / Е. М. Овсянникова, Н. А. Коровина // Мед. совет.— 2014.— № 6.— С. 35—38.

Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 / А. Е. Каратеев [и др.] // Науч.-практ. ревматология.— 2014.— № 6.— С. 600—606.— Библиогр.: 25 назв.

Пахомова И. Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий / И. Г. Пахомова // Рус. мед. журн.— 2014.— № 10.— С. 772—776.— Библиогр.: 7 назв.

Пахомова И. Г. НПВП-индуцированные повреждения пищевода. Возможности фармакопротекции / И. Г. Пахомова, А. Е. Каратеев // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.— 2011.— № 9.— С. 120—124.

Сологова С. С. Эффективность и гастропротективные свойства нового противовоспалительного препарата: амтолметин гуацил в лечении болевого синдрома / С. С. Сологова, М. Л. Максимов // Рус. мед. журн.— 2014.— № 18.— С. 1367—1370.— Библиогр.: 16 назв.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения лекарственных средств «Ацеклофенак» (airtal) и «Диклофенак» (diclorol) у пациенток с гонартрозом I—II рентгенологической стадии / Н. А. Мартусевич [и др.] // Мед. новости.— 2012.— № 8.— С. 55—58.— Библиогр.: 9 назв.

Стрюк Р. И. Клиническая эффективность и безопасность мелоксикама в терапевтической практике / Р. И. Стрюк // Фарматека.— 2011.— № 9.— С. 45—49.

Тамкаева М. К. Оценка эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов при болевых синдромах в практике дежурного врача / М. К. Тамкаева, А. А. Сугаипов, С. М. Комиссаров // Врач скорой помощи.— 2010.— № 7.— С. 44—53.

Успенский Ю. П. Клинические аспекты эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных средств: гастро- и гепатотоксичность / Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова // Фарматека.— 2008.— № 12.— С. 90—95.

Ушкалова Е. А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства — новый взгляд на эффективность и безопасность / Е. А. Ушкалова // Фарматека.— 2004.— № 7.— С. 26—33.— Библиогр.: 59 назв.

Фокина Н. М. НПВП: системное и локальное применение (выбор специалиста) / Н. М. Фокина, Е. Н. Дудник // Рус. мед. журн.— 2013.— № 6.— С. 320—321.

Шамуилова М. М. Оценка эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в практике дежурного врача в многопрофильном стационаре / М. М. Шамуилова, А. Л. Верткин, Е. В. Адонина // Врач скорой помощи.— 2011.— № 4.— С. 10—18.

Шептулин А. А. Как снизить риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)? / А. А. Шептулин // Рус. мед. журн.— 2014.— № 10.— С. 787—791.— Библиогр.: 27 назв.

Юдельсон Я. Б. Эффективность и безопасность применения препарата «Нейродикловит» при дорсалгии / Я. Б. Юдельсон, А. П. Рачин, О. О. Белогорохов // Фарматека.— 2008.— № 20.— С. 132—135.

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



Проведение заседаний за круглым столом в редакции журнала «Здравоохранение» уже стало доброй традицией. Причем с каждым годом мы расширяем свои границы. В дискуссиях уже принимают участие не только практические врачи нашей страны, ведущие специалисты республиканских научно-практических центров, профессора, корифеи отечественной науки, но и коллеги из Российской Федерации, а также специалисты из дальнего зарубежья. Но и на этом не стали останавливаться.

В марте состоялась **дискуссия по вопросам профилактики распространения гемоконтактных инфекций**. В ней приняли участие старшие и главные медицинские сестры столичных клиник, врачи-эпидемиологи, ведущие специалисты Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, представители Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В роли ведущего заседания выступил профессор кафедры общей гигиены Белорусского государственного медицинского университета Михаил Иванович Римжа.

