

Клиническая медицина

- Анфиногенова Е. А., Черствый Е. Д.** Клинико-морфологическая характеристика аденомиоза при активном и неактивном течении 2
- Смолей Н. А.** Осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эндемичным диффузным зобом и гестозом 8
- Гуляева Ю. В.** Генетические нарушения в системе репарации ДНК при наследственном неполипозном колоректальном раке 15

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М.** Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации линаглиптин/метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа 21

Лекции и обзоры

- Вайнилович Е. Г., Горчакова А. Г., Бурькин П. С.** Принципы ведения детей с болевым синдромом 28

Дискуссии

- Хурса Р. В., Войткова М. В.** Классификация гемодинамических состояний на основе суточного мониторирования артериального давления 39
- Ростовцев В. Н.** Этапы медицинской помощи 48

Обмен опытом

- Лендина И. Ю., Змачинский В. А., Цвирко Д. Г., Сальников К. В., Искров И. А.** Переносимость терапии острого миелоидного лейкоза высокими дозами антрациклинов и цитарабина 52
- Красный С. А., Демешко П. Д.** Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и 3D-конформной лучевой терапии при раке предстательной железы 57
- Ниткин Д. М., Гапоненко А. Д., Вилуха А. И.** Дистрептаза в комплексной терапии хронического бактериального простатита 62

В помощь практическому врачу

- Гончарова Ю. А., Сорока Н. Ф.** Возможности ультразвуковой диагностики поражений суставов и околоуставных структур 67

История медицины

- Усович А. К.** Зоя Измайловна Ибрагимова (к 100-летию со дня рождения) 73
- Улащик В. С.** Великие имена в истории физиотерапии. Сообщение 19. Н. И. Гращенко и физические методы лечения 75

В свободный час

- Мудрые мысли знаменитых врачей 79

Clinical Medicine

- Anfinogenova E. A., Cherstvy E. D.** Clinical and morphological characterization of adenomyosis active and non-active course
- Smolei N. A.** Complications of pregnancy course, delivery and postpartum period at women with thyroid pathology and eclampsia
- Gulyaeva Yu. V.** Genetic disorders in DNA repair system in case of inherited non-polypous colorectal cancer

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Kozhanova I. N., Romanova I. S., Gavrilenko L. N., Sachek M. M.** Pharmacoeconomic evaluation of fixed combination Linagliptin/Metformin for type 2 diabetes treatment

Lectures and Reviews

- Vainilovich E. G., Gorchakova A. G., Burykin P. S.** Principles of managing children with pain syndrome

Discussions

- Khursa R. V., Voitkova M. V.** Classification of hemodynamic states basing on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring
- Rostovtsev V. N.** Stages of medical care

Sharing Experience

- Lendina I. Yu., Zmachinsky V. A., Tsvirko D. G., Salnikov K. V., Iskrov I. A.** Tolerance of anthracycline antibiotic and Cytarabine high dosed therapy for acute myeloid leukemia

- Krasny S. A., Demeshko P. D.** Comparative analysis of remote outcomes of radical prostatectomy and 3D-conform beam therapy for prostate carcinoma
- Nitkin D. M., Gaponenko A. D., Vilyukha A. I.** Distreptaza in complex management of chronic bacterial prostatitis

Help to Practitioner

- Goncharova Yu. A., Soroka N. F.** Musculoskeletal ultrasound in diagnosis of articular and periarticular structure pathology

History of Medicine

- Usovich A. K.** Zoya Ibragimova (to the centennial anniversary)
- Ulashchik V. S.** Great names in history of physiotherapy. Report 19. N. I. Grashchenkov and physical methods of treatment

At Leisure Time

- Celebrated doctors' profound expressions



Е. А. АНФИНОГЕНОВА, Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДЕНОМИОЗА ПРИ АКТИВНОМ И НЕАКТИВНОМ ТЕЧЕНИИ

Белорусский государственный
медицинский университет

Цель исследования. Определить клинико-морфологические особенности аденомиоза при активном и неактивном течении заболевания.

Материал и методы. Исследовали операционные биоптаты, взятые от 33 больных женщин в возрасте 38—56 лет с морфологическим диагнозом «аденомиоз» в сочетании с миомой матки. В качестве группы сравнения исследованы операционные биоптаты, полученные у 11 пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки без патологии тела матки и придатков; средний возраст обследованных составил $31,0 \pm 0,6$ года.

Экспрессию α -рецепторов эстрогена ($\text{ЭР-}\alpha$) и рецепторов прогестерона определяли иммуногистохимическим методом с применением непрямого иммунопероксидазного метода. Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Для статистического анализа полученных данных использовали тест Манна—Уитни.

Результаты. Морфологически клинически активный аденомиоз представлен активными растущими очагами и активными очагами с признаками стабилизации. При клинически неактивном аденомиозе морфологически выделяются неактивные очаги и неактивные регрессирующие очаги. Уровень экспрессии $\text{ЭР-}\alpha$ в эндометрии у лиц с активным аденомиозом не имеет статистически значимых различий по сравнению с таковым в эндометрии у обследованных из группы сравнения. У пациентов с неактивным аденомиозом в эндометрии рецепторов меньше, чем в эндометрии у лиц из группы сравнения и в эндометрии у обследованных с активным аденомиозом. В очагах активного аденомиоза уровень экспрессии $\text{ЭР-}\alpha$ статистически значимо выше, чем в очагах неактивного аденомиоза. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона в очагах активного аденомиоза статистически значимо ниже по сравнению с таковым в неактивных очагах. В эндометрии при активном аденомиозе уровень экспрессии рецепторов прогестерона статистически значимо меньше, чем в эндометрии при плоскоклеточном раке шейки матки. У пациентов с неактивным аденомиозом уровень экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии статистически не отличался от уровня экспрессии в эндометрии у лиц из группы сравнения.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что при клинически активном и неактивном течении аденомиоза морфологически в миометрии

определяются разные типы очагов с различным рецепторным статусом. Кроме этого, выявлены различия в рецепторном статусе эндометрия, что необходимо учитывать при проведении гормональной терапии у пациенток с данным заболеванием.

Ключевые слова: аденомиоз, β -рецептор эстрогенов, α -рецептор эстрогенов, рецептор прогестерона.

Эндометриоз и миома матки являются одними из наиболее распространенных заболеваний женской половой системы в репродуктивном возрасте. Удельный вес данной патологии в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 12 до 50% [1]. Частота сочетания аденомиоза с лейомиомой матки достигает 80% [2]. Среди всех случаев генитального эндометриоза 70—90% представлено аденомиозом, характеризующимся наличием очагов эктопического эндометрия в миометрии. Клинически эндометриоз проявляется нарушениями репродуктивной и менструальной функций, стойким болевым синдромом, нарушением функции смежных органов, что влечет за собой ухудшение общего состояния и снижение работоспособности больных [3]. Степень выраженности клинических проявлений заболевания различна, что позволяет выделить активное и неактивное течение патологического процесса [4]. Причины различной клинической активности недостаточно изучены, уточнение типа аденомиоза и темпов его прогрессирования вызывает значительные трудности.

Аденомиоз является гормонозависимым заболеванием, при котором возникновение и рост его очагов обусловлены как уровнем половых стероидных гормонов, так и рецепторным статусом клеток [2]. Первостепенную роль в патогенезе гормонозависимой патологии матки играют эстрогены и прогестерон. Они реализуют свои функции через ядерные рецепторы. Каждый рецептор имеет область связывания лиганда и участок, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК. Другими словами, ядерные рецепторы, активируемые лигандом, являются факторами транскрипции. В то время как пептидные гормоны влияют на постсинтетические события, стероидные гормоны оказывают воздействие на геном клетки. Ядерные рецепторы эстрогенов (ЭР), как и рецепторы прогестерона, представлены двумя основными типами: $\text{ЭР-}\alpha$ и $\text{ЭР-}\beta$. Данные литературы, указывающие на связь уровня экспрессии $\text{ЭР-}\beta$, $\text{ЭР-}\alpha$, а также рецепторов прогестерона

с клинической активностью аденомиоза, крайне малочисленны и противоречивы.

Современной тенденцией является сознательное осуществление женщиной репродуктивных планов семьи в более позднем возрасте. В связи с этим вопросы диагностики, терапии и прогнозирования течения гормонозависимой патологии матки приобретают чрезвычайную актуальность: необходимы эффективные лечебные подходы при условии сохранения (восстановления) репродуктивной функции. Целью исследования являлось определение клинико-морфологических особенностей аденомиоза при активном и неактивном течении заболевания.

Материал и методы

Материал исследования составили операционные биоптаты 33 пациенток с морфологическим диагнозом «аденомиоз» в сочетании с миомой тела матки. Возраст обследованных составил 38—56 лет ($49 \pm 4,02$ года). Морфологическое исследование проведено на серийных срезах парафиновых блоков ткани тела матки, окрашенных гематоксилином и эозином, что позволило определить степень и форму аденомиоза. При этом диффузный и диффузно-очаговый аденомиоз I степени выявлен у 16 пациенток, II степени — у 13, III степени — у 4. У всех обследованных аденомиоз сочетался с лейомиомой тела матки. У 6 женщин выявлены гиперпластические процессы в эндометрии: простая железистая гиперплазия эндометрия и гиперпластические железистые полипы эндометрия. Эутопический эндометрий у остальных пациенток морфологически соответствовал эндометрию пролиферативного (15 пациенток) и секреторного (12 пациенток) типа. Клинически активное течение заболевания выявлено у 20 пациенток, неактивное — у 13. В качестве группы сравнения исследованы операционные биоптаты 11 женщин с морфологическим диагнозом «плоскоклеточный рак шейки матки без патологии тела матки и придатков», средний возраст которых составил $31,0 \pm 0,6$ года.

Экспрессию ЭР- α и рецепторов прогестерона определяли иммуногистохимически (ИГХ) с применением непрямого иммунопероксидазного метода. Использовали моноклональное антитело к рецептору прогестерона производства «Biogenex» в разведении 1:400 и поликлональное антитело к ЭР- α производства «Biogenex» в разведении 1:30.

Результаты ИГХ-реакции оценивали с помощью морфометрического метода. Количество, интенсивность позитивных клеток подсчитывали в 5 полях зрения при увеличении микроскопа 400 с использованием программы «Aperio Image Scope v11.2.0.780». При оценке результатов учитывали показатель «positivity» — отношение количества пикселей, демонстрирующих окрашивание после визуализации результата ИГХ-реакции, к общему количеству пикселей. Для статистического анализа полученных данных использовали U-критерий Манна—Уитни и программное обеспечение STATISTICA 10.0.

Результаты и обсуждение

При макроскопическом исследовании выявлено, что тела удаленных маток асимметрично увеличены и деформированы за счет белесых слоистых узлов в капсуле, локализующихся в различных слоях миометрия (субмукозно, интрамурально, субсерозно). На разрезе миометрий неравномерной толщины и плотности, с хаотичным ходом мышечных волокон, среди которых преимущественно в задней стенке матки выявлялись небольшие очаги красного цвета.

Клиническое течение аденомиоза характеризуется активными и неактивными проявлениями. При использовании аналоговой шкалы боли (ВАШ) было установлено, что для активного аденомиоза характерен более высокий уровень болевого синдрома, что морфологически коррелирует с более выраженной воспалительной реакцией [5].

При клинически активном проявлении заболевания морфологически выявлена диффузная форма аденомиоза разной степени, для нее характерно 2 типа очагов: активные растущие и активные с признаками стабилизации. Эпителий желез активных растущих очагов соответствовал фазе менструального цикла эутопического эндометрия, они отличались большим объемом цитогенной стромы с тонкостенными сосудами, расположенными на границе очагов (рис. 1, а). В активных очагах со стабилизацией строма имела смешанный характер (клеточный и волокнистый), эпителий желез не соответствовал эпителию эутопического эндометрия, но оставался достаточно активным (пролиферативный тип), количество тонкостенных сосудов на границе очагов было меньше. Вокруг очагов аденомиоза определялась лейомиоматозная гиперплазия.

При неактивном течении аденомиоза морфологически выделяют два типа очагов: неактивные и

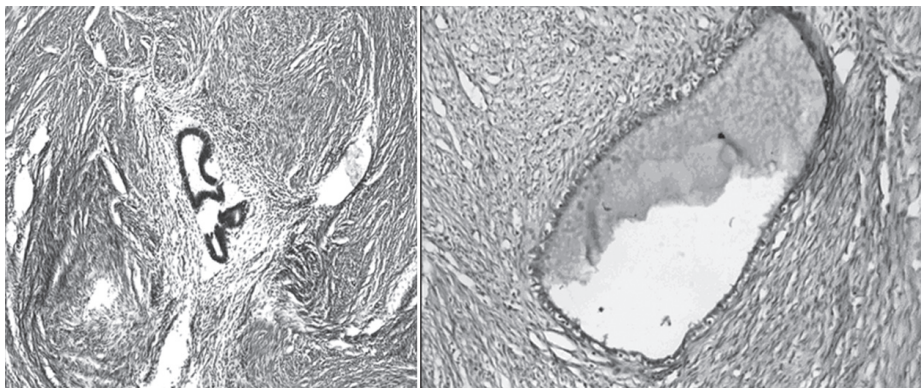


Рис. 1. Морфологические варианты очагов аденомиоза:

а — активный растущий очаг диффузного аденомиоза; б — неактивный регрессирующий очаг аденомиоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200

неактивные регрессирующие; возможны диффузно-очаговая и очаговая формы заболевания, в последнем случае очаги имеют большую площадь. Неактивные очаги представлены железистым и стромальным компонентом. Железы извитые, некоторые кистозно-расширены, эпителий желез призматический, ядра расположены базально на одном уровне (рис. 1, б). Строма цитогенная, по периферии очагов — с участками склероза, представленного фиброцитами с волнообразным ходом волокон, среди которых определяются толстостенные сосуды. Границы очагов аденомиоза с миометрием нечеткие, на границе воспалительная инфильтрация представлена умеренным количеством лимфоцитов и плазмоцитов. Перифокальная лейомиоматозная гиперплазия вокруг таких очагов выражена в меньшей степени либо отсутствует. Для неактивных регрессирующих очагов аденомиоза характерны наличие кистозно-расширенных желез с индифферентным эпителием и меньший объем грубоволокнистой стромы и толстостенных сосудов на границе очагов. В некоторых случаях аденомиоз представлен как активными, так и неактивными очагами.

При ИГХ выявлена экспрессия ЭР- α и рецепторов прогестерона в ядрах клеток эпителия желез, стромальных клеток эутопического и эктопического эндометрия, в ядрах эндотелиоцитов, некоторых периваскулярных клеток и ядрах гладкомышечных клеток. В качестве положительного контроля использованы образцы ткани пациенток с раком молочной железы.

В эндометрии и миометрии биоптатов маток женщин из группы сравнения выявлена ядерная экспрессия ЭР- α и рецепторов прогестерона в эпителии желез, строме эндометрия и ядрах некоторых миоцитов.

При сравнении уровня экспрессии ЭР- α в эндометрии маток у пациенток с аденомиозом (эутопическом эндометрии) и в эндометрии маток у лиц из группы сравнения, в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза, в эутопическом эндометрии при активном аденомиозе и в очагах активного аденомиоза, в эутопическом эндометрии при неактивном аденомиозе и в очагах неактивного

аденомиоза, в эутопическом эндометрии у лиц с активным аденомиозом и в эндометрии обследованных из группы сравнения статистически значимых различий между группами не выявлено.

Уровень экспрессии ЭР- α в эутопическом эндометрии при активном аденомиозе статистически значимо превышал ($P=0,000226$) таковой в эутопическом эндометрии при неактивном аденомиозе (рис. 2).

Существуют статистически значимые ($P=0,000319$) различия между уровнем экспрессии ЭР- α в очагах активного (рис. 3, а) и неактивного (рис. 3, б) аденомиоза. В очагах активного аденомиоза он статистически выше (рис. 4).

Уровень экспрессии ЭР- α в эутопическом эндометрии у лиц с неактивным аденомиозом статистически значимо ниже ($P=0,0039$), чем в эндометрии пациенток из группы сравнения (рис. 5).

Уровень экспрессии рецепторов прогестерона статистически значимо ниже ($P=0,014$) в очагах активного аденомиоза (рис. 6, а) по сравнению с таковым в неактивных очагах (рис. 6, б; 7).

В эутопическом эндометрии у пациентов с активным аденомиозом уровень экспрессии ре-

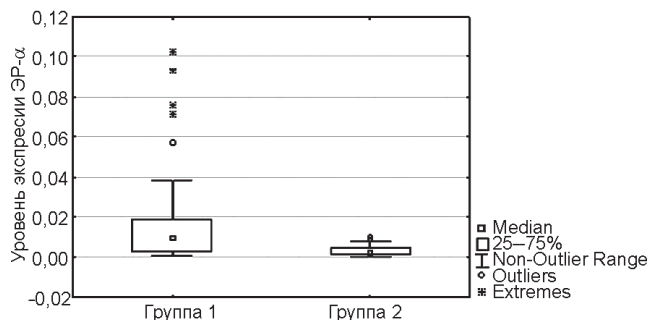


Рис. 2. Уровень экспрессии ЭР- α в эутопическом эндометрии при аденомиозе с активными (группа 1) и неактивными (группа 2) очагами

цепторов прогестерона статистически значимо меньше ($P=0,024$), чем в эндометрии у лиц из группы сравнения (рис. 8).

При неактивном аденомиозе экспрессия рецепторов прогестерона в эутопическом эндометрии повышалась и не отличалась от экспрессии в эндометрии у лиц из группы сравнения ($P=0,072$) (рис. 9).