Поскольку в ходе беседы поднимались и обсуждались вопросы, волнующие не только врачей, но и медицинских сестер, основные моменты дискуссии будут опубликованы в издании для специалистов со средним медицинским образованием — в третьем номере журнала «Медицинские знания», являющегося приложением к журналу «Здравоохранение».



Отвечает зав. социально-экономическим отделом Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения Н. Н. Купрейчик.

• Имеет ли право главный врач привлекать врача к работе в выходной день? Как должна оплачиваться такая работа?

— Право нанимателя на привлечение работника без его согласия к сверхурочной работе или работе в выходные дни для оказания экстренной медицинской помощи определено ст. 121 и 143 Трудового кодекса (ТК) Республики Беларусь.

Привлечение к работе в выходной или праздничный день сверх установленного графика работы осуществляется по приказу руководителя организации.

В соответствии со ст. 69 ТК Республики Беларусь за каждый час работы в сверхурочное время, в государственные праздники, праздничные и выходные дни сверх заработной платы, начисленной за указанное время, работникам с повременной оплатой труда производится доплата — не ниже часовых тарифных ставок (оклады).

Начисление заработной платы производится за все часы работы в сверхурочное время, в государственные праздники, праздничные и выходные дни из расчета оклада по занимаемой должности с учетом наличия действующей квалификационной категории, всех повышений тарифного оклада, а также надбавок и доплат, установленных по занимаемой должности.

Доплата производится из расчета тарифного оклада, исчисленного с учетом имеющейся квалификационной категории, без повышений, надбавок и доплат.

За работу в сверхурочное время, в государственные праздники, праздничные и выходные дни премии начисляются на заработок на одинарную тарифную ставку.

• Какая продолжительность рабочего времени должна быть установлена для врача ультразвуковой диагностики в поликлинике? Чем это определяется?

— Продолжительность ежедневной работы (смены) устанавливается нанимателем исходя из нормы продолжительности рабочей недели в соответствии с ч. 3 ст. 115 ТК Республики Беларусь.

Постановлением Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь № 57 от 07.07.2014 «О некоторых вопросах предоставления компенсации по условиям труда в виде сокращенной продолжительности рабочего времени» (далее — Постановление № 57) врачам-специалистам, занятым ультразвуковой диагностикой во всех организациях здравоохранения, установлена сокращенная продолжительность рабочего времени — 35 ч в неделю (гл. 34 п. 456).

Для справки: до вступления в силу Постановления № 57 недельная продолжительность рабочего времени для врачей ультразвуковой диагностики составляла 38,5 ч в неделю.

Инструкцией о порядке предоставления работникам компенсации по условиям труда в виде сокращенной продолжительности рабочего времени, утвержденной Постановлением № 57, установлено, что компенсация по условиям труда в виде сокращенной продолжительности рабочего времени (35 ч) предоставляется работникам в дни занятости выполнением работ с вредными и (или) опасными условиями труда, подтвержденными результатами аттестации, не менее 80% от продолжительности ежедневной работы (смены).

Отвечает главный правовой инспектор труда Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения Т. П. Диско.

• Допускается ли врач-интерн к самостоятельной работе?

— Лица, получившие высшее медицинское (фармацевтическое) образование, а также лица, не имеющие указанного образования, претендующие на занятие должностей врачей-

специалистов (провизоров-специалистов), за исключением категорий лиц, которым Министерством здравоохранения Республики Беларусь предоставлено право сдачи квалификационного экзамена без прохождения интернатуры, направляются для прохождения интернатуры в качестве врача-интерна (провизора-интерна) в организации здравоохранения в целях углубления знаний и приобретения практических навыков для последующей самостоятельной трудовой деятельности в качестве врача-специалиста (провизора-специалиста).

Врач-интерн (провизор-интерн) обязан:

— в полном объеме выполнять задания, предусмотренные планом, программой интернатуры и индивидуальным планом врача-интерна, а также обязанности, определенные его должностной инструкцией;

— работать над повышением своего профессионального уровня;

— выполнять требования правил внутреннего распорядка базы интернатуры;

— изучать и строго соблюдать инструкции по вопросам охраны труда и производственной санитарии;

— соблюдать принципы медицинской этики и деонтологии, врачебной тайны.