Биологический эффект эстрогенов опосредуется через 2 типа рецепторов — альфа ($\text{ЭР-}\alpha$ или 1-й тип рецептора) и бета ($\text{ЭР-}\beta$ или 2-й тип рецептора) [6—10]. $\text{ЭР-}\alpha$ — доминантный рецептор эстрогенов во взрослой матке, через него реализуется большинство эффектов эстрогенов, а именно стимуляция пролиферации и индукция экспрессии рецептора прогестерона. $\text{ЭР-}\beta$ обладает эффектами, противоположными $\text{ЭР-}\alpha$ [11, 12]. Установлено, что экспрессия $\text{ЭР-}\beta$ в эктопическом эндометрии больше в 142 раза по сравнению с нормальным эндометрием, тогда как $\text{ЭР-}\alpha$ — в 9 раз [13], что согласуется с результатами, полученными ранее

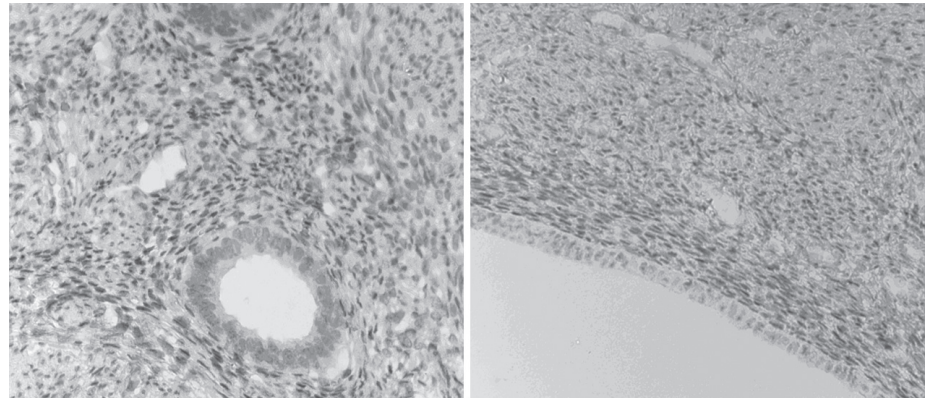


Рис. 3. Экспрессия $\text{ЭР-}\alpha$: а — в очагах активного аденомиоза; б — в очагах неактивного аденомиоза. Окраска: первичное антитело против $\text{ЭР-}\alpha$, визуализация реакции — диаминобензидин (DAB). Ув. $\times 400$

[14]. Повышение экспрессии $\text{ЭР-}\beta$ в очагах эндометриоза связывают в первую очередь с изменением профиля экспрессии ЭР стромальными клетками. В основе этого явления лежат эпигенетические механизмы — гипометилирование промотора гена $\text{ЭР-}\beta$ в стромальных клетках эндометриодных очагов приводит к повышению экспрессии, в то время как в стромальных клетках нормального эндометрия этот промотор гиперметилирован, что вызывает молчание данного гена. Однако изменения в экспрессии гена $\text{ЭР-}\beta$ в эктопическом эндометрии не ограничиваются эффектом только на $\text{ЭР-}\beta$. Повышенный его уровень приводит к тому, что он соединяется с промотором гена рецептора прогестерона, подавляя его активность, что ведет к снижению экспрессии рецептора прогестерона, это делает эктопическую ткань нечувствительной к прогестерону, а значит, нечувствительной к циклическим изменениям. Этот факт также подтверждается наблюдениями, что на экспрессию обоих изотипов ЭР в эктопической ткани фаза цикла оказывает меньшее влияние, чем в эутопическом эндометрии [15]. Более того, для эутопического эндометрия женщин с аденомиозом также в определенной степени характерны изменения в экспрессии этих генов и нечувствительность к прогестерону [16, 17]. Кроме того, $\text{ЭР-}\beta$ также соединяется с промотором $\text{ЭР-}\alpha$, снижая его экспрессию.

Выявлены тенденции к изменению рецепторного статуса в очагах аденомиоза и эутопическом эндометрии при клинически активном и неактивном течении заболевания. Установлено, что уровень экспрессии $\text{ЭР-}\beta$ в клинически активных, стабильных очагах аденомиоза статистически значимо превы-

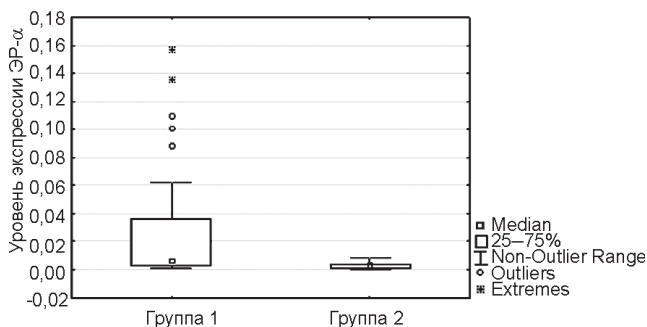


Рис. 4. Уровень экспрессии $\text{ЭР-}\alpha$ в очагах активного (группа 1) и неактивного (группа 2) аденомиоза

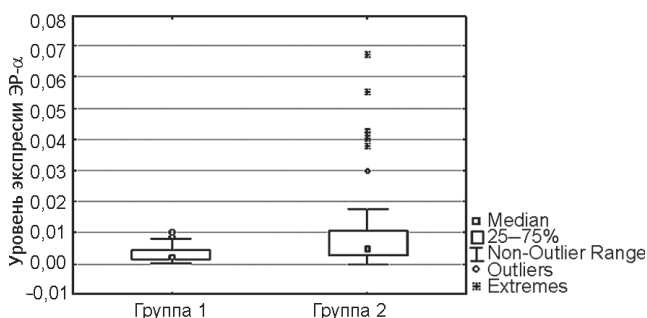


Рис. 5. Уровень экспрессии $\text{ЭР-}\alpha$ в эктопическом эндометрии у лиц с неактивным аденомиозом (группа 1) и в эндометрии у пациенток из группы сравнения (группа 2)

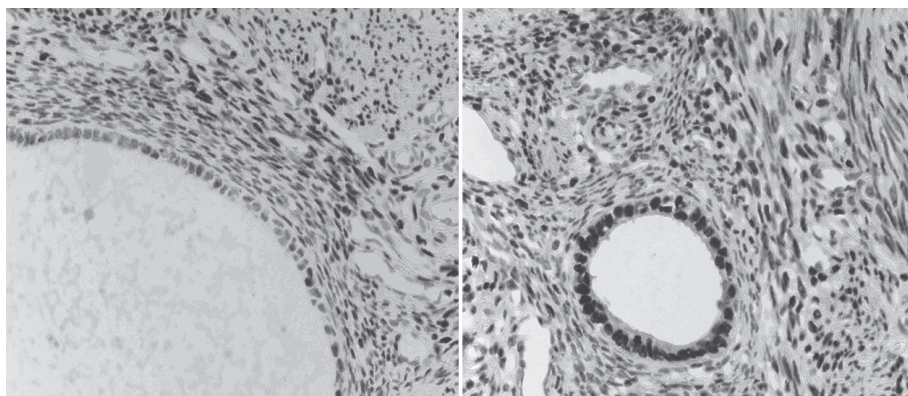


Рис. 6. Экспрессия рецепторов прогестерона: а — в очагах неактивного аденомиоза; б — в очагах активного аденомиоза. Окраска: первичное антитело против рецепторов прогестерона, визуализация реакции — диаминобензидин (DAB). Ув.×400

статистически значимых различий между уровнями экспрессии ЭР-β в эутопическом эндометрии биоптатов при аденомиозе с клинически активным и неактивным течением ($P>0,05$; $P=0,2$), в то время как уровень экспрессии ЭР-α имеет тенденцию к снижению, при неактивном аденомиозе он статистически ниже. Неактивный аденомиоз — это стадия течения заболевания, для развития которой необходим временной промежуток, в котором стабильно высокий уровень

ЭР-β приводит к снижению количества ЭР-α, что согласуется с данными литературы [13].

При сравнении показателей экспрессии ЭР-β в эутопическом эндометрии пролиферативного и секреторного типов показано статистически значимое сходство между ними. В эндометрии у пациенток из группы сравнения наблюдается обратная тенденция: снижение уровня экспрессии ЭР-β в фазе секреции по сравнению с фазой пролиферации, что позволяет использовать эту закономерность при морфологической оценке эутопического эндометрия для подтверждения наличия аденомиоза в сочетании с миомой матки [14].

Полученные результаты изменения рецепторного статуса у пациенток с аденомиозом согласуются с данными мировой литературы [13] и подтверждают, что ведущим звеном в развитии и прогрессировании заболевания является изменение соотношения ЭР-α и ЭР-β в сторону увеличения последних, что позволяет рекомендовать применение препаратов блокаторов ЭР-β при его терапии.

Уровень экспрессии рецепторов прогестерона в очагах активного (группа 1) и неактивного (группа 2) аденомиоза

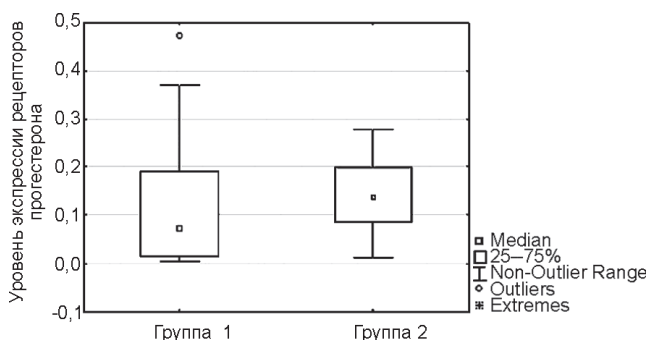


Рис. 7. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона в очагах активного (группа 1) и неактивного (группа 2) аденомиоза

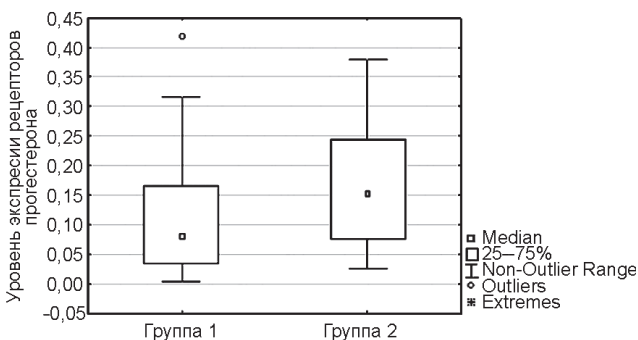


Рис. 8. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона в эутопическом эндометрии у лиц с активным аденомиозом (группа 1) и в эндометрии у пациенток из группы сравнения (группа 2)

Уровень экспрессии рецепторов прогестерона в эутопическом эндометрии при неактивном аденомиозе (группа 1) и в эндометрии у пациентов из группы сравнения (группа 2)

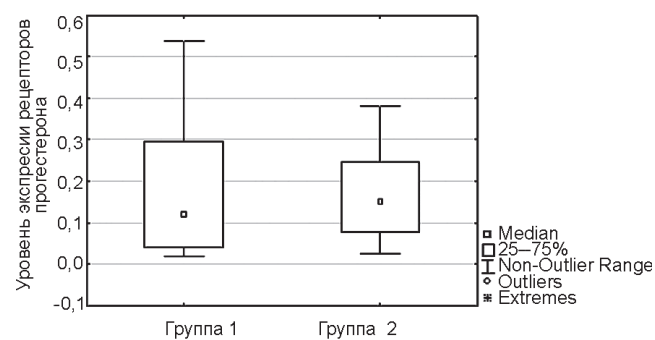


Рис. 9. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона в эутопическом эндометрии при неактивном аденомиозе (группа 1) и в эндометрии у пациентов из группы сравнения (группа 2)

Выводы

1. Клинически активный аденомиоз морфологически представлен активными растущими очагами и активными очагами с признаками стабилизации. При клинически неактивном аденомиозе выделяются неактивные очаги и неактивные регрессирующие.

2. Уровень экспрессии ЭР- α в эндометрии у обследованных с активным аденомиозом не имеет статистически значимых различий с уровнем экспрессии ЭР- α в эндометрии пациенток из группы сравнения ($P=0,128172$). При неактивном аденомиозе в эндометрии происходит уменьшение количества рецепторов как по сравнению с эндометрием у лиц из группы сравнения ($P=0,0039$), так и по сравнению с эндометрием у обследованных с активным аденомиозом ($P=0,000226$).

3. В очагах активного аденомиоза уровень экспрессии ЭР- α статистически значимо выше, чем в очагах неактивного аденомиоза ($P=0,000319$).

4. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона статистически значимо ниже в очагах активного аденомиоза по сравнению с неактивными очагами ($P=0,014$).

5. В эндометрии при активном аденомиозе уровень экспрессии рецепторов прогестерона статистически значимо меньше, чем в эндометрии у лиц из группы сравнения ($P=0,024$). При неактивном аденомиозе уровень экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии повышается и статистически не отличается от уровня экспрессии в эндометрии у обследованных из группы сравнения ($P=0,072$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы.— М., 2006.
2. Гуриев Т. Д., Сидорова И. С., Унанян А. Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза.— М., 2012.
3. Rogers P. A., D'Hooghe T. M., Fazleabas A., et al. // *Reprod. Sci.*— 2013.— Vol. 20.— P. 483—499.
4. Коган Е. А., Унанян А. Л., Сидорова И. С. и др. // Лейомиома матки. Современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения.— М., 2007.— С. 168—184.
5. Анфиногенова Е. А., Черствый Е. Д., Портянко А. С., Мавричева Л. А. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.*— 2013.— № 1.— С. 18—28.
6. Bulun S. E., Yang S., Fang Z., et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*— 2001.— Vol. 79.— P. 19—25.
7. Yang S., Fang Z., Suzuki T., et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87.— P. 2336—2345.
8. Greene G. L., Gilna P., Waterfield M., et al. // *Science.*— 1986.— Vol. 231, № 4747.— P. 1150—1154.
9. Kuiper G. G., Enmark E., Peltö-Huikko M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1996.— Vol. 93.— P. 5925—5930.

10. Weihua Z., Saji S., Makinen S., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2000.— Vol. 97.— P. 5936—5941.

11. Harris H. A. // *Nucl. Recept. Signal.*— 2006.— Vol. 4.— P. e012.

12. Xing D., Feng W., Miller A. P., et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2007.— Vol. 292, № 6.— P. 2566—2569.

13. Xue Q., Lin Z., Cheng Y. H., et al. // *Biol. Reprod.*— 2007.— Vol. 77.— P. 681—687.

14. Анфиногенова Е. А., Давыдов Д. А., Черствый Е. Д., Можейко Л. Ф. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.*— 2014.— № 4.— С. 64—77.

15. Matsuzaki S., Uehara S., Murakami T., et al. // *Fertil. Steril.*— 2000.— Vol. 74, № 4.— P. 753—759.

16. Mehaseb M. K., Panchal R., Taylor A. H., et al. // *Fertil. Steril.*— 2011.— Vol. 95, № 7.— P. 2228—2235.

17. Shao R., Cao S., Wang X., et al. // *Am. J. Transl. Res.*— 2014.— Vol. 6, № 2.— P. 104—113.

Поступила 06.03.15.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF ADENOMYOSIS ACTIVE AND NON-ACTIVE COURSE

E. A. Anfinogenova, E. D. Cherstvy

Objective. Identification of the adenomyosis clinical and morphological specificities in case of active and non-active course was the objective of the study.

Materials and methods. Biopsy samples of 33 uteri from hysterectomised women (aged 38 to 56 years) with morphologically confirmed diagnosis «adenomyosis» combined with leiomyoma uteri were investigated. Operation biotopes of eleven patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri demonstrating no pathology of the uteri body or appendages were studied as the group of comparison; mean age of the women was 31.0±0.6 yrs. Estrogen α (ER- α) and progesterone receptors (PRs) expressions were assessed by HRP-polymer-based immunohistochemistry. Statistical analysis was performed by Statistica 10.0 software using Mann — Whitney U-test.

Results. Clinically active adenomyosis was presented by active growing foci and active stable foci defined on the basis of histological appearance. Clinically non-active adenomyosis was presented by non-active foci as well as by non-active regressive foci. There were no statistically significant differences in endometrium ER- α expression levels in case of active adenomyosis and in the control group. In cases of non-active adenomyosis, a decreased receptor expression level in endometrium was observed comparing with endometrium in the control group and in the non-active adenomyosis group. The ER- α expression level was significantly higher in the foci of active adenomyosis than in the foci of non-active adenomyosis. The PR expression level was significantly lower in the foci of active adenomyosis comparing with that in non-active adenomyosis. The PR expression level was significantly lower in the endometrium in cases of active adenomyosis than in the control group. In cases of non-active adenomyosis the PR expression level in the endometrium was higher and was not significantly different from the PR expression level in the control group.

Conclusion. Our results suggest that in the active and non-active courses of adenomyosis different morphological types of adenomyosis foci with different receptor status are present in the myometrium. Differences in the endometrium hormone receptor status were also found. It is potentially important to consider prescribing sex steroid treatment to patients with adenomyosis.

Key words: adenomyosis, estrogen receptor β , estrogen receptor α , progesterone receptor.

Адрес для корреспонденции:

Анфиногенова Елена Альфредовна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. (8-017) 398-72-37.

Н. А. СМОЛЕЙ

ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЭНДЕМИЧНЫМ ДИФFUЗНЫМ ЗОБОМ И ГЕСТОЗОМ

Гродненский государственный
медицинский университет

Цель исследования. Выявить основные осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эндемичным диффузным зобом и гестозом, установить частоту их развития и взаимосвязь с тиреоидным статусом.

Материал и методы. Обследованы 108 женщин во время беременности и на 6 сутки послеродового периода. Проведены скрининг всех беременных в сроке 12—14 нед и выявление групп риска по развитию патологии щитовидной железы (ЩЖ), пальпация щитовидной железы, определение уровня тиреоидных гормонов, УЗИ ЩЖ, исследование лактационной функции.

Результаты. У женщин с патологией щитовидной железы и гестозом обнаружены изменения гормонального статуса. Наличие тиреоидной патологии и гестоза увеличивает общую частоту плацентарной недостаточности, преждевременного излития околоплодных вод, острой асфиксии и хронической внутриутробной гипоксии плода, аномалий родовой деятельности, рождения крупного плода, гипогалактии.

Заключение. Тиреоидная патология изменяет гормональную регуляцию в организме женщин во время беременности и после родов, что приводит к развитию метаболических нарушений в виде гестоза, фетоплацентарной недостаточности, нарушений лактационной функции родильниц. Патология ЩЖ в сочетании с гестозом ведет к прогрессированию заболевания и увеличению частоты осложнений гестационного процесса на 25%, что требует своевременной диагностики, адекватного лечения и профилактики.

Ключевые слова: патология щитовидной железы, беременность, роды, гестоз, гормоны.

Тиреоидная патология является наиболее частой в структуре эндокринных заболеваний. Причем у женщин заболевания щитовидной железы (ЩЖ) встречаются в 10—17 раз чаще, чем у мужчин. Как правило, патология ЩЖ развивается в репродуктивном возрасте и при отсутствии адекватного лечения может приводить к тяжелым осложнениям. Известно, что эндокринная система матери оказывает существенное влияние на рост, развитие плода и ребенка после рождения вследствие нарушения взаимоотношений в системе мать—плацента—плод—новорожденный [1—7].

Заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, часто ведут к расстройствам менструального цикла, снижению фертильности. У женщин с патологией ЩЖ существует большая вероятность развития осложнений беременности и родов: гестоза различной степени тяжести, внутриутробной гипоксии плода, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, аномалий родовой деятельности [4—6, 8—12]. При гестозе происходит нарушение всех видов обмена веществ у беременных, в том числе гормональный и метаболический дисбаланс, что приводит к манифестации тиреоидных заболеваний и осложненному течению беременности, родов и послеродового периода [10, 13, 14].

В связи с этим актуальным представляется наблюдение за женщинами репродуктивного возраста с тиреоидной патологией, исследование особенностей течения беременности, родов и послеродового периода и профилактика возможных осложнений.

Цель настоящего исследования — выявить основные осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эндемичным диффузным зобом и гестозом, установить частоту их развития и взаимосвязь с тиреоидным статусом.

Материал и методы

Группу исследования составили 108 женщин, которых обследовали во время беременности и на 6 сутки послеродового периода.

Для оценки функционального состояния ЩЖ и степени эндокринных нарушений на первом этапе провели скрининг всех беременных в сроке 12—14 нед и выявили группу риска по развитию патологии ЩЖ. Скрининг включал сбор анамнеза, уточнение жалоб, общий осмотр, пальпацию ЩЖ, исследование гормонального статуса. При сборе анамнеза уточняли наследственность, наличие заболеваний ЩЖ у родственников, анализировали такие характеристики, как рост, вес, возраст, наличие экстрагенитальной патологии, паритет беременности и родов. Особое внимание обращали на наличие в анамнезе у пациентки бесплодия, невынашивания, рождения детей с пороками развития, прерывания беременности по медико-генетическим показаниям. Уточняли жалобы и выделяли те из них, которые могли свидетельствовать об эндокринных нарушениях, а имен-

но: постоянная зябкость или потливость, прибавка массы тела или сильное похудание (при постоянном пищевом рационе), неврологические расстройства (головные боли, боли в мышцах, суставах, онемение рук, медлительность движений, сонливость, депрессия, снижение внимания, ухудшение памяти), изменение тембра голоса (огрубение) и речи (замедленность и невнятность), появление храпа во сне, затруднение носового дыхания, снижение слуха, выпадение и ломкость волос, ломкость ногтей, нарушения сердечного ритма (брадикардия или тахикардия, гипотензия или гипертензия), приступы стенокардии, боль в ногах при ходьбе («перемежающаяся хромота»), частые упорные запоры, склонность к частым инфекционным заболеваниям.

Для выяснения наличия зоба проводили общий осмотр и пальпацию ЩЖ с применением классификации зоба ВОЗ (1994): степень 0 — зоба нет; степень I — размеры долей щитовидной железы больше дистальной фаланги первого пальца, зоб пальпируется, но не виден; степень II — зоб пальпируется и виден на глаз.

При наличии одного или нескольких из вышеперечисленных признаков первого этапа диагностического алгоритма, свидетельствующих о возможном нарушении со стороны ЩЖ, пациенток включали в группу риска по развитию тиреоидной патологии, выполняли дальнейшее их обследование на втором этапе для определения функции ЩЖ. С этой целью в сыворотке крови беременных группы риска определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (общего Т4), свободного тироксина (свободного Т4), свободного трийодтиронина (свободного Т3), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы «Хема-Медика». Забор крови производили утром натощак после 15-минутного отдыха из локтевой вены в вакуумную систему Vacutainer [15]. Приготовление реагентов, проведение анализа и расчет данных проводили согласно индивидуальным для каждого гормона инструкциям по применению наборов реагентов для иммуноферментного определения с построением калибровочного графика. Для расчета значений использовали линейно-логарифмический метод [16]. Нормы содержания тиреоидных гормонов у беременных, установленные в соответствии

с правилами GLP: ТТГ — 0,4—4 мкМЕ/мл, общий Т4 — 60—160 нмоль/л, свободный Т4 — 8,2—24,7 пмоль/л, свободный Т3 — 2,3—6,3 пмоль/л, АТ-ТПО — не более 35 МЕ/мл.

УЗИ ЩЖ у беременных выполняли с использованием линейного высокочастотного (5—12 МГц) датчика и определяли объем, эхогенность, состояние капсулы и наличие узловых образований. Расчет объема производили по формуле:

$$V = [(ШП \cdot ДП \cdot ТП) + (ШЛ \cdot ДЛ \cdot ТЛ)] \cdot 0,479,$$

где ШП и ШЛ — ширина соответственно правой и левой доли ЩЖ;

ДП и ДЛ — длина соответственно правой и левой доли ЩЖ;

ГП и ГЛ — толщина соответственно правой и левой доли ЩЖ;

0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность [15, 17].

Нормальные параметры показателей, определяемых при УЗИ ЩЖ: объем — не более 18 см³, эхогенность — нормальная, состояние капсулы — гладкая, узловые образования отсутствуют.

На основании полученных результатов обследования все пациентки были разделены на 4 группы: 3 основные и 1 контрольную. 1-ю основную группу составили 28 женщин с патологией ЩЖ, 2-ю — 30 пациенток с патологией ЩЖ и гестозом, 3-ю — 30 женщин, не имеющих эндокринной патологии, беременность которых осложнилась гестозом. В контрольную группу вошли 20 беременных без экстрагенитальной патологии. Для однородности исследования в 1-ю и 2-ю основные группы были включены беременные, у которых тиреоидная патология была представлена эндемичным диффузным зобом (ЭДЗ).

С целью исследования лактационной функции определяли суточный объем молока, полученный результат сравнивали с количеством, необходимым ребенку на соответствующий день жизни. Этот показатель вычисляли по формуле Финкельштейна:

$$X = (H - 1) \cdot 70 \text{ или } 80,$$

где H — возраст ребенка, сут;

70 и 80 — коэффициенты, первый применяют, если масса ребенка при рождении была менее 3200 г, второй — при массе более 3200 г.

Дефицит молока до 25% от необходимого количества расценивали как гипогалактию I степени, 25—50% — как гипогалактию

II степени, более 50% — гипогалактию III степени, полное отсутствие молока — как агалактию.

Для исследования гормональной регуляции лактационной функции определяли уровень пролактина в сроке беременности 37—39 нед и на 6 сутки послеродового периода. Если его концентрация была ниже 2000 мМЕ/л, данные интерпретировали как наличие гипопролактинемии.

Полученные результаты вносили в базу данных и обрабатывали с помощью статистических программ и математических формул.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных женщин составил $27,46 \pm 2,88$ года, $29,07 \pm 2,8$ года, $27,10 \pm 2,10$ года, $25,90 \pm 2,39$ года соответственно в 1-й, 2-й, 3-й и контрольной группах ($P=0,01$).

У пациенток 2-й и 3-й основных групп преобладал гестоз легкой степени тяжести (76,7% и 96,7% соответственно). Гестоз средней степени тяжести выявлен у 13,3% и 3,3% беременных соответственно. Следует отметить, что 10% пациенток из 2-й группы страдали гестозом тяжелой степени. Полученные данные свидетельствуют о влиянии гормональных нарушений при патологии ЩЖ на метаболические процессы в организме, что приводит к дезорганизации эндокринной системы и формированию осложнений беременности. Классическая триада симптомов (отеки, протеинурия, гипертензия) встречалась с одинаковой частотой (20%) в обеих группах. Моносимптомный гестоз диагностирован у 50% женщин из 3-й группы, что в 1,7 раза чаще, чем у пациенток 2-й группы. Из всех признаков гестоза наиболее распространенным являлся отечный синдром. Сочетание отеков и протеинурии выявлено у 20% беременных из 2-й группы и у 3,3% беременных из 3-й, протеинурии и гипертензии — у 6,7% женщин 2-й группы, отеков и гипертензии — у 23,3% беременных 1-й группы и 26,7% — 2-й.

Явления эутиреоза отмечались у 54% женщин 1-й группы и у 47% — 2-й. Следует подчеркнуть, что эти беременные существенных жалоб не имели. Вместе с тем 46% женщин 1-й группы и 27% 2-й при опросе предъявляли жалобы на постоянную потливость, сильное похудание (при постоянном пищевом рационе), появление храпа во сне, снижение слуха, тахикардию в сочетании с гипертензией. При исследовании уровня ТТГ у данных пациенток выяв-

лены сниженная его концентрация или низконормальные значения ($0,4 \pm 0,16$ мкМЕ/мл), что свидетельствует о наличии у данной категории беременных гипертиреоза. Вместе с тем 26% беременных из 2-й группы жаловались на зябкость, прибавку массы тела, не связанную с беременностью, сонливость, ухудшение внимания и памяти, депрессию, выпадение волос, ломкость ногтей, брадикардию, гипотензию, частые упорные запоры. Эти признаки считаются клиническими проявлениями гипотиреоза, наличие которого было подтверждено лабораторным способом (концентрация ТТГ $4,6 \pm 0,83$ мкМЕ/мл) ($P < 0,05$).

В основных группах наблюдалась довольно высокая распространенность экстрагенитальной патологии (таблица). Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (артериальная гипертензия, патология клапанного аппарата, нейроциркуляторная дистония, миокардиодистрофия, варикозная болезнь нижних конечностей) выявлены у 53,6% женщин в 1-й группе, у 46,7% — во 2-й, у 40% — в 3-й. Патология органа зрения (миопия различной степени тяжести, астигматизм, ангиопатия и дистрофия сетчатки) встречалась у 17,9%, 26,7% и 26,7% пациенток 1-й, 2-й, 3-й групп соответственно. Заболевания мочевыделительной системы (острый и хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, нефроптоз, гипоплазия, удвоение почек) диагностированы у 7,1%, 33,3% и у 23,3% беременных соответственно. Следует отметить, что во 2-й и 3-й группах гестоз в половине случаев был сочетанным и возникал на фоне имевшейся сердечно-сосудистой, почечной патологии либо нарушения жирового обмена (НЖО). 27% женщин 2-й группы имели патологическую прибавку массы тела за беременность, в то время как в 1-й группе этот показатель был в 2 раза меньше — 13,3, в 3-й — 23,3%. В контрольной группе физиологическая прибавка массы тела отмечена у 85% беременных.

Осложнения течения беременности отмечались у 75% пациенток 1-й группы, у всех (100%) женщин 2-й и 3-й групп и у 50% беременных из группы контроля. При патологии ЩЖ у большинства пациенток (61%) наблюдались неоднократные эпизоды угрозы прерывания беременности. В то же время наличие гестоза и ЭДЗ (2-я группа) приводит к увеличению общей частоты возникновения фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести до

Распространенность экстрагенитальной патологии у обследованных женщин

Экстрагенитальная патология	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Патология ССС	15 (53,6%; 4,381; 0,04)	14 (46,7%; 0,913; 0,34)	12 (40%; 4,451; 0,03)
Патология органа зрения	5 (17,9%; 0,913; 0,34)	8 (26,7%; 0,076; 0,78)	8 (26,7%; 0,045; 0,83)
Патология почек	2 (7,1%; 0,887; 0,35)	10 (33,3%; 5,657; 0,02)*	7 (23,3%; 5,777; 0,02)*
НЖО	1 (3,57%; 0,913; 0,34)	8 (26,7%; 5,074; 0,02)*	5 (16,7%; 1,792; 0,039)*

Примечание. Данные представлены с использованием критерия Pearson Chi-square в виде абс. (%; χ^2 ; P).

*P<0,05 по отношению к первой группе.

23,3%, что является достоверным по отношению к 1-й группе (17,8%) и к группе контроля (15%) (P<0,05). При этом фетоплацентарная недостаточность у пациенток 2-й группы проявлялась внутриутробной гипоксией плода (66,7%), нарушением созревания плаценты (13,3%), гипотрофией плода различной степени (6,7%), нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения (13,3%) (рис. 1).

Исходя из полученных данных о течении беременности, можно предположить, что осложнения гестационного процесса могут быть связаны с гормональным и метаболическим дисбалансом, возникающим вследствие наличия патологии ЩЖ и гестоза. Действительно, в результате проведения иммуноферментного анализа у пациенток 1-й и 2-й групп обнаружены изменения гормонального статуса, причем у беременных 2-й группы функция ЩЖ оказалась нарушенной в большей степени, чем у беременных 1-й группы.

В 1-й группе нормальная концентрация общего Т4 была определена у 39,2% пациенток (114,5±7,9 нмоль/л), что в 1,3 раза чаще, чем во 2-й группе, где средняя нормальная его концентрация составила 109,4±7,6 нмоль/л. Остальные 60,8% женщин 1-й группы имели повышенный уровень общего Т4 (192,2±4,9 нмоль/л). Во 2-й группе у 43% женщин диагностировали повышенный уровень общего Т4 (178,1±2,02 нмоль/л), у 27% — уменьшение его концентрации (52,1±1,1 нмоль/л) (P<0,05).

Содержание свободного Т4 в пределах нормы выявлено у 54% пациенток 1-й группы, среднее его значение составило 18,7±1,3 пмоль/л. У остальных женщин данной группы имело место повышение его концентрации до 27,8±2,4 пмоль/л (P<0,05). Во 2-й группе нормальные значения свободного Т4 выявлены у 47% беременных (16,3±0,9 пмоль/л), повышенная его концентрация определена у 27% женщин (28,5±2,6 пмоль/л). У пациенток с пониженным уровнем общего Т4 выявлено уменьшение концентрации свободного Т4 до 7,4±0,42 пмоль/л (P<0,05). Полученные данные подтверждают общеизвестный факт, что во время беременности концентрация общего Т4 может быть незначительно повышена даже при отсутствии у женщины тиреоидной патологии. Причем такое изменение концентрации общего Т4 происходит в основном за счет связанной субстанции гормона. При этом свободный Т4 находится в пределах нормы [10, 12, 17]. При наличии патологии ЩЖ у пациенток 1-й и 2-й основных групп имело место нарушение концентрации не только общего Т4, но и свободной его формы. Следует отметить, что признаки гипертиреоза у 29% пациенток 1-й группы и у 7% 2-й группы сохранялись и в послеродовой период. Таким образом, явления гестоза после родоразрешения постепенно исчезают, в то время как симптомы нарушения функции ЩЖ могут сохраняться длительное время после родов и требовать коррекции.

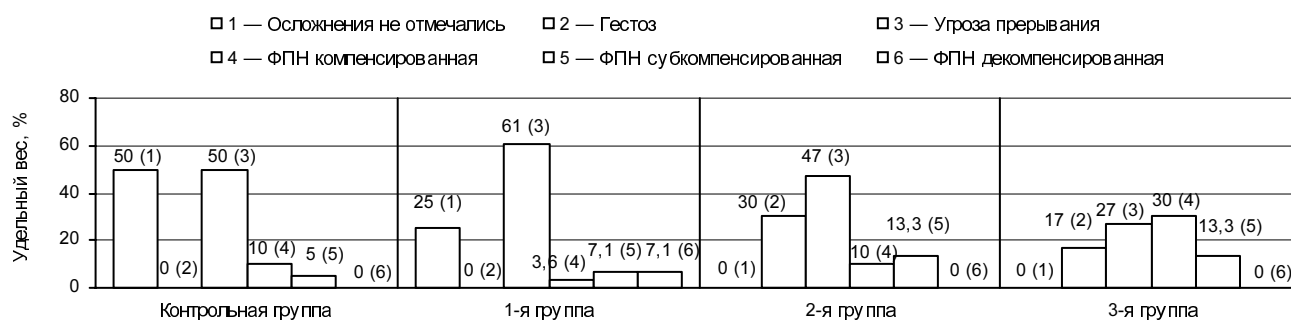


Рис. 1. Осложнения беременности у обследованных пациенток

По нашим данным, концентрация тиреоидных гормонов была сопоставима с уровнем ТТГ. У женщин с выявленными признаками гипертиреоза концентрация ТТГ составила $0,12 \pm 0,02$ мМЕД/л в 1-й группе и $0,14 \pm 0,02$ мМЕД/л во 2-й. Вместе с тем у 26% беременных из 2-й группы уровень ТТГ находился на верхней границе нормы ($3,95 \pm 0,53$ мМЕД/л) ($P < 0,05$).

АТ-ТПО выявлены у 10% беременных из 2-й группы, их концентрация составила $63,33 \pm 10,28$ МЕ/мл. Следует отметить, что в послеродовой период у 14% родильниц из 1-й группы и у 23% родильниц из 2-й выявлены признаки аутоиммунного процесса, при этом уровень АТ-ТПО составил $51,25 \pm 4,5$ МЕ/мл и $51,14 \pm 7,9$ МЕ/мл соответственно в 1-й и 2-й группах, причем у одной родильницы из 2-й группы концентрация АТ-ТПО достигала 120 МЕ/мл ($P < 0,05$).

При проведении пальпаторного исследования ЩЖ установлено увеличение железы I степени у пациенток 1-й и 2-й групп, у остальных женщин изменения консистенции и величины ЩЖ обнаружены не были.

При проведении УЗИ ЩЖ выявлена гиперплазия у беременных 1-й и 2-й групп, причем у 43% пациенток 1-й группы и у 50% 2-й объем ЩЖ оказался значительно выше нормы — его среднее значение составило $19,2 \pm 0,8$ см³ и $20,4 \pm 0,9$ см³ соответственно. У остальных женщин из вышеупомянутых групп диагностированы УЗ-признаки легкой гиперплазии ЩЖ — ее объем составил $18,3 \pm 0,3$ см³ и $18,6 \pm 1,1$ см³ соответственно. Следует отметить, что у 75% обследованных 1-й группы и у 67% 2-й увеличение объема сопровождалось повышением эхогенности ЩЖ.

При анализе течения родов и способов родоразрешения установлено, что в основных группах наблюдалась высокая частота кесарева сечения: 42% — в 1-й группе, 57% — во 2-й, 50% — в 3-й, в то время как в контрольной группе — 30%. Следует отметить, что у рожениц основных групп диагностированы осложнения в родах, явившиеся показанием к проведению кесарева сечения в экстренном порядке (28%, 30% и 23% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). В контрольной группе 70% женщин родили через естественные родовые пути, 25% прооперированы в плановом порядке и только в 5% случаев понадобилось экстренное родоразрешение (рис. 2).

Осложнения родов достоверно чаще наблюдались у рожениц 2-й группы по сравнению с остальными пациентками — 80% случаев, в то

время как в 1-й группе — 60,7%, в 3-й — 47%, в группе контроля — 35%. Кроме того, следует отметить, что осложнения гестационного процесса выявлены у всех беременных, имевших гиперплазию ЩЖ и нарушения гормонального статуса, что свидетельствует о взаимосвязи гормональной регуляции эндокринной системы, беременности и родов.

У женщин 3-й и контрольной групп все роды оказались срочными, в то время как у 2 беременных 1-й и 2-й групп роды были преждевременными. Причинами явились: преждевременное излитие околоплодных вод на фоне имеющейся инфекции, хроническая ФПН (компенсированная форма) в одном случае и длительно текущий гестоз, хроническая ФПН (субкомпенсированная форма), нарушение маточно-плацентарного кровообращения II степени во втором случае (рис. 3).