Врач-интерн (провизор-интерн) несет ответственность за результаты выполненной работы в соответствии с действующим законодательством.

Врач-интерн (провизор-интерн) в период прохождения интернатуры осуществляет практическую деятельность в пределах нормы, определенной для врачей-специалистов (провизоров-специалистов), работающих в организациях здравоохранения по соответствующей специальности.

Необходимо обратить внимание, что врачам-интернам (провизорам-интернам) запрещается работа на врачебных (провизорских) должностях на условиях совместительства и сверх установленной продолжительности рабочего времени.

Врачи-интерны не должны включаться в приказ о дежурствах по структурным подразделениям.

Согласно ст. 57 Закона Республики Беларусь № 2435-XII от 18.06.1993 «О здравоохранении» врач-интерн допускается к медицинской деятельности и оказывает медицинскую помощь пациентам под контролем медицинских работников, отвечающих за их подготовку.

• Может ли работник потребовать расторжения контракта?

— Расторжение контракта по требованию работника возможно лишь при наличии определенных обстоятельств. В ТК Республики Беларусь приведены лишь некоторые обстоятельства, которые закон называет уважительными и наличие которых дает работнику право требовать досрочного расторжения контракта:

— болезнь или инвалидность работника, препятствующая выполнению работы по трудовому договору;

— нарушение нанимателем законодательства о труде, коллективного или трудового договора (ч. 1 ст. 41 ТК);

— другие уважительные причины.

Перечень обстоятельств не является исчерпывающим, и судебная практика в качестве уважительных причин признает также (ч. 2 п. 19 Постановления Пленума № 4): состояние здоровья; выход на пенсию; изменение места жительства; необходимость ухода за больными членами семьи и др.

Разъясняем, что наниматель вправе запросить у работника документы, подтверждающие наличие определенных обстоятельств, а работник обязан их предъявить (п. 19 Постановления Пленума № 4). Эти документы должны свидетельствовать о том, что работа у данного нанимателя станет невозможной или значительно затрудненной либо возникнут препятствия для ее выполнения. Законодательством не установлены требования к таким документам (форма, содержание и т. п.).



Н. С. ШУМИН

МОИСЕЙ АНИСИМОВИЧ ХАЗАНОВ (1887—1964)

Музей истории медицины Беларуси

Из плеяды выдающихся врачей, стоявших у истоков белорусского здравоохранения, заметная роль принадлежит одному из организаторов здравоохранения в Бобруйске, первому директору Белорусской медицинской академии последипломного образования (1931) и Витебского медицинского института (1934) доктору медицинских наук, профессору Моисею Анисимовичу Хазанову.

М. А. Хазанов родился в Вильно 22.12.1887 (03.01.1888) в семье рабочего-красильщика. С малых лет, видя тяжелое материальное положение родителей и желая им помочь, пошел работать по найму: вначале учеником в типографии, затем курьером в конторе и конторщиком. За участие в Первой русской революции (1905—1907) был арестован. После освобождения из тюрьмы лишился работы и был вынужден эмигрировать в Швейцарию, где работал чернорабочим на фабрике, курьером, развозчиком.

В 1908 г. при поддержке В. И. Ленина он поступил на философский и одновременно медицинский факультеты Бернского университета, после окончания которого в 1913 г. Моисей Анисимович был оставлен врачом-ассистентом на кафедре нервных и психических болезней университета.

Возвращение в Российскую империю омрачилось арестом. После разбирательств М. А. Хазанов был отпущен для сдачи государственных экзаменов по медицине в Казанском университете. Получив диплом врача был выслан в Бобруйск и мобилизован в действующую армию.