У пациенток с патологией ЩЖ и гестозом во время родов выявлена высокая частота возникновения внутриутробной гипоксии и асфиксии плода, которая обнаружена у каждой пятой пациентки, что достоверно чаще по отношению к остальным группам, где это осложнение диагностировано в 14,3% случаев в 1-й группе, 10% — в 3-й и 5% — в контрольной. Следует отметить высокую частоту преждевременного излития околоплодных вод, которое потребовало проведения родовозбуждения (18%, 20%, 17% и 15% в 1-й, 2-й, 3-й и контрольной группах соответственно). Частота возникновения аномалий родовой деятельности не имела достоверных отличий в основных группах — 11%, 10%, 10% в 1-й, 2-й, 3-й группах соответственно, однако в контрольной группе этот показатель был достоверно ниже —

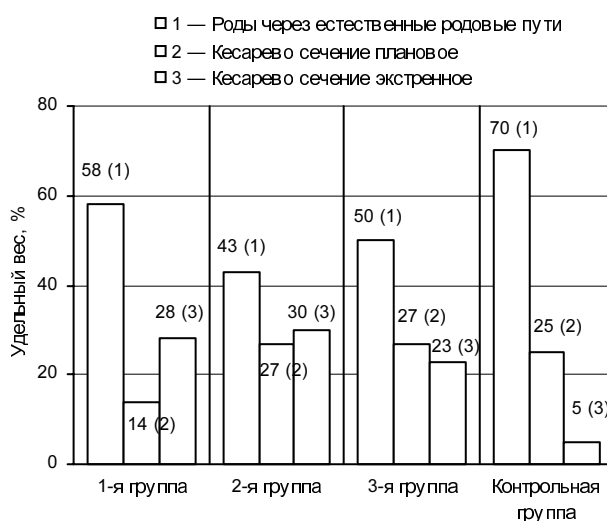


Рис. 2. Способы родоразрешения обследованных пациенток

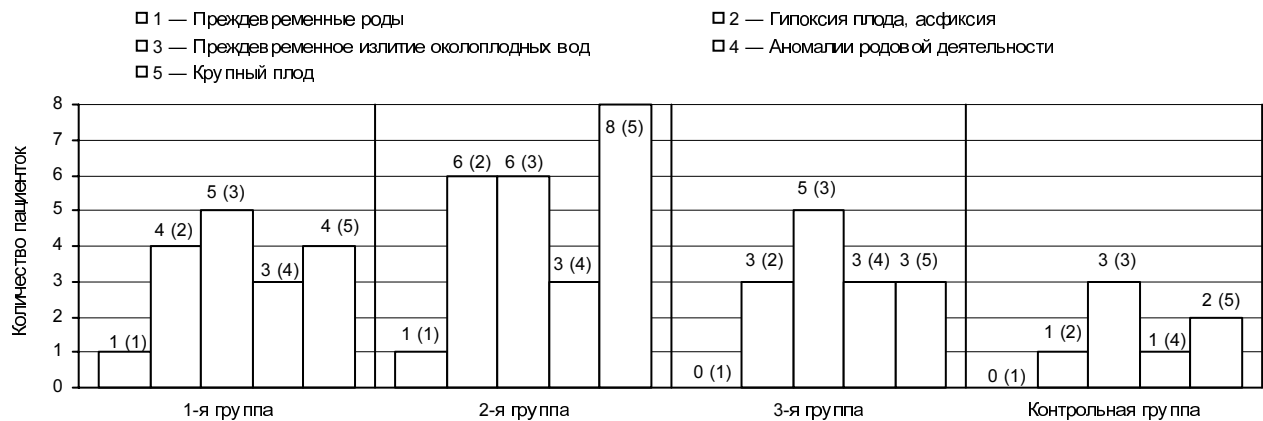


Рис. 3. Распространенность осложнений в родах

5% ($P < 0,05$). Установлено, что имеющаяся патология ЩЖ у матери и гестоз во время беременности являются предрасполагающими факторами развития крупного плода (14% и 27% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно).

Наряду с установлением тиреоидного статуса у обследованных женщин определяли концентрацию пролактина в сыворотке крови. Установлено, что пролактин является функциональным модулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Изменения уровня пролактина могут приводить к нарушению гормонального равновесия и дестабилизации тиреоидного статуса [5, 10]. Содержание пролактина в пределах нормы наблюдалось у 68% беременных 1-й группы, у 43% — 2-й, у 67% — 3-й, у 80% — контрольной. В остальных случаях имело место снижение концентрации этого гормона до $1694,64 \pm 23,9$ мМЕ/л, $838,24 \pm 11,9$ мМЕ/л, $1586,19 \pm 27,6$ мМЕ/л, $1925,74 \pm 21,8$ мМЕ/л соответственно. В послеродовый период обнаружена стойкая гипопролактинемия у рожениц основных групп ($1759,54 \pm 23,3$ мМЕ/л, $1274,38 \pm 18,5$ мМЕ/л и $1794,73 \pm 15,6$ мМЕ/л в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно), тогда как в контрольной группе концентрация пролактина к 6 суткам послеродового периода достигала нормальных величин (2000 мМЕ/л).

Как известно, уровень пролактина в сыворотке крови обуславливает лактационную функцию у рожениц [7, 17], при изучении которой нами выявлены следующие нарушения (рис. 4).

Гипогалактия диагностирована у половины рожениц 1-й группы, у 57% женщин 2-й группы, у 37% — 3-й и у 25% — контрольной. Особое внимание обращает на себя преобладание гипогалактии II степени у женщин из 2-й группы (27%), что достоверно чаще по отношению к 1-й группе (10,7%), к 3-й (13,3%) и к конт-

рольной (5%) ($P < 0,05$). Такое увеличение частоты гипогалактии во 2-й группе может быть связано с нарушениями гормонального статуса, обусловленными наличием тиреоидной патологии и гестоза. Следует отметить, что в этой группе у рожениц наблюдались наиболее низкие показатели среднесуточного объема молока вплоть до гипогалактии III степени у 10% обследованных женщин с патологией ЩЖ и гестозом тяжелой степени. Установлено, что объем лактации у рожениц данной группы уменьшался прямо пропорционально степени тяжести перенесенного гестоза, и при гестозе легкой степени диагностирована гипогалактия I степени (20% случаев).

На основании проведенного комплексного исследования функционального состояния ЩЖ при беременности разработана инструкция по применению «Методы диагностики и лечения патологии щитовидной железы при беременности», которая дает четкие рекомендации по обследованию жен-

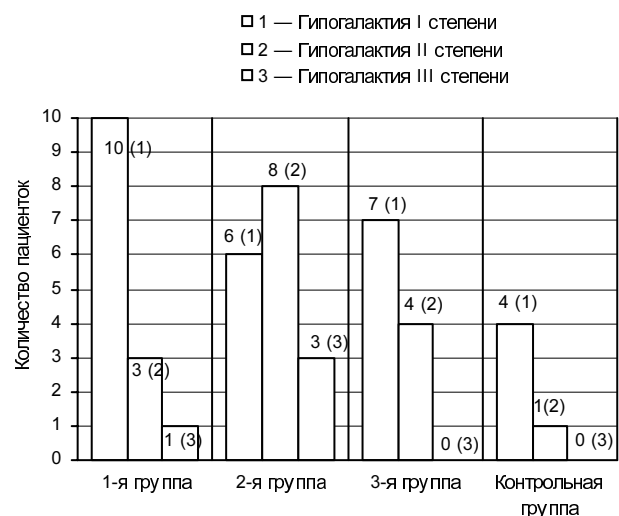


Рис. 4. Нарушения лактации у обследованных пациенток

щин на этапе постановки на учет по беременности и вносит существенные изменения в схему лечения выявленной тиреоидной патологии. Это позволяет не только исследовать функцию ЩЖ во время гестации, но и сформировать среди беременных группы риска по развитию тиреоидной патологии. Это играет основополагающую роль в профилактике таких осложнений беременности, как гестоз и плацентарная недостаточность, что приводит к общему снижению уровня заболеваемости среди беременных, частоты госпитализации и времени пребывания в стационаре [15].

Можно заключить, что патология ЩЖ существенно влияет на течение беременности, родов и послеродового периода, а в сочетании с перенесенным гестозом ведет к серьезным осложнениям как у матери, так и у плода. Поэтому своевременная превентивная диагностика и коррекция данной патологии позволяют снизить риск репродуктивных потерь, минимизировать осложнения гестационного процесса и улучшить перинатальные исходы, что в целом даст возможность для сохранения здоровья женщин и полноценного развития новорожденных.

Выводы

1. Тиреоидная патология изменяет гормональную регуляцию в организме женщин во время беременности и после родов, что приводит к развитию таких нарушений, как гестоз ($\chi^2=4,577$; $P=0,003$), фетоплацентарная недостаточность ($\chi^2=5,56$; $P=0,018$), снижение лактационной функции родильниц ($\chi^2=5,32$; $P=0,021$).

2. Патология ЩЖ в сочетании с гестозом ведет к прогрессированию заболевания и увеличению частоты осложнений гестационного процесса на 25%, что требует своевременной диагностики, адекватного лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабилова Ф. М. // *Гинекология*.— 2006.— Т. 8, № 2.— С. 54—57.
2. Алексеева Л. А. // *Актуальные проблемы медицины: Сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 19-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]*.— Гомель, 2010.— Т. 1.— С. 30—32.
3. Бурко И. И., Данилова Л. И. *Патология щитовидной железы и беременность: Учеб.-метод. пособие*.— Минск, 2011.
4. Варламова Т. М., Шехтман М. М. // *Акушерство и гинекология*.— 2002.— № 3.— С. 57—58.
5. Варламова Т. М., Соколова М. Ю. // *Гинекология*.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 29—31.
6. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Петрухин В. А. и др. // *Рос. вестник акушера-гинеколога*.— 2005.— № 1.— С. 74—80.

7. Перминова С. Г., Фадеев В. В., Корнеева И. Е. и др. // *Проблемы репродукции*.— 2006.— Т. 12, № 1.— С. 70—77.
8. Glinoe D. *The Thyroid / Ed. D. Glinoe, L. E. Braverman, R. Dutuger*.— Philadelphia, 2000.— P. 1013—1027.
9. Бутова Е. А., Головин А. А., Кочергина Е. А. // *Рос. вестник акушера-гинеколога*.— 2004, № 1.— С. 12—17.
10. Забаровская З. В., Навроцкая Н. С. // *Здравоохранение*.— 2003.— № 9.— С. 26—31.
11. Павлюкова С. А., Забаровская З. В. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*.— 2012.— № 5 (23).— С. 405—408.
12. Glinoe D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 264, № 2.— P. 125—138.
13. Mosso L., Martinez A., Rojas M. P., et al. // *Rev. Med. Chil.*— 2012.— Vol. 140, № 11.— P. 1401—1408.
14. Wang A., Rana S., Karumanchi S. A. // *Physiology (Bethesda)*.— 2009.— Vol. 24.— P. 147—158.
15. Гутикова Л. В., Смолей (Ляхнович) Н. А., Никонова Л. В. *Методы диагностики и лечения патологии щитовидной железы при беременности: Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.11.2013 / Гродн. гос. мед. ун-т*.— Гродно, 2013.
16. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*.— М., 2006.
17. Сидорова И. С. *Беременность и эндокринная патология*.— Минск, 2007.

Поступила 27.03.15.

COMPLICATIONS OF PREGNANCY COURSE, DELIVERY AND POSTPARTUM PERIOD AT WOMEN WITH THYROID PATHOLOGY AND ECLAMPSIA

N. A. Smolei

Objective. Monitoring of reproductive age women with thyroid pathology, studying of characteristics and complications of the pregnancy course, delivery and the postpartum period, determining of complications frequency and associations with the women's thyroid status were the aims of the research.

Materials and methods. One hundred and eight women were examined during pregnancy and on the 6th day of the postnatal period. The pregnant women were screened in the term of 12—14 weeks and risk groups for development of thyroid pathology were identified basing on outcomes of the thyroid palpation, the thyroid hormones levels, ultrasound characteristics of the thyroid, and results of the lactation function study.

Results. Certain changes in hormonal status of the thyroid were detected in the group of women with goiter and eclampsia. Presence of thyroid pathology and eclampsia was found to increase the total frequency of placental insufficiency, premature rupture of amniotic fluid, the fetus acute asphyxia and chronic intrauterine hypoxia, anomalies of the labor activity, large fetus, hypogalactia.

Conclusion. Thyroid pathology changes the hormonal regulation in the pregnant women's bodies leading to development of metabolic disorders such as gestosis, feto-placental insufficiency, lactation function disorders. Thyroid pathology accompanied by gestosis results in the disease progressing and the complications of gestational process increase by 25% requiring the timely diagnosis, an adequate treatment and prevention.

Key words: thyroid pathology, pregnancy, delivery, eclampsia, hormones.

Адрес для корреспонденции:

Смолей Наталья Анатольевна.
Гродненский государственный медицинский университет.
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. (8-015) 243-16-21.

Ю. В. ГУЛЯЕВА

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ РЕПАРАЦИИ ДНК ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ НЕПОЛИПОЗНОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова Минздрава Республики
Беларусь

Около 10% случаев колоректального рака имеют наследственную природу. Развитие наследственного неполипозного рака толстой кишки обусловлено наличием мутаций в генах репарации ДНК. Диагностика наследственного неполипозного колоректального рака складывается из тщательного анализа семейной истории с последующим проведением молекулярно-генетических исследований, включающих выполнение фрагментного анализа и определение нуклеотидной последовательности генов пострепликативной репарации ДНК. Основной целью медико-генетического консультирования пациентов является выявление у пробандов мутаций в генах данной системы, в частности MLH1, MSH2 и MSH6, методом прямого секвенирования, ответственных за развитие заболевания в данной семье, для последующего составления индивидуальных профилактических рекомендаций и мероприятий у углубленного диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: наследственный неполипозный колоректальный рак, микросателлитная нестабильность, система репарации неспаренных оснований ДНК, секвенирование, мутации в генах MLH1, MSH2 и MSH6.

Рак толстой кишки (РТК) является частой патологией: индивидуальный риск данного заболевания достигает 5—6%. Ежегодно в мире диагностируют около 1 млн новых случаев РТК. Наследственная предрасположенность составляет до 10% от всех случаев РТК. Наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКРР), или синдром Линча, ассоциирован с 2—5% от всех случаев РТК и является самым частым наследственным синдромом, для которого характерно развитие опухолей нижних отделов желудочно-кишечного тракта. ННКРР является аутосомно-доминантным наследственным синдромом, клинически характеризующимся семейной историей РТК, преобладанием опухолей проксимального отдела толстой кишки, высокой частотой синхронных и метакронных форм заболевания и ассоциацией с экстракишечными новообразованиями. Средний возраст начала болезни при ННКРР составляет 40—50 лет, поражение проксимальных от-

делов толстой кишки наблюдается в 70% случаев, синхронные (0—6 мес после постановки первичного диагноза) и метакронные (более 6 мес) опухоли развиваются у 18% и 24% лиц с ННКРР соответственно. С данным синдромом связано также возникновение других злокачественных новообразований: рака тела матки (вторая по частоте после РТК опухоль при данном синдроме), рака яичников, рака желудка, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, опухолей мозга и гепатобилиарной системы [1—3].

Молекулярным механизмом патогенеза синдрома Линча являются нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК. В опухолевых клетках дефект репарации проявляется в виде нестабильности длины микросателлитных повторов (микросателлитная нестабильность — microsatellite instability (MSI)) [2, 4].

В ходе процесса репликации ДНК, несмотря на наличие корректирующей активности у ДНК-полимераз, происходят нарушения в достраивании нуклеотидов к вновь синтезируемой цепи ДНК, приблизительно 1 на 10^6 — 10^7 оснований. При репликации участков ДНК, содержащих многократно повторяющиеся последовательности из нескольких оснований (микросателлитные ДНК), фермент ДНК-полимеразы имеет свойство иногда допускать «проскальзывание» цепей ДНК, тем самым создавая избыток/недостаток оснований во вновь синтезируемой цепи ДНК. В результате нить ДНК, синтезируемая на матрице, становится короче/длиннее своего оригинала на дополнительное пропущенное/вставленное число нуклеотидов. Перечисленные виды дефектов нарушают комплементарную структуру дуплекса и, начиная с прокариот и заканчивая многоклеточными организмами, являются субстратом для системы репарации ошибочно спаренных оснований (mismatch repair — MMR) [3, 5].

Система пострепликативной репарации MMR узнает и удаляет некоторые поврежденные основания ДНК при двух обязательных условиях:

- основание ДНК должно формировать некорректную пару;
- некомплементарное основание должно входить во вновь синтезированную цепочку ДНК [6].

Преимущественное возникновение опухолей кишечника при мутациях в генах системы MMR

связано с высочайшим пролиферативным потенциалом незрелых клеток эпителия толстой кишки, что способствует более частому появлению в них ошибок репликации ДНК, которые должны исправляться именно этой репарационной системой. При неэффективном исправлении дефектов репликации ДНК в этих клетках быстрее, чем в других, накапливается совокупность онкогенных мутаций, обуславливающих их злокачественную трансформацию [7, 8].

Феномен MSI является формой геномной нестабильности. Наличие герминальной мутации в одном из генов системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* — с последующим соматическим повреждением нормальной копии гена приводит к отсутствию экспрессии нормального белка в клетке. Феномен MSI выявляется при опухолях различных локализаций, но в случае РТК занимает особое место. Так, приблизительно в 15% случаев спорадических РТК обнаруживается феномен MSI. Для лиц с клиническими проявлениями ННКРР, согласно Амстердамским критериям I, II, или установленными мутациями в генах MMR эта цифра превышает 90% [9], что позволяет при помощи определения феномена MSI проводить отбор пациентов с РТК для проведения комплексного молекулярно-генетического тестирования с целью выявления пациентов с ННКРР. Определение феномена MSI способствует выделению группы опухолей толстой кишки, обладающих так называемым мутаторным фенотипом, характеризующейся особыми клиническими и молекулярно-генетическими признаками течения болезни [10, 11].

Наличие MSI в злокачественных клетках у пациентов с РТК является маркером благоприятного прогноза для выживаемости даже при низкодифференцированных формах опухолевого процесса. Таким образом, микросателлитная нестабильность является индикатором мутаторного фенотипа и диагностическим признаком дефекта пострепликативной репарации, что используется для деления опухолей на RER+ и RER- (RER — replication errors) [11, 12].