Во время Первой мировой войны Моисей Анисимович служил в Минском и Смоленском военных госпиталях, воинских частях, санитарных и противохолерных отрядах на Западном и Румынском фронтах. В должности начальника противохолерного отряда на Западном фронте заболел холерой и едва не умер.

В декабре 1917 г. М. А. Хазанов переехал в Бобруйск, где находилась его семья. Здесь он застал мятеж расквартированного в Бобруйске Первого польского корпуса генерала И. Р. Довбор-Мусницкого, пережил немецкую и польскую оккупации.

Во время немецкой оккупации он был вынужден заниматься не столько врачебной работой, сколько переводами, уроками, перебивался случайными за-

работками от ночных дежурств. После вывода немецких войск с территории Белоруссии в ноябре 1918 г. Моисей Анисимович устроился на работу в Бобруйскую советскую больницу заведующим терапевтическим отделением.

Созидательная работа продолжалась несколько месяцев и была прервана начавшейся советско-польской войной (1919—1921). На оккупированной поляками территории установился режим террора: избивали и грабили население, сжигали деревни и города, разрушали культурные и лечебные учреждения, уволили всех неугодных врачей. В Бобруйске, как и в других местах республики, были устроены лагеря для военнопленных. В результате нищеты, голода и антисанитарии на оккупированной территории возникли эпидемии холеры, тифа и других заболеваний.

В октябре 1919 г. в лагере для военнопленных, размещенном в Бобруйске, вспыхнула большая эпидемия тифа. Под руководством М. А. Хазанова из

местных врачей, среднего медицинского персонала и добровольцев был создан санитарно-эпидемический отряд. Первым делом из помещений госпиталя были вынесены умершие в приспособленное под морг помещение бывшего цэйтхауза. Из числа военнопленных создана группа санитаров. Благодаря усилиям В. О. Морзона и М. А. Хазанова больные сыпным, возвратным и брюшным тифом были размещены по отдельным палатам. Часто для спасения

пленных врачи приписывали им то или иное заболевание, лечение которого требовало их перемещения в городскую больницу.

В результате самоотверженной деятельности медицинского персонала и местных жителей удалось приостановить эпидемию, наладить питание и спасти от неминуемой смерти сотни военнопленных.

После освобождения Бобруйска Моисей Анисимович возглавил восстановленный Бобруйский уездный отдел здравоохранения. При нем были приняты меры по быстрой ликвидации эпидемий, организации и строительству сети лечебно-профилактических и санитарно-эпидемических учреждений в Бобруйске и уезде.

В 1924 г. М. А. Хазанов переехал в Минск, был принят на должность ассистента клиники нервных болезней медицинского факультета БГУ. В 1930 г. он был избран доцентом, а в 1933 г. — заведующим кафедрой нервных болезней Белорусского медицинского института. Одновременно Моисей Анисимович являлся заместителем директора института по учебной работе. Вскоре ему было присвоено звание профессора (1933) и присуждена ученая степень доктора медицинских наук (1934).

В это время Моисей Анисимович работал под началом основателя белорусской неврологической шко-



лы заслуженного деятеля науки БССР, академика Михаила Борисовича Кроля, который высоко ценил молодого коллегу. Он так отзывался о научной деятельности Моисея Анисимовича: «М. А. Хазанов рядом с большой организационной работой и общественной деятельностью на ответственных постах развил очень ценную и плодотворную научную деятельность. Его работы в области невропатологии известны далеко за пределами СССР. Клиницист по преимуществу, он во всех работах из точного кропотливого изучения фактического материала обнаруживал большое умение его собирать, обработать и дать ему надлежащую оценку... Темы его работ взяты из актуальных вопросов советского здравоохранения и касаются самых разнообразных проблем научно-практической медицины...» (1933).