Патогенетический эффект мутаций в системе пострепликативной репарации зачастую остается неясным, основной критерий для оценки — отсутствие данного генетического варианта в контрольной здоровой популяции и в публичных базах данных, таких как InSiGHT (www.insight-group.org), Human Gene Mutation

Database (www.hgmd.cf.ac.uk), база данных по однонуклеотидным полиморфизмам (single nucleotide polymorphism — SNP) NCBI SNP database dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP), NCI SNP500cancer (www.snp500cancer.nci.nih.gov/). Кроме того, не все варианты SNP, включенные в базы данных общего доступа, тщательно валидированы. Функциональный анализ доступен не во всех лабораториях и не является поточным, имеются отличия при его проведении, такие как различные модельные системы или оценка по разным параметрам функционирования системы MMR, что приводит зачастую к противоположным результатам [6, 11, 13].

Мутации в генах *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* распределены по всей последовательности ДНК с несколькими «горячими» участками, такими как, например, экзоны 3 и 12 в *MSH2*, экзон 4 в *MSH6* (самый большой экзон, покрывающий почти 60% всей кодирующей последовательности), экзоны 1 и 16 в *MLH1*. При этом утрата функциональных белков системы репарации ошибочно спаренных оснований будет не только увеличивать частоту мутационных событий в клетке, но также предоставлять селективные преимущества, позволяя таким дефектным клеткам избежать апоптоза, индуцируемого повреждением ДНК [8, 12].

Таким образом, учитывая сравнительно частое развитие ННКРР, актуальной является разработка схем своевременной диагностики данного заболевания, что является основополагающим при прогнозировании возникновения злокачественных новообразований у кровных родственников пациента и синхронных и метахронных первичномножественных новообразований у пациента, а также позволяет индивидуализировать профилактические мероприятия [14].

Цель исследования — определить генетические нарушения в системе пострепликативной репарации ошибочно спаренных оснований ДНК у пациентов с РТК для выявления предрасположенности и ранней диагностики ННКРР.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 584 первичных пациентов с РТК, получавших хирургическое лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2007—2012 гг. Материалом исследования служили образцы опухолевой ткани и периферическая кровь па-

циентов, включенных в исследование, согласно Амстердамским критериям:

— наличие первичномножественного процесса, одним из которых является РТК;

— наличие в семейном анамнезе родственника I степени родства с РТК или ННКРР-ассоциированной опухолью (рак эндометрия, яичников, желудка, печени, тонкого кишечника, переходо-клеточная карцинома почечной лоханки и др.);

— рак толстой кишки, диагностированный в возрасте до 55 лет.

В результате проведенного анализа в исследовании были включены 122 пациента.

Из всех обследованных у 105 (83%) диагностирован РТК, первичномножественные формы РТК определены у 17 (17%) пациентов. В группе пациентов с первичномножественными формами заболевания у 9 пациентов выявлены синхронные новообразования, у 8 — метакронные опухоли.

Диагноз у всех пациентов установлен на основании клинико-инструментального обследования и подтвержден морфологически. Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 25—59 лет, средний возраст — 49,6±7,7 года.

Определение микросателлитной нестабильности, включающей панель из 8 микросателлитных маркеров: BAT-25 (4q12, *c-kit*), BAT-26 (2p16, *hMSH2*), NR-21, NR-24, NR-27, D5S346 (5q21, *APC*), D17S250 (17q11.2, *BRCA1*) и D2S123 (2p16, *hMSH2*), выполнялось методом фрагментного анализа с использованием генетического анализатора «ABI PRIZM 3130» («Applied Biosystems», США).

ДНК выделяли из опухолевой ткани и образцов венозной крови с использованием набора «QIAamp DNA Mini Kit» согласно инструкции. Для проведения мультиплексной ПЦР-реакции использовали прямые меченные флуоресцентными метками (6-FAM, VIC, PET, NED) и обратные праймеры («Праймтех», Беларусь). Последовательность праймеров указана в табл. 1.

Фрагментный анализ осуществляли при стандартных условиях, использовали капилляр 36-см 3130 Capillary Array, полимер 3130 POP-7™ Performance Optimized Polymer. Анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения GeneMapper 4.1 («Applied Biosystems», США).

Анализ мутации генов пострепликативной репарации *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* осуществляли методом прямого секвенирования. Материалом для исследования служила периферическая кровь пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани. Определение мутации в гене *BRAF* выполняли методом прямого секвенирования в опухолевой ткани с наличием микросателлитной нестабильности.

Геномную ДНК выделяли с помощью набора «QIAamp DNA Mini Kit» («Qiagen», Германия). Качество и количество ДНК оценивали при помощи электрофореза в 0,4% агарозном геле. Для постановки реакции амплификации использовали 5—30 нг ДНК.

В состав амплификационной реакционной смеси объемом 20 мкл входило: 5 мкл 2x PCR Master Mix («Fermentas», Литва); 0,8 пмоль/мкл смеси прямого и реверсного праймеров для генов *MSH6* и *MLH1*, ДНК образца в количестве

Таблица 1

Последовательность праймеров микросателлитных маркеров

Маркер	Ген	Локус	Последовательность праймера, 5'→3'
D2S123	<i>hMSH2</i>	2p16-p21	F: AAACAGGATGCCTGCCTTTA R: GGAATTTCCACCTATGGGAC
D17S250	<i>BRCA1</i>	17q11.2-q12	F: GGAAGAATCAAATAGACAAT R: GCTGGCCATATATATTTAAACC
D5S346	<i>APC</i>	5q21-q22	F: ACTCACTCTAGTGATAAATCGGG R: AGCAGATAAGACAGTATTACTAGTT
NR-27	<i>Inhibitor of apoptosis protein-1</i>		F: AACCATGCTTGCAAACCACT R: CGATAACTAGCAATGACC
NR-21	<i>SLC7A8</i>	14q11.2	F: GAGTCGCTGGCAGCTTCTA R: CTGGTCACTCGCGTTTACAA
NR-24	<i>Zinc finger 2</i>	2q11.2	F: GCTGAATTTTACCTCCTGAC R: ATTGTGCCATTGCATTCCAA
BAT-25	<i>C-kit</i>	4q12	F: TACCAGGTGGCAAAGGGCA R: TCTGCATTTTAACTATGGCTC
BAT-26	<i>hMSH2</i>	2p16	F: CTGCGGTAATCAAGTTTTTAG R: AACCATTCACATTTTAAACC

5—30 нг в объеме 3 мкл и 10 мкл стерильной деионизированной воды. Последовательность праймеров указана в табл. 2.

Капиллярный электрофорез проводили на приборе «ABI 3130» («Applied Biosystems», США) с применением 36-сантиметрового капилляра, полимера POP-7. Данные анализировали с использованием программного обеспечения SeqAnalysis Software v5.1.

Результаты и обсуждение

Классификацию по критерию микросателлитной нестабильности проводили исходя из рекомендаций Рабочей группы по микросателлитной нестабильности Национального института рака (США) с использованием панели, состоящей из 8 микросателлитных маркеров. Высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-High — MSI-H) опухоли обладали, если образец имел нестабильность коротких tandemных повторов в опухолевых клетках, выявляемую в 3 и более маркерах из панели. В группу с низким уровнем MSI (MSI-Low — MSI-L) относили образцы, имеющие микросателлитную нестабильность только в 1 и/или 2 из 8 тестируемых маркеров. Опухоль считали MSI-Stable, если ни один из маркеров не показывал вариабельности по длине микросателлита при сравнении образцов опухолевой и нормальной ткани.

MSI в опухолевой ткани толстой кишки у пациентов, включенных в исследование, согласно соответствию 1 и более Амстердамским критериям, диагностирована у 75 (61,2%) пациентов, при этом у 66 (56,4%) обследованных MSI выявлена по 2 маркерам и более.

Возникновение микросателлитной нестабильности в опухолевой ткани может наблюдаться при спорадических формах РТК. Однако появление нестабильности микросателлитов в данном случае предопределяется возникновением герминальных мутаций в 15-м экзоне гена *BRAF* (V600). У всех пациентов при наличии MSI в опухолевой ткани определяли нуклеотидную последовательность 600-го кодона 15-го экзона гена *BRAF*. Из 75 пациентов с MSI в опухолевой ткани у 5 выявлены герминальные мутации в 15-м экзоне гена *BRAF* (рис. 1).

Пациенты с мутациями гена *BRAF* (V600) были исключены из исследования при после-

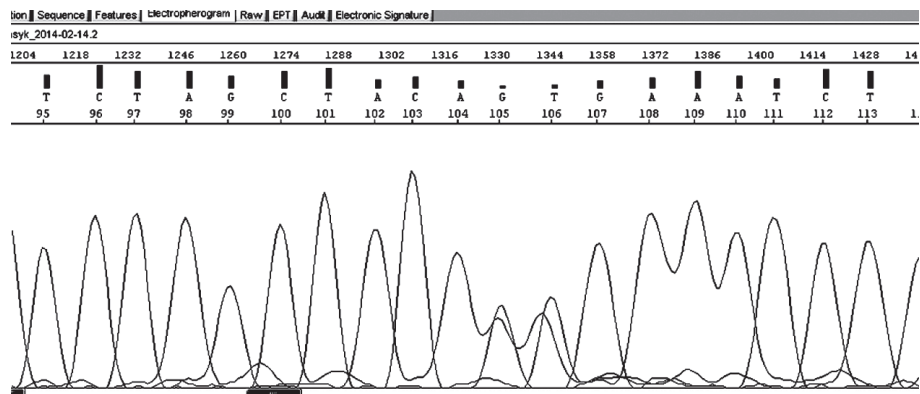


Рис. 1. Герминальная мутация в 15-м экзоне в 600-м кодоне гена *BRAF*

Таблица 2

Последовательность праймеров генов системы репарации ДНК

Ген	Экзон	Последовательность праймера, 5'→3'	Температура отжига, °C
<i>MLH1</i>	7, 8	F: AAAAGGGGGCTCTGACATCTAG R: AACACATGATTCACGCCACAG	62
	11	F: CTGTGTCATCTGGCCTCAAATCTTC R: TGGAGGCAAAGTGAGGAAGTGAG	62
	17, 18	F: TGCCAGCCCAATCAAGTAAC R: CCGAAATTTTAGAGATGGGCAAG	63
<i>MSH2</i>	2	F: CTGATAAAACCCCAAACGA R: CTGTGTTTGAAAATGATCACC	62
<i>MSH6</i>	4	F: TCAGGAAGGTCTGATACCCG R: GCACCATTCTTGATAGGCT	58
	5	F: CTGATAAAACCCCAAACGA R: CTGTGTTTGAAAATGATCACC	60
	8, 9	F: CCTTTGAGTTACTTCCTT R: TCATAGTGCATCATCCCTCC	60
<i>BRAF</i>	15	F: AAAAGGGGGCTCTGACATCTAG R: AACACATGATTCACGCCACAG	56

дующем проведении анализа полученных результатов.

Таким образом, MSI в опухолевой ткани толстой кишки пациентов, ассоциированная с развитием ННКРР, диагностирована у 70 (57,4%) обследованных. Из них у 43 (61,4%) выявлен MSI-L, у 27 (38,6%) — MSI-H.

Определение нуклеотидной последовательности генов системы эксцизионной репарации неспаренных оснований ДНК выполнено у 27 (38,6%) пациентов со статусом MSI-H. При этом у 11 (40,7%) из них выявлены мутации в генах *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*, однако ни одна из выявленных мутаций ранее в литературе не описана (рис. 2).

Анализ нуклеотидной последовательности генов системы репарации ДНК показал, что по 2 мутации выявлены в генах *MSH2*, *MSH6* и 7 мутаций — в гене *MLH1* (табл. 3).

Патогенность трех обнаруженных мутаций (*MLH1* (с.688 K>stop), *MSH6* (с.399 L>stop, с.557 S>stop)) не вызывает сомнений, поскольку приводит к преждевременной терминеции синтеза белка. При этом мутации в экзонах 8, 17 и 18 гена *MLH1* являются однонуклеотидными полиморфизмами, 5 выявленных генетических изменений ранее в литературе не описаны.

При анализе возраста манифестации заболевания выявлено, что генетические изменения системы репарации неспаренных оснований ДНК характерны для лиц молодого возраста и с онкологически отягощенным анамнезом

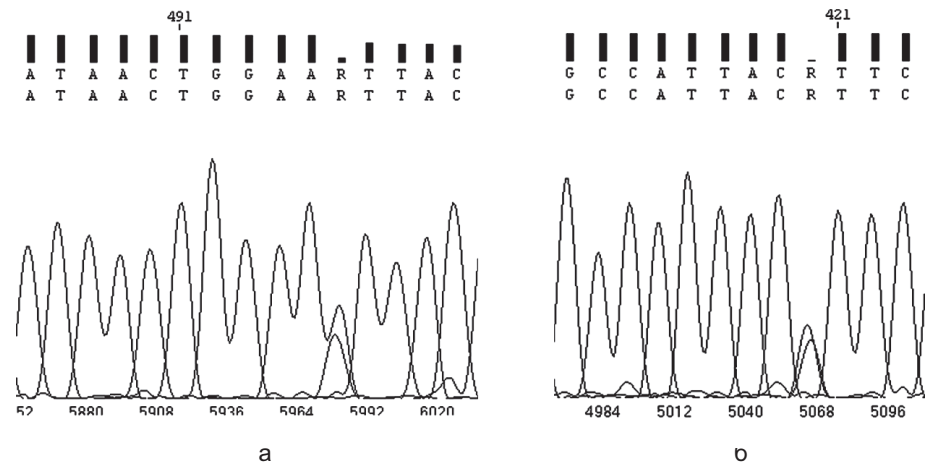


Рис. 2. Нуклеотидная последовательность: а — 1-го экзона гена *MLH1* (с. 43A>E); б — 18-го экзона гена *MLH1* (с. 688 K>stop)

(табл. 4). При этом у 2 (28,6%) родственников пациентов диагностирован рак толстой кишки, у 3 (42,8%) — рак желудка, у 3 (42,8%) — опухолевые процессы других локализаций.

Таким образом, возможные мутации, ответственные за развитие опухолевого процесса, выявлены в 40,7% случаев. У остальных пациентов заболевание могло быть связано с повреждением других генов (системы репарации ДНК, генов-супрессоров опухолевого роста и др.). Нельзя исключить наличие более масштабных повреждений *MLH1* и *MSH2* и *MSH6* (делеции и дупликации одного или нескольких экзонов), которые не исследованы методом прямого секвенирования. Кроме того, если генетическое повреждение выявлено у пациента с РТК, становится возможным пресимптоматическое тестирование родственников на предмет наследования данной мутации, поскольку при выявлении мутаций возрастает вероятность развития опухолевого процесса (не менее 80%) в течение жизни.

Таблица 3

Характеристика генетических изменений системы репарации ДНК

Ген	Экзон	Мутация	Функциональное значение
<i>MLH1</i>	1	с.43A>E	
	8	с.205 V>G	
	8	с.217 I>I	Полиморфизм
	17	с.642 P>L	
	17	с.649 V>V	Полиморфизм
	18	с.678 K>K	Полиморфизм
	18	с.688 K >stop	Терминация синтеза
<i>MSH2</i>	2	с.24 L>R	
	2	с.59 P>Q	
<i>MSH6</i>	4	с.399 L>stop	Терминация синтеза
	4	с.557 S> stop	Терминация синтеза

Характеристика пациентов с генетическими изменениями системы репарации ДНК

Возраст, лет	Онкоанамнез	Мутация
45	Сестра — рак толстой кишки	MLH1 (с.43A>E)
55	Мать — рак желудка	MLH1 (с.205 V>G)
53	Отрицательный	MLH1 (с.217 I>I)
39	Бабушка — рак молочной железы, мать — рак желудка	MLH1 (с.642 P>L)
42	Отрицательный	MLH1 (с.649 V>V)
56	Отрицательный	MLH1 (с.678 K>K)
51	Брат — рак предстательной железы	MLH1 (с.688 K >stop)
42	Дедушка — рак толстой кишки	MSH2 (с.24 L>R)
44	Отец — рак поджелудочной железы	MSH2 (с.59 P>Q)
41	Мать — рак желудка	MSH6 (с.399 L>stop)
54	Отрицательный	MSH6 (с.557 S> stop)

Таким образом, основной целью медико-генетического консультирования пациентов как с ННКРР, так и со спорадическими случаями РТК является выявление мутаций, ответственных за развитие заболевания в данных семьях и поколениях. Молекулярное тестирование мутаций в генах экзистивной системы репарации ДНК должно быть включено в алгоритм обследования пациентов, страдающих колоректальным раком с наследственным отягощенным анамнезом, для выявления *MLH1*-, *MSH2*- и *MSH6*-ассоциированных пробандов. Генетическое консультирование кровных родственников пациентов с РТК и ННКРР-синдромом основывается на определении мутаций в генах системы репарации, выявленных у пациента, с последующим составлением индивидуальных профилактических рекомендаций и мероприятий, а также углубленным диспансерным наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копнин Б. П. // *Биохимия*.— 2000.— Т. 65, вып. 1.— С. 5—33.
2. *The Genetic Basis of Human Cancer* // Ed. B. Vogelstein, K. W. Kinzler.— New York, 1998.
3. Gray J. W., Collins C. // *Carcinogenesis*.— 2000.— Vol. 21.— P. 443—452.
4. Hanahan D., Weinberg R. A. // *Cell*.— 2000.— Vol. 100.— P. 57—70.
5. Levine A. J. // *Ann. Rev. Biochem.*— 1993.— Vol. 62.— P. 623—651.
6. Weinberg R. A. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1995.— Vol. 758.— P. 331—338.
7. Polakis P. // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2007.— Vol. 1332.— P. 127—147.

8. Polakis P. // *Genes. Dev.*— 2000.— Vol. 14.— P. 1837—1851.

9. Bienz M., Clevers H. // *Cell*.— 2000.— Vol. 103.— P. 311—320.

10. Kinzler K. W., Vogelstein B. // *Nature*.— 2007.— Vol. 386.— P. 761—763.

11. Zhou B.-B. S., Elledge S. J. // *Nature*.— 2000.— Vol. 408.— P. 433—439.

12. Lengauer C., Kinzler K. W., Vogelstein B. // *Nature*.— 2008.— Vol. 396.— P. 643—649.

13. Ponder B. A. J. // *Nature*.— 2001.— Vol. 411.— P. 336—341.

14. Kolodner R. D., Marsischky G. T. // *Curr. Opin. Genet. Dev.*— 1999.— Vol. 9, № 1.— P. 89—96.

Поступила 11.12.14.

GENETIC DISORDERS IN DNA REPAIR SYSTEM IN CASE OF INHERITED NON-POLYPOSIS COLORECTAL CANCER

Yu. V. Gulyaeva

The inheritable nature is responsible for approximately 10% of cases of colorectal cancer. The inherited non-polyposis large intestine cancer development is caused by the DNA repair gene mutations. The inherited non-polyposis colorectal cancer is diagnosed upon the family history thorough analysis followed by molecular and genetic tests including a fragment analysis and determination of the nucleotide succession of the DNA post-replication repair genes. Identification of the proband's system gene mutations, including the *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes, in the direct sequencing as they are responsible for the disease development in the family is the major aim of the patient medico-genetic consultation as it makes possible elaboration of individual prophylaxis recommendations and actions for a profound dispensary monitoring.

Key words: inherited non-polyposis colorectal cancer, microsatellite instability, system of the DNA unpaired bases repair, sequencing, *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes mutations.

Адрес для корреспонденции:

Гуляева Юлия Васильевна.
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова.
223040, Минский р-н, а/г Лесной; сл. тел. (8-017) 287-95-58.



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

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИНАГЛИПТИН/ МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

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

Цель исследования. На основе фармакоэкономического анализа оценить целесообразность применения комбинированного препарата линаглиптин/метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2) в условиях здравоохранения Республики Беларусь.

Материал и методы. Рассчитана стоимость прямых медицинских затрат на лечение пациентов с СД2. Определена целевая популяция пациентов, нуждающихся в назначении комбинированного препарата линаглиптин/метформин, и установлена дополнительная нагрузка на бюджет здравоохранения в случае перехода пациентов с комбинированной терапией монопрепаратами метформина (Мет) и сульфонилмочевины (СМ) на фиксированную комбинацию линаглиптин/Мет. Построена модель применения комбинации монопрепаратов Мет с препаратами СМ по сравнению с использованием фиксированной комбинации линаглиптин/Мет в отношении влияния на качество жизни, рассчитан инкрементальный показатель приращения затрат. Проведен многофакторный детерминированный анализ чувствительности.

Результаты. В случае применения более дорогой, но и более эффективной медицинской технологии значение $CURinc$ составит (на 12.06.14) 154 654 000 бел. руб. (15 118 долларов США), что меньше рассчитанного значения 3-кратного ВВП, являющегося пороговым значением приемлемости применения технологии в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Анализ чувствительности показал стабильность полученных результатов. С учетом анализа чувствительности от 4 353 до 30 420 пациентов с СД2 могут нуждаться в назначении фиксированной комбинации линаглиптин/Мет.

Заключение. Применение фиксированной комбинации линаглиптин/Мет можно рассматривать как экономически приемлемое, хотя и требующее дополнительных затрат.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, фармакоэкономика, метформин, линаглиптин.

Социальная-экономическая значимость сахарного диабета (СД) в современном мире ве-

лика. Количество людей с диабетом ежегодно увеличивается на 1 млн, и, согласно прогнозам, возрастет к 2030 г. до 439 млн человек. Фармацевтический рынок средств для лечения сахарного диабета представлен большим количеством препаратов. В этой связи большое внимание уделяется вопросам выбора фармакотерапии заболевания в пользу эффективных, безопасных и экономически приемлемых лекарственных средств с минимальным риском гипогликемии.

Фармакотерапия СД2 в Республике Беларусь регламентирована национальными клиническими протоколами и ограничительными списками, которые постоянно обновляются [5, 6, 8, 9]. В настоящее время для медикаментозного лечения СД2 в международной практике используют 8 групп сахароснижающих препаратов (ССП): средства, влияющие на инсулинорезистентность (бигуаниды — метформин (Мет); тиазолидиндионы — пиоглитазон, розиглитазон); средства, стимулирующие секрецию инсулина (препараты сульфонилмочевины (СМ) — гликлазид, гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон, глипизид, глипизид GITS, глибенкламид; глиниды — репаглинид, натеглинид); средства с инкретиновой активностью (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) — ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) — эксенатид, лираглутид); средства, блокирующие всасывание глюкозы (ингибиторы альфа-глюкозидазы — акарбоза); инсулины [2, 4, 5, 22].

Выбор конкретного лекарственного средства (ЛС) либо комбинации нескольких препаратов зависит от исходного значения гликированного гемоглобина (HbA1c), индивидуальных целей лечения, наличия сопутствующей патологии, осложнений и т. д., но приоритетными в выборе лекарственной терапии СД2 являются безопасность и эффективность, а также профилактический подход, направленный на снижение риска прогрессирования заболевания и его осложнений [22].

Согласно отечественным и международным рекомендациям, на старте лечения используют три группы ЛС: бигуаниды, ИДПП-4 и аГПП-1 [1—6, 22]. К наиболее рациональной комбина-

ции ССП относятся сочетание Мет (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: Мет/иДПП-4; Мет/аГПП-1; Мет/СМ; Мет/глинид [4]. Указанные комбинации ЛС одновременно уменьшают инсулинорезистентность и стимулируют секрецию инсулина. Комбинации Мет/иДПП-4 и Мет/аГПП-1 обладают минимальным риском развития гипогликемии и не сопровождаются прибавкой массы тела.

Ингибиторы ДПП-4 — новая группа препаратов из класса инкретинов для перорального применения. Препараты ингибируют активность фермента ДПП-4 на поверхности эндотелиальных клеток капилляров слизистой оболочки кишечника, вследствие чего эндогенные гормоны (инкретины) не разрушаются и сохраняют свою активность в течение 12—24 ч. Положительными свойствами иДПП-4 являются отсутствие гипогликемии при их применении и потенциальная способность положительно влиять на функцию β -клеток поджелудочной железы [4].

Ингибиторы ДПП-4 выгодно отличаются от других групп препаратов по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [14, 17]. Механизмы данного явления в настоящее время обсуждаются. Собственно уменьшение массы тела и риска гипогликемий — независимых факторов усугубления течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — может являться причиной снижения ССО. Благоприятное влияние иДПП-4 на течение основных ССЗ связывают с активностью глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), который благотворно влияет на функцию сердечно-сосудистой системы [21]. ГПП-1 регулирует метаболизм глюкозы посредством ряда механизмов и имеет несколько путей воздействия на сердечно-сосудистые параметры, зависящие от снижения активности глюкозы (изменение АД, функция эндотелия, масса тела, метаболизм, липидный обмен, функция левого желудочка, атеросклеротические процессы). В частности, активность ГПП-1 оказывает положительное влияние на массу тела и артериальное давление (АД), которые являются независимыми прогностическими факторами ССО [12].

Среди иДПП-4 линаглиптин одобрен Food and Drug Administration (FDA) и The European Medicines Agency (EMA) в 2011 г. для использования в качестве терапии второй линии у пациентов с СД2 как дополнение к Мет индивидуально-

но или в комбинации с другими препаратами второй линии. К клинически установленным преимуществам сочетанного использования Мет и иДПП-4 относятся: потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск развития гипогликемии, отсутствие прибавки массы тела у пациента, сохранение плейотропных эффектов Мет, а также предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию β -клеток поджелудочной железы [9, 16, 23, 24].

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрирован фиксированный комбинированный препарат, включающий ингибитор ДПП-4 (линаглиптин) и бигуанид (Мет) — «Джентадуэто®» (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Германия), что обусловило проведение отечественного фармакоэкономического исследования для оценки целесообразности применения комбинированного препарата в лечении пациентов с СД2.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008, регистрационный № 075-0708.

Для оценки клинической эффективности влияния комбинации (линаглиптин/Мет) на течение СД2 и уровень контроля гликемии у пациентов с данным заболеванием, а также определения безопасности применения такой тактики лечения проведен библиографический поиск по базам данных MEDLINE (с 1966 г. до июня 2014 г.), Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects (июнь 2014 г.) с использованием следующих ключевых слов: controlled clinical trial, diabetes mellitus, type 2 diabetes, oral diabetes medications, antidiabetic medicines, linagliptin, metformin.

Результаты фармакоэкономического исследования базировались на проведенных анализах «стоимость болезни», «минимизация затрат», «влияние на бюджет», «затраты—полезность». В ходе статистической обработки полученных данных рассчитаны средние значения стоимостных показателей (с указанием диапазона минимальных и максимальных значений), при анализе доз лекарственных препаратов применялась DDD-методология, прове-

ден регрессионный анализ с построением уравнения регрессии для прогнозирования влияния стоимости лекарственного препарата (ЛП) на коэффициент приращения затрат [7]. В рамках анализа чувствительности выполнен детерминированный двухфакторный (влияние тяжести гипогликемии и стоимости ЛП) и многофакторный (использование генератора случайных чисел Microsoft Excel для значений качества жизни, вероятности развития ССО) анализ.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного анализа «стоимость болезни» с учетом только прямых затрат, стоимость фармакотерапии у пациентов с СД2 составила 12 590 956 долларов США в год с возможным диапазоном колебаний от 2 343 093 до 27 466 253 долларов США. Данный диапазон обусловлен наличием значительного количества ЛП разных производителей, доступных на рынке, и возможностью терапии как очень дешевыми, так и очень дорогими ЛП, содержащими одно и то же международное непатентованное наименование (МНН) ЛС. С учетом количества пациентов с СД2, получающих медикаментозную терапию (по данным регистра «Сахарный диабет»), расходы на фармакотерапию одного пациента в течение года составили в среднем 119 долларов США (от 22 до 259 долларов США).

Сопоставить фактическую стоимость сахароснижающей терапии, рассчитанную по данным Республиканского регистра «Сахарный диабет», с общей стоимостью болезни сложно. Тем не менее, по данным литературы, в странах с разным уровнем доходов прямые медицинские затраты на ССП и общие затраты на СД весьма значительны. В 2010 г. затраты на СД составили 11,6% от общих расходов на здравоохранение в мире. Ряд исследователей утверждают, что расходы системы здравоохранения на пациента с СД в 3—4 раза больше, чем на пациента без диабета [20], 96% затрат приходится на СД2 [19].

По данным ВОЗ, в 2009 г. расходы на СД в Республике Беларусь составили 11% от консолидированного бюджета системы здравоохранения [25]. В перспективе следует прогнозировать усугубление экономического бремени СД2, что связано прежде всего с демографической ситуацией (постарение населения, увеличение продолжительности жизни), научно-тех-

ническим прогрессом (улучшение диагностики, установление диагноза на ранних стадиях у пациентов более молодого возраста).

Анализ «минимизация затрат». Принимая во внимание тот факт, что фиксированные комбинации ЛС позволяют повысить эффективность фармакотерапии за счет оптимального фармакокинетического и фармакодинамического сочетания действующих веществ и улучшения приверженности пациентов терапии вследствие удобства предлагаемой формы, в соответствии с возможностями, которые предоставляют ограничительные перечни Республики Беларусь (Перечень основных лекарственных средств и Республиканский формуляр), Реестр лекарственных средств Республики Беларусь, и данными наличия препаратов в торговых сетях страны, были сформированы рациональные комбинации ЛС и рассчитана стоимость 1 DDD, исходя из цен ЛП в розничной сети.

Проведенный анализ показал, что во всех случаях устойчивые комбинации ЛС, предлагаемые фармацевтическими компаниями, стоят дешевле, чем комбинация 2 однокомпонентных препаратов. Так, 1 DDD комбинации монопрепаратов Мет/глибенкламид стоит 3098 бел. руб., а фиксированная комбинация — 2620 бел. руб. Для комбинации линаглиптин/Мет эти значения составляют соответственно 21 515 бел. руб. и 20 268 бел. руб. Наименее приемлемой по стоимости является комбинация Мет/лираглутид (83 388 бел. руб./1 DDD/сут). По данным базового анализа, из комбинаций Мет/иДПП-4 предпочтительной представляется линаглиптин/Мет (20 268 бел. руб./1 DDD/сут). Таким образом, анализ «минимизация затрат» демонстрирует фармакоэкономическое превосходство комбинации линаглиптин/Мет по сравнению с Мет/лираглутид и, соответственно, целесообразность включения фиксированной комбинации линаглиптин/Мет в лечение пациентов с СД2 в случае недостаточной эффективности Мет.

Определение численности целевой популяции пациентов, нуждающихся в назначении фиксированной комбинации линаглиптин/Мет. По данным регистра «Сахарный диабет», в 2013 г. зарегистрировано 220 130 пациентов с диагнозом СД2. Из общего числа в 2013 г. осмотрено 133 473 человека, из которых 23,619% пациентов принимали комбинированную терапию ССП. По отношению к общей по-

пуляции пациентов с СД2 (220 130 человек) число таких пациентов составило 51 992. Наиболее вероятным в качестве стартовой комбинированной терапии в Республике Беларусь является сочетание Мет и препаратов СМ (с учетом денежной составляющей). Альтернативой может быть назначение фиксированной комбинации линаглиптин/Мет (оригинальное лекарственное средство, зарегистрированное в Республике Беларусь — «Джентадуэто®»). Показанием для выбора альтернативной схемы может служить наличие у пациентов нарушения жирового обмена, поскольку прием комбинации линаглиптин/Мет не вызывает увеличения массы тела и ассоциирован с низким риском развития гипогликемии. С учетом эпидемиологических данных определили количество пациентов с СД2, получающих ССП и имеющих нарушения жирового обмена различной степени (30 883 человека с I степенью, 12 998 — со II и 4419 — с III). Принимая во внимание число случаев регистрируемых нежелательных явлений и непереносимости ЛП (1,5%) [17], по данным плацебоконтролируемых исследований, число пациентов, которые могут нуждаться в назначении комбинации линаглиптин/Мет вместо Мет/СМ составит от 4353 до 30 420 человек.

Анализ «влияние на бюджет». Основой анализа является допущение, что все пациенты, нуждающиеся в назначении комбинированной терапии при недостаточной эффективности Мет в качестве монотерапии получают в дальнейшем комбинацию Мет/СМ. Согласно представленной выше оценке численности целевой популяции это число составило 51 992 пациента, потенциальное число пациентов, у которых существует необходимость замены комбинации Мет/СМ на комбинацию линаглиптин/Мет, — от 4353 до 30 420. С учетом стоимости лечения всех пациентов, нуждающихся в комбинации Мет/СМ в течение года, и разности стоимости лечения комбинированными препаратами рас-

считана дополнительная стоимость годовой терапии целевой популяции лиц, нуждающихся в замене комбинации Мет/СМ/глибенкламид на линаглиптин/Мет (табл. 1).

Таким образом, дополнительная нагрузка на бюджет здравоохранения может составлять от 760 615 до 20 244 680 долларов США/год. Учитывая оцененные прямые медицинские затраты на ССП в течение года, потенциальные затраты могут составить от 6,2 до 166% по отношению к среднему значению прямых медицинских расходов.

Анализ «затраты—полезность». Ингибиторы ДПП-4, в частности линаглиптин, в комбинации с Мет являются препаратами с сопоставимым клиническим профилем, но и имеют ряд преимуществ по сравнению с препаратами СМ (влияние на массу тела, риск развития гипогликемии и ССО). Существует ряд исследований, в которых проводится сравнение клинической эффективности и безопасности препаратов СМ (глимепирид или другие препараты, применяемые в типичной клинической практике) и комбинации Мет/иДПП-4 (линаглиптин). В частности, двойное слепое клиническое исследование, проведенное В. Gallwitz и соавт., продемонстрировало, что линаглиптин в дозе 5 мг/сут обеспечивает сопоставимое с глимепиридом в дозе 1—4 мг/сут снижение уровня HbA1c (0,16% и 0,36% соответственно; различие 0,20%; 0,09—0,30%) (оба препарата назначали в комбинации с Мет), но при этом частота ССО статистически достоверно снижалась при применении линаглиптина по сравнению с глимепиридом ($P=0,0213$), реже развивались гипогликемия и нефатальные инсульты ($P=0,03$) [13]. Результаты указанного исследования подтверждаются данными, полученными другими авторами [15, 18].

Поскольку клинические исследования применения иДПП-4 в Республике Беларусь не проводились, а для них доказан более благоприятный клинический профиль (в отношении влияния на

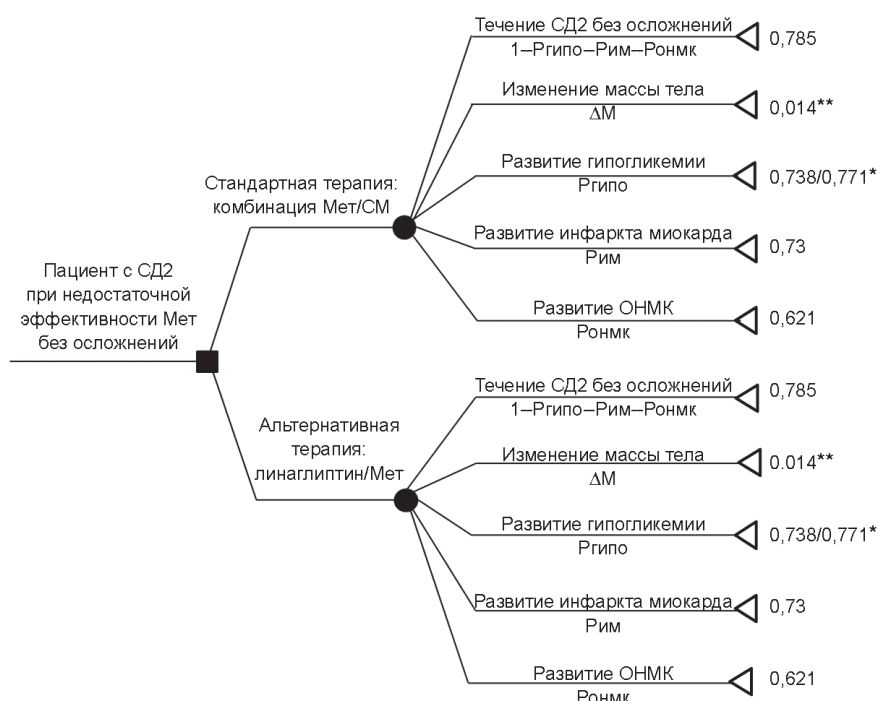
Таблица 1

Дополнительная стоимость годовой терапии целевой популяции

Численность целевой популяции	Дополнительная стоимость годовой терапии, доллар США		
	макс.	мин.	средняя
Комбинация линаглиптин/Мет по сравнению с Мет/СМ			
4353	2 896 946	760 615	2 151 959
30 420	20 244 680	5 315 393	15 038 499
Комбинация линаглиптин/Мет по сравнению с Мет/глибенкламид			
4353	2 896 946	2 453 613	2 749 994
30 420	20 244 680	17 146 544	19 217 738

массу тела и число случаев гипогликемий), была построена модель применения комбинаций Мет/СМ (глимепирид или другие препараты СМ, доступные в Республике Беларусь) по сравнению с комбинацией линаглиптин/Мет в отношении влияния на качество жизни (рисунок).