В 1934 г. М. А. Хазанов возглавил второе на территории Белоруссии высшее медицинское учебное заведение — Витебский медицинский институт. К своим обязанностям Моисей Анисимович приступил энергично, используя накопленные за жизнь знания и опыт, тем более эта работа была для него не новой, еще в 1931 г. он принимал активное участие в организации, а затем и возглавил Белорусский институт усовершенствования врачей. Вместе с ним к работе приступили такие известные в СССР и за рубежом профессора, как Г. А. Фещенко, Н. Т. Петров, В. О. Морзон, Ф. Я. Бернштейн, Г. И. Каган, Г. Х. Карпилов, А. С. Фурман. О том, как обстояли дела в новом институте, можно судить из докладной записки директора М. А. Хазанова секретарю Витебского городского комитета КПБ Журавлеву: «Медвуз пачаў працаваць са снежня месяца 1934 г. За гэты час у вельмі складаных умовах за адзін месяц арганізаваны 2 агульнажыццё для студэнтаў, скончаны і ўкамплектаваны набор 4 курсаў, укамплектаваны амаль поўнаасцю прафесарскі склад, закуплена абсталяванне, набыт інвентар і падручнікі, заняты праводзяцца нармальна і бесперабойна на ўсіх курсах».

В конце июня 1941 г. состоялся седьмой выпуск врачей (174 человека), но дальнейшая плодотворная работа института была прервана Великой Отечественной войной. По решению правительства институт был эвакуирован в Челябинск (Россия), а многие сотрудники, выпускники и студенты призваны в ряды Красной Армии.

Во время войны Моисей Анисимович был начальником лечебной части и одновременно — начальником эвакуационного пункта, главным консультантом по нервным и нейрохирургическим болезням Уральского военного госпиталя в Челябинске. В 1943 г. в связи с возобновлением деятельности Белорусского медицинского института в Ярославле М. А. Хазанова отозвали из армии и назначили на должность заведующего ка-

федрой нервных болезней. После освобождения Беларуси в 1944 г. он вернулся вместе с медицинским институтом в Минск, где продолжал работать на вышеупомянутой кафедре, одновременно заведя клиникой нервных болезней (до 1958 г.).

На протяжении всей жизни М. А. Хазанов активно занимался научной работой и подготовкой медицинских кадров высшей квалификации. Основные научные труды М. А. Хазанова посвящены вопросам нейроинфекций, нейроинтоксикаций, опухолей нервной системы и другим аспектам медицины. Он работал над проблемой полиомиелита, впервые в СССР дал его описание («Эпидемия полиомиелита в Белоруссии», 1926; «Некоторые данные о детском эпидемическом параличе в БССР», 1938). Впервые описал эпидемический энцефалит в БССР, работал над проблемами его эпидемиологии и клиники («Клещевой энцефалит и некоторые другие вирусные нейроинфекции в Белоруссии», 1949; «Клиника и течение клещевого энцефалита в Белоруссии (по данным клиники)», 1955). Описанный им симптом пирамидной недостаточности вошел в литературу как «рефлекс Хазанова». Важное место в научной деятельности заняло изучение опухолей нервной системы («Опухоли и псевдоопухоли спинного мозга», 1940; «Клиника и диагностика опухолей нервной системы» с соавт., 1951, 1954). Всего им было опубликовано свыше 170 научных работ, в том числе ряд монографий и брошюр. Он является соавтором «Учебника нервных болезней» (1934). Под его руководством выполнены 5 докторских и 18 кандидатских диссертаций.

Наряду с многосторонней научно-педагогической и врачебной деятельностью профессор М. А. Хазанов вел большую общественную работу. В течение длительного периода он был председателем Ученого медицинского совета Народного комиссариата (министерства) здравоохранения БССР, Республиканского бюро врачебной секции союза «Медсантруд» (1924—1928), заместителем председателя Белорусского общества невропатологов и психиатров, членом правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров, редактором журнала «Бобруйские медицинские известия» (1918—1924), председателем методического бюро Минского медицинского института (1950).

За самоотверженный и безупречный труд профессор М. А. Хазанов награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени, медалями «За победу над Германией» и «За трудовую доблесть», значком «Отличник здравоохранения», а также Почетными грамотами Верховного Совета БССР.