Подобный подход позволяет рассчитать инкрементальный показатель приращения затрат (ICUR) — дополнительную стоимость 1 года качественной жизни (QALY) в случае применения более дорогой, но и более эффективной медицинской технологии.



Модель применения комбинированной терапии второй линии у пациентов с СД2 при недостаточной эффективности Мет (базовый вариант анализа)

П р и м е ч а н и я. Ргипо — вероятность развития гипогликемии; ИМ — вероятность развития инфаркта миокарда; Ронмк — вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения; ΔМ — изменение массы тела.

* Качество жизни при тяжелых/легких случаях гипогликемии; ** качество жизни при изменении массы тела на 1%.

С учетом вероятности развития гипогликемии, изменения массы тела, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения [13] в табл. 2 представлен порядок расчета прямых медицинских расходов на 2 года фармакотерапии комбинациями линаглиптин/Мет и Мет/глимепирид.

Полученное в результате проведения основного анализа значение CURincr, равное 154 654 000 бел. руб. (15 118 долларов США), меньше рассчитанного значения 3-кратного ВВП — 201 813 000 бел. руб. (19 728 долларов США), рекомендуемого ВОЗ в качестве порога приемлемости при выборе медицинской технологии. Соответственно, применение комбинации линаглиптин/Мет можно рассматривать как экономически приемлемое, хотя и требующее дополнительных затрат.

Результаты, полученные при проведении базового анализа, подтверждаются двухфакторным и многофакторным анализом чувствительности. Получено стабильное значение коэффициента приращения затрат ниже пороговой величины 3-кратного ВВП при средней и максимальной стоимости препаратов и гипогликемии тяжелой степени. В случае низкой стоимости и легкой гипогликемии инкрементальный коэффициент незначительно превышает пороговое значение. Для изучения частоты встречаемости подобной ситуации проведен многофакторный анализ чув-

Таблица 2

Оценка приращения затрат при замене комбинации Мет/глимепирид на линаглиптин/Мет (основной анализ)

Показатель	Комбинация		Разность показателей
	Мет/глимепирид	линаглиптин/Мет	
QALY/год	0,791076589	0,8920448	0,100968233
Стоимость применения комбинации в течение года, среднее значение, бел. руб.	2 120 439	7 397 638	5 277 199
Стоимость 2-летнего применения комбинации, среднее значение, бел. руб.	4 240 878	14 795 275	10 554 397
CURincr, бел. руб.	154 654 604		
CURincr, доллар США	15 118		

ствительности с использованием генератора случайных чисел Microsoft Excel для следующих параметров: вероятность развития ИМ и ОНМК, показатели качества жизни при ССО и гипогликемии (в пределах 95% ДИ). Все расчеты проведены при минимальных, максимальных и средних значениях стоимости. В общей сложности выполнены 1000 симуляций, только в 3 случаях (0,3%) получены значения ICUR более 3-кратного ВВП. Таким образом, полученные при проведении базового анализа результаты устойчивы при изменении входящих в модель параметров.

В рамках предложенной модели осуществлен анализ влияния стоимости комбинации линаглиптин/Мет на значение коэффициента приращения затрат с определением формулы аппроксимирующей функции, что позволило рассчитать значение минимальной стоимости комбинации линаглиптин/Мет, при которой она становится доминирующей технологией по отношению к комбинации Мет/препарат СМ — 2 094 655 бел. руб./год, а также максимальную стоимость, при которой CURincr превышает порог приемлемости, равный 3-кратному ВВП, и становится экономически неприемлемой — 8 897 414 бел. руб.

Проведенное исследование имеет ряд методологических ограничений. Эти ограничения характерны для исследований с применением моделей (невозможность полного соответствия реальности) и связаны с отсутствием или невозможностью получить все нужные данные об отечественной популяции пациентов и необходимостью экстраполяции результатов международных клинических исследований. В условиях здравоохранения Республики Беларусь крайне сложно оценить полный экономический ущерб заболевания ввиду отсутствия точных оценок в отношении стоимости осложнений и последствий СД2 (ангиопатия, нефропатия, ампутация, инвалидность, преждевременная смерть и т. д.). Настоящий фармакоэкономический анализ проведен в ценах 2014 г. при значении обменного курса доллара США 10 230 бел.руб. за 1 доллар (на 12.06.14). Для фиксированной комбинации линаглиптин/Мет учитывалась только стоимость комбинированного зарегистрированного в Республике Беларусь препарата «Джентадуэто®». Прямая экстраполяция полученных результатов на другие комбинированные препараты

возможна только после проведения дополнительного анализа.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало значительность затрат на ведение пациентов с СД2. Внедрение в протоколы новых ЛС требует дополнительных затрат. Разумный подход к выделению целевых групп пациентов, нуждающихся в альтернативных видах фармакотерапии, позволяет скорректировать в сторону уменьшения потенциальные дополнительные затраты на фармакотерапию. Экономическое бремя осложнений СД настолько велико, что в международных рекомендациях по лечению ведущее место в выборе фармакотерапии занимает ее эффективность и безопасность, а не стоимость. Проведенный анализ «минимизация затрат» продемонстрировал фармакоэкономическое превосходство применения фиксированной комбинации линаглиптин/Мет («Джентадуэто®») по сравнению с использованием комбинации Мет/лираглутид и, соответственно, целесообразность включения первой в лечение пациентов с СД2 в случае недостаточной эффективности Мет. Полученное в результате проведения основного анализа значение CURincr, равное 154 654 000 бел. руб. (15 118 долларов США), меньше рассчитанного значения 3-кратного ВВП — 201 813 000 бел. руб. (19 728 долларов США), рекомендуемого ВОЗ в качестве порога приемлемости при выборе медицинской технологии. Соответственно, применение комбинации линаглиптин/Мет можно рассматривать как экономически приемлемое, хотя и требующее дополнительных затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С. и др. // Сахарный диабет. — 2011. — Т. 50, № 1. — С. 95—105.
2. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М., 2013.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа: Практическое руководство для врачей. — М., 2010.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С. и др. // Сахарный диабет. — 2011. — № 4. — С. 6—17.
5. Клинический протокол диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях. — Утв. Приказом Минздрава Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013.
6. Клинический протокол диагностики и хирургического лечения пациентов с нейроишемической фор-

мой синдрома диабетической стопы.— Утв. Приказом Минздрава Республики Беларусь № 348 от 20.03.2013.

7. Кожанова И. Н., Романова И. С., Хапалюк А. В., Степанова М. Д. Основы фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: Учеб.-метод. пособие.— Минск, 2006.

8. Перечень основных лекарственных средств.— Утв. Постановлением Минздрава Республики Беларусь № 25 от 04.04.2014 «О внесении изменений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 65 от 16.07.2007».

9. Республиканский формуляр лекарственных средств.— Утв. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 33 от 22.01.2014 «Об утверждении Республиканского формуляра».

10. Шестакова Е. А., Галстян Г. Р. // Проблемы эндокринологии.— 2012.— № 1.— С. 61—66.

11. British Columbia Ministry of Health. The impacts of diabetes on the health and wellbeing of people in British Columbia: Provincial Health Officer's annual report. Victoria, BC: British Columbia Ministry of Health — 2005.

12. Christensen M., Knop F. K. // Nat. Rev. Endocrinol.— 2012.— Vol. 8, № 10.— P. 576—578.

13. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T., et al. // Lancet.— 2012.— Vol. 380, № 9840.— P. 475—483.

14. Gallwitz B., Rosenstock J., Emser A., et al. // Int. J. Clin. Pract.— 2013.— Vol. 67, № 4.— P. 317—321.

15. Gitt A. K., Bramlage P., Binz C., et al. // Int. J. Clin. Pract.— 2013.— Vol. 67, № 10.— P. 1005—1014.

16. Haak T., Meinicke T., Jones R., et al. // Diabet. Obes. Metab.— 2012. Clinical Trials.gov Registration Number: NCT00798161.

17. Johansen O., Neubacher D., Seck T., et al. // Diabetologia.— 2013.— Vol. 56 (Suppl. 1).— P. S52.

18. Johansen O., Neubacher D., Eynatten M., et al. // Cardiovasc. Diabetol.— 2012.— Vol. 11.— P. 3.

19. Johnson J. A., Pohar S. L., Majumdar S. R. // Diabet. Care.— 2006.— Vol. 29, № 11.— P. 2403—2408.

20. O'Brien J. A., Patrick A. R., Caro J. J. // BMC Health Serv. Res.— 2003.— Vol. 3, № 1.— P. 7.

21. Sivertsen J., Rosenmeier J., Holst J. J., et al. // Nat. Rev. Cardiol.— 2012.— Vol. 9, № 4.— P. 209—222.

22. Summary of Revisions for the 2013 Clinical Practice Recommendations // Diabet. Care.— 2013.— Vol. 36 (Suppl. 1).— P. S3.

23. Taskinen M. R., Rosenstock J., Tamminen I., et al. // Diabet. Obes. Metab.— 2011.— Vol. 13, № 1.— P. 65—74.

24. Uhlig-Laske B., Ring A., Graefe-Mody U., et al. // Diabetes.— 2009.— Vol. 58 (Suppl. 1).— P. A143.

25. Zhang P., Zhang X., Brown J., et al. Economic Impact of Diabetes.— Brussels, 2010.

Поступила 10.11.14.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF FIXED COMBINATION LINAGLIPTIN/METFORMIN FOR TYPE 2 DIABETES TREATMENT

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

Objective. The study was aimed at evaluating the feasibility of a fixed combination linagliptin/metformin for managing type 2 diabetes basing on the pharmacoeconomic analysis data in conditions of the Healthcare System of the Republic of Belarus.

Materials and methods. The direct medical costs for treatment of patients with type 2 diabetes have been calculated. The target population of patients requiring the fixed combinations linagliptin/metformin has been defined and an extra burden on the health budget in the case of the patients on the combined therapy including metformin and sulfonylurea monotherapy have been transferred to the fixed combination linagliptin/metformin has been considered. A model for applying combinations of metformin monotherapies with sulfonylureas compared with the fixed combination linagliptin/metformin on the impact on quality of life has been developed. The incremental cost index is presented. A multivariate deterministic sensitivity analysis has been conducted.

Results. When a more expensive though a more efficient medical technology is being used the CURincr value will reach BYR 154,654 thousand (\$15,118). This is 3 times less than the calculated value the GDP which is the threshold admissibility of the application of technology in accordance with WHO recommendations. The sensitivity analysis has shown the stability of the obtained values. The fixed combination linagliptin/metformin prescription may require 4,353 to 30,420 patients with type 2 diabetes.

Conclusion. The fixed combination linagliptin/metformin administration may be regarded economically feasible though it requires additional costs.

Key words: diabetes mellitus type 2, pharmacoeconomics, metformin, linagliptin.

Адрес для корреспонденции:

Кожанова Ирина Николаевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220005, г. Минск, ул. Золотая горка, 4; сл. тел. (8-017) 293-76-75.



Е. Г. ВАЙНИЛОВИЧ, А. Г. ГОРЧАКОВА, П. С. БУРЫКИН

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Белорусский детский хоспис,
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

В повседневной медицинской практике контролю болевого синдрома у детей уделяется недостаточно внимания, поскольку традиционно считается, что дети, особенно младшего возраста, менее восприимчивы к боли. Однако последние исследования показывают, что новорожденные, даже глубоко недоношенные, способны реагировать на боль. Несмотря на это, обезбоживание у новорожденных, как и у детей в целом, применяется не всегда, боль у детей часто не распознается, игнорируется и даже отрицается. Учитывая данную проблему, ВОЗ в 2012 г. представила «Рекомендации по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями».

В статье представлены классификация боли у детей, дифференциальная диагностика между соматической и нейропатической болью, принципы обезбоживания; обсуждаются трехступенчатая и двухступенчатая лестницы обезбоживания, предложенные ВОЗ; приводятся дозы ненаркотических и наркотических анальгетиков у детей разного возраста.

Ключевые слова: соматическая боль, нейропатическая боль, принципы обезбоживания у детей, лестница обезбоживания ВОЗ, ненаркотические анальгетики, наркотические анальгетики, морфин.

В повседневной медицинской практике контролю болевого синдрома у детей уделяется недостаточно внимания, поскольку традиционно считается, что дети, особенно младшего возраста, менее восприимчивы к боли вследствие возрастных особенностей. Однако последние исследования показывают, что новорожденные, даже глубоко недоношенные, способны реагировать на боль, что проявляется повышением артериального давления (АД), тахикардией, тахипноэ, увеличением внутричерепного давления, выраженной нейроэндокринной реакцией [1]. Длительные и повторные болевые стимулы у недоношенных, находящихся в палатах интенсивной терапии, могут приводить к повышению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний, ишемии мозга, сепсиса, послеоперационных осложнений, неонатальной смертности, а в долгосрочной перспективе могут вызывать на-

рушения нервно-психического развития ребенка, социального поведения, способности к обучению, изменение чувствительности к боли [2].

Современные работы продемонстрировали, что у недоношенных детей начиная с 25 нед гестации можно выявить локализованную кортикальную реакцию на болевой стимул [3]. Показано, что новорожденные более чувствительны к боли по сравнению со старшими детьми и взрослыми, и такая гиперчувствительность более выражена у недоношенных. С одной стороны, незрелость периферических ноцицепторов (болевые рецепторы) и незавершенная миелинизация проводящих нервных волокон у новорожденных немного замедляют время передачи болевых импульсов, с другой стороны, это компенсируется более короткими межнейронными соединениями. Кроме того, маленький ребенок не может локализовать боль, и ответная реакция имеет более диффузный характер, что приводит к истощению компенсаторных возможностей [4].

Несмотря на это, обезбоживание у новорожденных, как и у детей в целом, применяется не всегда, поскольку боль у детей часто не распознается, игнорируется и даже отрицается. R. Carbajal и соавт. показали, что за время госпитализации в ОИТР каждый новорожденный переносил 75 [3—364] болезненных процедур или 10 [0—51] процедур в день, 79,2% этих процедур проводились без применения анальгезии [5].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), «боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [6]. Это определение подчеркивает как физическую, так и эмоциональную природу боли. Дополнение к этой формулировке касается определения боли у детей: «Неспособность выразиться вербально не исключает, что пациент испытывает боль и нуждается в соответствующем обезболивающем лечении. Боль всегда субъективна» [7].

Учитывая данную проблему, в 2012 г. ВОЗ представила «Рекомендации по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями», где дается сле-

дующее определение: «боль — это многогранный феномен с сенсорным, физиологическим, когнитивным, аффективным, поведенческим и духовным компонентами» [8]. Эмоции (аффективный компонент), поведенческие реакции на боль (поведенческий компонент), отношение, настрой, духовный и культуральный взгляды на боль и ее контроль (когнитивный компонент) — все это определяет характер испытываемой боли (сенсорный компонент) посредством передачи патологических (неприятные) раздражителей головному мозгу (физиологический компонент) (рисунок) [9].

Классификация боли

- По патофизиологическому механизму: ноцицептивная, нейрогенная, психогенная и идиопатическая.
- По продолжительности болевых ощущений: острая и хроническая.
- По этиологии: онкологическая и неонкологическая.
- По анатомической локализации: головная, боль в спине или шее и т. д.
- По клинической характеристике (субъективным ощущениям): локализованная и диффузная, острая и тупая, характер пощипывания, покалывания, жара и т. п.
- По значению для организма: физиологическая и патологическая. Физиологическая боль имеет защитное значение. Патологическая боль не несет сигнальной функции, она является механизмом нарушения жизнедеятельности.

Классификация боли по патофизиологическому механизму

Ноцицептивная боль возникает, когда повреждение тканей активирует специфические болевые рецепторы (ноцицепторы). Возникающие при повреждении импульсы следуют по

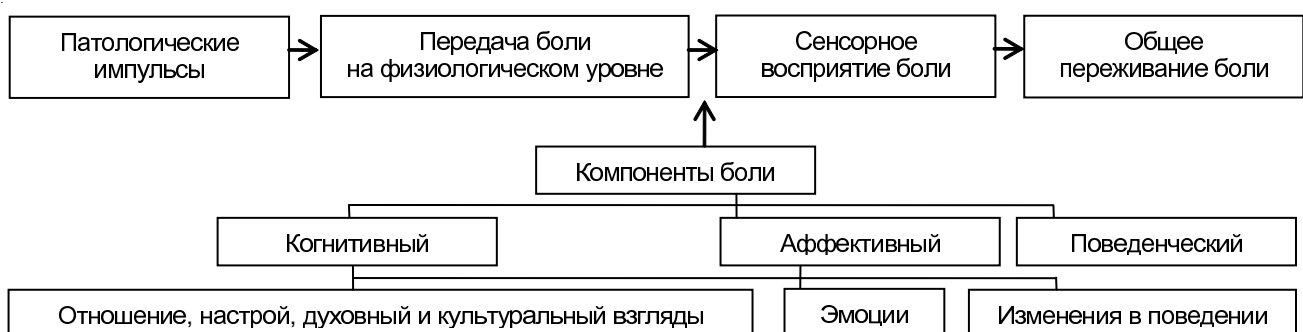
классическим анатомическим путям, достигают высших отделов нервной системы и отображаются сознанием, формируется ощущение боли.

Различают соматическую и висцеральную ноцицептивную боль. Соматическую боль подразделяют на поверхностную (возникает при активации ноцицепторов кожи, слизистых оболочек, носа, уретры и т. д.) и глубокую (возникает при активации ноцицепторов костей, суставов, мышц и соединительной ткани). Висцеральную боль вызывает активация ноцицепторов, расположенных в висцеральных органах (органы грудной или брюшной полости). Она может появляться в ответ на инфекцию, перерастяжение жидкостью или газом, растяжением или сдавливанием, обычно возникающими при солидных опухолях.

Нейрогенная боль может быть периферической (возникающей вследствие повреждения или заболевания периферического нерва, спинномозгового ганглия или задних корешков) и центральной (повреждения или заболевания ЦНС), и не объясняется раздражением ноцицепторов.

Причины периферической нейропатической боли у детей: повреждение, ущемление или внешнее сдавливание нерва любым объемным образованием, например, опухолью или абсцессом; повреждение нерва при ВИЧ-инфекции или токсическом эффекте антиретровирусной терапии; доброкачественные опухоли нерва, такие как нейрофиброма или рубцовая неврома после травмы или операции; фантомные боли в конечностях; инфильтрация нерва раковыми клетками; нейропатия после лечения онкологических заболеваний (например, химио- и лучевой терапии).