Ушел из жизни Моисей Анисимович Хазанов 21 декабря 1964 г., оставив после себя великую память — спасенные им жизни. Похоронен в Минске.

Мудрые мысли знаменитых врачей



С. П. Боткин — основатель обширной школы русских клиницистов, и влияние его сохранится на все времена.

И. И. Мечников

В русской медицине он то же самое, что Тургенев в литературе — по таланту...

А. П. Чехов

СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ БОТКИН (1832—1889)

♦ Бодрое состояние духа врача необходимо как для больного, так и для окружающих.

♦ Болеет только живой организм, и так как болезнь составляет одно из многих проявлений жизни, то изучение этой последней и должно составлять основу научной медицины.

♦ Болезнь не есть нечто особенное, самостоятельное, — она представляет обычные явления жизни при условиях, не выгодных организму, который или умирает, или в силу своей приспособляющейся способности восстанавливает свое равновесие, достигая таким образом более или менее полного выздоровления, или же остается больным, сохраняя иногда способность передать болезнь или расположение к ней потомству.

♦ Болезнь как явление нарушенного равновесия жизни должна была явиться с первыми ее признаками на земле. Изучение человека и окружающей его природы в их взаимодействии, с целью предупредить болезни, лечить и облегчать — составляет ту отрасль человеческого знания, которая известна под общим именем медицины.

♦ В клинике вы должны научиться рациональной практической медицине, которая изучает больного человека и отыскивает средства к излечению или облегчению его страданий.

♦ В некоторых случаях совет разумного человека бывает лучше совета плохого специалиста, действующего под влиянием какого-нибудь ложного или одностороннего воззрения.

♦ ... Все истинные популяризаторы и проповедники каких-либо новых идей едва ли бы имели успех, не будучи фанатами.

♦ Все лекарственные вещества, применяемые по соответствующим показаниям, хороши, каждое из них имеет свои права. Но употребляя различные лечебные методы, не думайте только, что вы лечите самую суть болезни. Врач лишь помогает организму справиться с болезнью его собственными защитными приемами.

♦ Главнейшие и существенные задачи практической медицины — предупреждение болезни, лечение болезни развившейся и, наконец, облегчение страданий больного человека. Единственный путь к выполнению этих высоких задач — изучение природы, изучение здорового и больного человека.

♦ Если учащийся овладел клиническим методом, то он вполне готов для самостоятельной деятельности, исследовать, наблюдать, делать заключения не по инстинкту, а сознательно на основании своего знания, подкрепленного трудами других наблюдателей, с которыми он будет знакомиться путем литературных занятий.

♦ Задача клинического преподавания состоит в том, чтобы начинающий овладел методом клинического исследования и приемами умозаключения в такой степени, чтобы быть самостоятельным деятелем.

♦ Индивидуализация каждого случая, основанная на осязательных научных данных, и составляет задачу клинической медицины и вместе с тем самое твердое основание лечения, направленного не против болезни, а против страдания больного.

♦ Каждая наша диагностика есть в сущности только гипотеза, то более, то менее вероятная, и мы не можем отказаться от построения ее, каким бы запутанным ни был случай... Гипотеза тем ближе к факту, чем больше было данных, на основании которых она построена.

♦ Казуистика есть основание практической медицины и лучшая школа для практического врача.

♦ Клиницист-преподаватель ставит себе первой задачей передать учащимся тот метод, руководствуясь которым молодой практик был бы в состоянии впоследствии самостоятельно применять свои теоретические врачебные сведения к больным индивидуумам, которые ему встретятся на его практическом поприще.

♦ Клиническая медицина есть связующее звено теории с практикой и имеет главной целью научить лечить больного.

♦ Лучший тот врач, который умеет внушить больному надежду: во многих случаях это является наиболее действенным лекарством.

♦ Медицина представляет ту область человеческого знания, зачатки которого относятся к первым шагам сознательного отношения человека к окружающей его среде.

♦ Наблюдая больного, необходимо помнить, что диагноз есть более или менее вероятная гипотеза, которую необходимо постоянно проверять.

♦ *Нелегко дается применение знаний к индивидуальным случаям, и каждый из нас проходит через ряд мучительных сомнений и ошибок, прежде чем достигнет умения правильно применять с гуманной целью свои теоретические врачебные сведения, со спокойной совестью, без последующих нравственных пыток.*

♦ *Необходимо иметь истинное призвание к практической деятельности врача, чтобы сохранить душевное равновесие при различных неблагоприятных условиях его жизни, не впадая при неудачах в уныние или самообольщение при успехах. Нравственное развитие врача-практика поможет ему сохранить его душевное равновесие, которое дает ему возможность исполнять священный долг перед ближним и Родиной, что и будет обуславливать истинное счастье его жизни.*

♦ *Необходимо читать с выбором, умея пропускать несущественное, мало дающее, останавливаясь на солидных трудах и исследованиях, дающих новые факты и, главное, новые истины.*

♦ *Особенность военной медицины состоит в особенности быта солдат... Изучение быта солдат должно быть главнейшей основой деятельности военного врача.*

♦ *... Первая задача при лечении должна состоять в том, чтобы держать вашего больного в состоянии возможного физиологического равновесия, соединенного с переменной обстановки и образа жизни.*

♦ *Понятие болезни неразрывно связано с ее причиной, которая исключительно всегда обуславливается внешней средой, действующей или непосредственно на заболевший организм или через его ближайших и отдаленных родственников.*

♦ *Предупреждать развитие заболеваний, уменьшить количество тех, кто заболел, будет еще важнее, чем вылечить захворавшего.*

♦ *Преподавание знаний в форме катехизисных истин не возбуждает пытливости, обуславливающей дальнейшее развитие.*

♦ *При практических занятиях чрезвычайно полезно чтение брошюр и монографий, относящихся к тем случаям, которые подлежат наблюдению в данное время.*

♦ *Приемы, употребляемые в практике для исследования, наблюдения и лечения больного, должны быть приемами естествоиспытателя, основывающего свое заключение на возможно большем количестве строго и научно наблюдаемых фактов.*

♦ *Простуда — это толчок, нарушающий равновесие в нашем организме.*

♦ *Реакция организма на вредно действующее на него влияние внешней среды и составляет сущность больной жизни.*

♦ *Совет больному разумного человека гораздо лучше рецепта худого врача.*

♦ *Успех и прочное развитие практической медицины будут обуславливаться уменьшением значения в ней инстинкта и большего подчинения науке или разуму. Чем более сознательным будет заключение врача при постели больного, тем более оно будет удачным.*

♦ *Учащегося нельзя познакомить в течение клинического преподавания со всеми разнообразными индивидуальными проявлениями жизни больного организма, клиницист-преподаватель ставит себе первой задачей передать учащимся тот метод, руководствуясь которым молодой практик был бы в состоянии впоследствии самостоятельно применять свои теоретические врачебные сведения к больным индивидуумам, которые ему встретятся на его практическом поприще.*

♦ *Целью клинической медицины является предупреждение болезней, лечение развившейся болезни и облегчение страданий больного человека.*

♦ *Чтобы избавить больного от случайностей, а себя от лишней угрызений совести и принести истинную пользу человечеству, неизбежный для этого путь есть научный, ...который не должны оставлять, приступая к практической медицине.*

♦ *Эксперимент на человеке допускается только в исключительных случаях, когда мы вполне можем быть убеждены в его безвредности.*

♦ *Я считаю непозволительным врачу высказывать больному сомнения о возможности неблагоприятного исхода болезни.*

Подготовил В. С. Улащик

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 4 2015 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)

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

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 24.03.2015.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 11,3

Тираж 1856 экз. Зак. 771

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

Типография:

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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