Причины центральной нейропатической боли включают спинномозговую травму, опухоль головного мозга и т. д. Кроме того, у детей встре-



Компоненты боли, определяющие передачу патологических импульсов в головной мозг [8, 9]

чаются и другие синдромы нейропатической боли, такие как врожденные нейродегенеративные периферические нейропатии и воспалительные нейропатии (например, синдром Гийена—Барре). Многие из нейропатических состояний, часто наблюдающиеся у взрослых, например, диабетическая нейропатия, постгерпетическая невралгия и невралгия тройничного нерва, у детей встречаются редко. Сравнительная характеристика ноцицептивной и нейропатической боли приведена в табл. 1.

Смешанная боль. При некоторых заболеваниях пациенты могут испытывать смешанную ноцицептивную (соматическую, висцеральную) и нейропатическую боль в одно и то же время или в разные временные промежутки.

Психогенная боль. При некоторых болезненных состояниях патофизиологические механизмы боли недостаточно хорошо изучены или не могут быть продемонстрированы. Такая боль часто неправильно трактуется как психогенная. Хотя влияние психологических факторов на восприятие боли известно, истинная психогенная боль встречается крайне редко. Ограниченность имеющихся знаний и диагностических методов также могут быть причинами невозможности определить скрытую причину боли, потому в таких случаях рекомендуется использовать термин «идиопатическая боль» [10].

Идиопатическая боль — боль без выявленной причины. К этому типу боли у детей относится большинство случаев головной боли и периодические боли в животе. Данный термин также подразумевает возможность диагностики патологического процесса, который проявит себя на более поздней стадии или когда станут доступны более чувствительные методы диагностики.

Важно отметить, всем пациентам, испытывающим боль, должно проводиться медикаментозное или немедикаментозное лечение независимо от того, можно ли выявить причину боли. Неспособность найти скрытую причину боли не является поводом считать боль симуляцией.

Классификация боли по продолжительности

Общепринято считать *острой* боль, длящуюся менее 30 сут, а *хронической* — более 3 мес. Однако эти определения весьма условны и не всегда применимы на практике. Согласно другому подходу, острая боль — та, которая ощущается немедленно после получения

повреждения, активирующего ноцицепторы, является сильной и обычно исчезает после заживления повреждения. Хроническая боль — постоянная или рецидивирующая боль, которая персистирует дольше, чем ожидаемое обычное время заживления [7].

Хроническая боль может начинаться как острая и сохраняться на долгое время, или возвращаться при сохранении раздражителей, или повторяться при обострении заболевания; она может также появляться и сохраняться без идентифицируемого патофизиологического механизма или соматического заболевания. Хроническая боль лишена сигнальной и защитной функции и не способствует оптимизации поведения, направленной на заживление повреждения — это самостоятельное болезненное состояние. Хроническая боль приводит к физическому и психическому истощению, социальной дезадаптации, может негативно влиять на все аспекты повседневной жизни.

Термин «персистирующая боль» используется в рекомендациях ВОЗ для обозначения длительной боли, связанной с соматическими заболеваниями, например, боль при тяжелых инфекциях (ВИЧ-инфекция) и злокачественных новообразованиях; хронической нейропатической боли и эпизодической боли при серповидноклеточных кризах.

Причины персистирующей боли у детей:

— хронические заболевания — артрит, серповидноклеточная анемия и ревматологические заболевания — являются основными причинами скелетно-мышечной боли, а такие хронические состояния, как воспалительные заболевания кишечника, могут вызвать рецидивирующую абдоминальную боль;

— травмы — механические, термические, электрические и химические (ожоги);

— угрожающие жизни заболевания и их лечение, могут вызывать острую и хроническую боль, например, при онкологических заболеваниях и СПИДе [8].

Эпизодическая, или рецидивирующая, боль появляется через длительные промежутки времени, и ребенок не чувствует ее между эпизодами. Болевые эпизоды могут различаться по интенсивности, качеству и частоте и являются непредсказуемыми. Данный вид боли может не отличаться от повторяющейся острой боли, но ассоциирован с более сильным влиянием на физическое и психологическое состояние

Таблица 1

Дифференциальные характеристики ноцицептивной и нейропатической боли
(адаптировано из [8, 9])

Тип боли	Происхождение раздражителя	Локализация	Характер	Распространение и иррадиация боли, сенсорная дисфункция	Примеры
Ноцицептивная боль Поверхностная соматическая боль	Происходит из ноцицепторов кожи, слизистой оболочки рта, носа, уретры, ануса и т. д. Болевой раздражитель очевиден.	Четко локализована.	Обычно острая, может иметь жгучий или покалывающий характер.	Отсутствует	Абсцесс. Послеоперационная боль в области хирургического разреза. Поверхностная травма. Поверхностный ожог.
Глубокая соматическая боль	Происходит из ноцицепторов костей, суставов, мышц и соединительной ткани. Болевой раздражитель очевиден.	Обычно четко локализована, область чувствительна к пальпации.	Обычно тупая, ноющая или пульсирующая.	Иногда распространяется на кожу над поврежденным местом. Нет ассоциированной сенсорной дисфункции.	Боль в костях при метастазах. Переломы. Мышечные спазмы. Серповидно-клеточные вазоокклюзивные эпизоды.
Висцеральная боль	Происходит из ноцицепторов внутренних органов, таких как печень, поджелудочная железа, плевры или брюшина	Плохо локализована, разлитая. Пальпация над пораженной областью может спровоцировать сопутствующую соматическую боль	Обычно неопределенная, тупая, ноющая, схваткообразная, стягивающая, давящая, спастическая сжимающая или колика. Часто сопровождается тошнотой, обильным потоотделением или рвотой	В некоторых случаях распространяется на кожу, иннервируемую теми же чувствительными корешками, что и пораженный орган. Возможна иррадиация висцеральной боли, но не в непосредственной зоне иннервации нерва. Нет ассоциированной сенсорной дисфункции	Боль при изжоге или запоре. Боль при растяжении капсулы печени при метастазах, плевры — при плеврите, пневмонии, туберкулезе
Нейропатическая боль	Генерируется в различных органах и тканях и не всегда зависит от раздражителя	Плохо локализованная, разлитая боль в месте сенсорной дисфункции в анатомической области иннервации поврежденного нерва	Трудно описываемая боль, к ней могут быть применены разные характеристики: — жгучая, щиплющая или боль, как от покалывания иголкой; — резкая или стреляющая. Боль может быть персистирующей или рецидивирующей	Нейропатическая боль ощущается в пределах области иннервации поврежденного нерва. Возможна аномальная иррадиация. Боль ассоциирована с сенсорной дисфункцией (дизестезия, гипестезия, гиперестезия, аллодиния)	Центральная нейропатическая боль, обусловленная травмой или опухолью спинного мозга. Болезненные периферические neuropathии при ВИЧ/СПИДе, раке или противоопухолевом лечении (например, химиотерапии винкристином). Фантомная боль в конечности

ребенка. Примерами такой боли являются мигрень, рецидивирующая абдоминальная боль. Персистирующая и рецидивирующая боль могут сочетаться, особенно при таких состояниях, как серповидноклеточная анемия.

Прорывная боль характеризуется как временное нарастание интенсивности боли до и выше исходного уровня. Например, ребенок принимает анальгетики и хорошо контролирует боль при стабильном режиме их приема, но внезапно развивается острый приступ боли. Несколько эпизодов такой боли могут появляться каждый день. Это частое явление при онкологической боли, но оно также встречается и при других заболеваниях [11]. Прорывная боль может развиваться неожиданно и независимо от какого-либо раздражителя, то есть без какого-либо предшествующего события или явного предрасполагающего фактора.

Спровоцированная боль, или боль, связанная с движением, всегда имеет явную причину. Боль может быть спровоцирована простыми движениями, например, ходьбой или физическим действием, которое обостряет боль, таким как подъем тяжестей, кашель или мочеиспускание. Диагностические или лечебные процедуры также могут быть причиной такой боли.

Боль при окончании действия препарата (боль в конце дозы) появляется, когда уровень анальгетика в крови падает ниже минимальной обезболивающей концентрации в конце интервала между приемами препарата.

Оценка болевого синдрома у детей

При обследовании ребенка с жалобами на боль необходимо собрать подробный анамнез боли, информацию о ее локализации, длительности, провоцирующих факторах, а также о влиянии боли на различные стороны жизни ребенка, такие как сон, эмоциональное состояние и т. д. Затем должно проводиться физикальное обследование ребенка с оценкой интенсивности боли с помощью соответствующих возрасту методик.

Дети младшего возраста обычно используют простые слова для выражения боли, услышанные от родителей, и могут показывать на ту часть тела, где у них болит. Способность вербально сообщать о наличии боли появляется у детей в возрасте 2—4 лет. Постепенно дети учатся различать три уровня боли, такие как «немного», «средне» или «сильно». К 5-летнему возрасту они умеют описывать боль и определять ее интенсивность. К 6 годам они могут чет-

ко дифференцировать уровень интенсивности боли. Начиная с 7—10-летнего возраста дети могут объяснить, с чем у них связана боль.

Наиболее распространенными методиками оценки интенсивности боли являются шкалы интенсивности боли, которые опираются на количественную оценку. Единой методики оценки интенсивности боли, подходящей для всех ее типов и всех возрастов, не существует [12]. Надо отметить, что большинство методик разработаны и валидированы для острой боли.

У новорожденных и детей в возрасте до 1 года оценка боли должна проводиться людьми, которые осуществляют уход. Используются следующие основные шкалы:

— *шкала CRIES* (Crying, Requirement of oxygen, Increased blood pressure and/or heart rate, Expression on face, Sleeplessness), включает 5 индикаторов: плач, потребность в кислороде, повышение давления и/или частоты сердечных сокращений, выражение лица и бессонницу [13]. Каждый фактор оценивается баллами от 0 до 2. Общее количество баллов 6 и более является показанием для обезболивания;

— *шкала PIPP* (Premature Infant Pain Profile), используется у недоношенных детей и включает гестационный возраст, поведение ребенка, частоту сердечных сокращений, сатурацию кислорода и выражение лица;

— *шкала COMFORT* для оценки боли у новорожденных, находящихся на ИВЛ, оценивает 9 показателей: тревожность, беспокойство и агитацию, дыхательные нарушения, плач, физическую подвижность, мышечный тонус, мимический тонус, среднее АД и ЧСС в диапазоне от 1 до 5 [14]. Суммарное значение может варьировать от 9 до 45. Значения от 17 до 26 свидетельствуют об адекватной седации и обезболивании.

У детей в возрасте от 1 года до 3 лет боль оценивается родителями или ухаживающим лицом, надо также беседовать с ребенком, если он говорит.

Применяют следующие шкалы:

— *шкала FLACC* (Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability), учитывает выражение лица, движение ног, активность, плач, способность к утешению. Каждая из 5 категорий оценивается баллами от 0 до 2. Данную шкалу применяют также у невербальных детей в возрасте от 1 года до 7 лет, поскольку она не требует, чтобы ребенок мог разговаривать.

— *шкала DEGRR*, применяется для оценки хронической боли у очень маленьких и невербальных детей [15]. Она состоит из 15 пунктов: 6 пунктов специфичны для боли, 5 относятся к психомоторной инерции и 4 — к возбудимости. Каждый пункт оценивается баллами от 0 до 4. Общая сумма баллов более 12 указывает на наличие боли.

Дети в возрасте от 3—4 до 12 лет, которые могут говорить, должны сами оценивать свою боль. Используют следующие методы:

— *шкала Faces* (Лица), ребенок сам может выбрать выражение лица, которое больше всего подходит его состоянию. Существуют 2 разновидности этой шкалы с градацией от 0 (нет боли) до 5 (максимальная боль) и от 0 до 10, поэтому надо указывать градацию, например, 3 балла из 5 [16];

— *шкала Oucher*, подобна шкале Faces, но использует фотографии детей из разных этнических групп и разного пола;

— *фишки (Hester's Poker Chips)*, ребенку дают четыре фишки и объясняют: «одна фишка — самая маленькая боль, а четыре фишки — самая сильная боль» [17].

Оценка боли у детей в возрасте старше 7—8 лет проводится, как у взрослых. Для оценки ее интенсивности используют следующие шкалы:

— *ВАШ* — визуальная аналоговая шкала (Visual Analog Scale, VAS);

— *цифровая рейтинговая шкала* (Numerical Rating Scale, NRS).

Интерпретация результатов по данным шкалам проводится следующим образом: 0 — нет боли; 1—3 балла — слабая боль; 4—6 баллов — умеренная боль; 7—10 баллов — сильная боль.

Оценку боли необходимо проводить каждые 4—6 ч с документацией результатов. Для этого должен привлекаться обученный средний медицинский персонал.

Принципы лечения болевого синдрома:

- по-возможности, лечить причину, лежащую в основе боли;
- определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая);
- использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания;
- принимать во внимание психосоциальный стресс у пациента;
- регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Оптимальное лечение боли требует комплексного подхода, включающего комбинированное применение ненаркотических и наркотических анальгетиков, адьювантной терапии и нефармакологических методов. Комплексный подход осуществим даже в условиях ограниченных ресурсов.

Нефармакологические методы обезболивания:

- отвлекающие (тепло, холод, прикосновение/массаж, чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия);
- психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологическое лечение болевого синдрома

Правильное применение анальгетических препаратов позволяет облегчить боль у большинства детей с болевым синдромом, вызванным соматическими заболеваниями. Оно основано на следующих ключевых принципах:

- применение ступенчатой стратегии;
- введение препарата через определенные интервалы времени («по часам»);
- применение оптимального пути введения (преимущественно «через рот»);
- адаптация лечения к потребностям ребенка («индивидуальный подход»).

В 1986 г. ВОЗ рекомендовала трехступенчатую «лестницу обезболивания» [18], однако в новых «Рекомендациях по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями» (2012) [8] рекомендуется отдавать предпочтение двухступенчатому подходу (табл. 2).

Двухступенчатый алгоритм предполагает применение: на 1-й ступени у детей со слабой болью препаратов первой линии — парацетамол и ибупрофен, на 2-й ступени у детей с умеренной или сильной болью — наркотических анальгетиков [8]. При трехступенчатом подходе для лечения умеренной боли рекомендуется применять слабые наркотические анальгетики (кодеин и трамадол), тогда как при двухступенчатом в данном случае предлагается применять низкие дозы сильных наркотических анальгетиков.

Почему 2 ступени? Считается, что у детей польза от применения эффективного сильного наркотического анальгетика превышает такую от слабых опиоидов (кодеин и трамадол),

Лестницы обезболивания, рекомендованные ВОЗ [8, 18]

Трехступенчатая лестница (1986) [18]	Двухступенчатая лестница для детей (2012) [8]
Ступень 1. Слабая боль. Ненаркотические анальгетики (парацетамол, НПВС) ± адьювантные анальгетики	Ступень 1. Слабая боль. Ненаркотические обезболивающие (парацетамол/ацетаминофен, ибупрофен)
Ступень 2. Умеренная боль. Слабые наркотические анальгетики (кодеин или трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, НПВС) ± Адьювантные анальгетики	Ступень 2. Умеренная, сильная боль. Сильные наркотические анальгетики (морфин или фентанил, гидроморфон, оксикодон, метадон).
Ступень 3. Сильная боль. Сильные наркотические анальгетики морфин (морфина сульфат/морфина гидрохлорид или гидроморфон, или фентанил, или метадон) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, НПВС) ± адьювантные анальгетики	

а связанные с применением сильных наркотических анальгетиков риски известны и приемлемы по сравнению с неопределенностью, связанной с ответом на кодеин и трамадол у детей [8].

Исключение кодеина рекомендовано ВОЗ по следующим причинам:

- действие кодеина сильно зависит от генетической вариабельности его биотрансформации. Кодеин трансформируется в активный метаболит морфин с помощью фермента CYP2D6, и его эффект зависит от активности данного фермента.

- у новорожденных активность фермента CYP2D6 составляет менее 1% от взрослого уровня, а в возрасте до 5 лет — только 25% от активности у взрослых, поэтому кодеин неэффективен у детей младшего возраста;

- низкий метаболизм кодеина варьирует в разных этнических группах и у индивидуумов и составляет от 1 до 30%, поэтому он может быть неэффективен у значительной доли пациентов, включая детей;

- наоборот, у пациентов с активным метаболизмом кодеина может развиться тяжелая опиоидная токсичность;

Причины исключения трамадола:

- недостаточно данных об эффективности и безопасности трамадола у детей;

- во многих странах он не лицензирован для детей, поэтому необходимы дополнительные исследования по его применению у детей.

До настоящего времени ведутся дискуссии о целесообразности применения двухступенчатой лестницы обезболивания у детей, особенно в странах, где ограничен доступ к сильным наркотическим анальгетикам. В Республике Беларусь

также отдается предпочтение трехступенчатой лестнице обезболивания, что отражено в «Клинических протоколах оказания паллиативной медицинской помощи детскому населению», утвержденных Приказом Минздрава Республики Беларусь № 811 от 19.07.2013 [19].

В Рекомендациях ВОЗ 2012 г. также отмечается, что при появлении новых данных об эффективности трамадола и других слабых наркотических анальгетиков для лечения персистирующей боли у детей двухступенчатая стратегия может быть пересмотрена.

При постоянном болевом синдроме анальгетик следует давать постоянно, через одинаковые промежутки времени, а не «при необходимости», с добавлением «спасительных доз» на случай прорывной боли.

Пероральная форма введения анальгетиков является самой эффективной, безболезненной и наименее затратной. Другие пути — внутривенный (в/в), подкожный (п/к), ректальный или чрескожный — используются в случаях, когда пероральное введение невозможно. Внутримышечный (в/м) путь введения болезненный и его следует избегать. При ректальном введении биодоступность парацетамола и морфина вариабельна, что ограничивает его применение.

Доза наркотических анальгетиков должна подбираться на индивидуальной основе, ее следует постепенно повышать до достижения необходимого обезболивающего эффекта, следя за реакцией пациента на препарат. Заранее предсказать определенную или максимальную дозу опиоидов для каждого конкретного случая нельзя.

Ниже представлены рекомендации по применению анальгетиков в зависимости от ступени обезболивания.

1-я ступень. Ненаркотические анальгетики
 Применение парацетамола и ибупрофена (и других НПВС) должно быть ограничено рекомендованными дозировками для детей соответствующего возраста и массы тела, чтобы избежать проявления токсичности (табл. 3).

2-я ступень. Слабые наркотические анальгетики (опиоиды)

Особенности назначения слабых наркотических анальгетиков (опиоиды):

— слабые опиоиды надо добавлять к ненаркотическим анальгетикам, а не заменять их;

— слабые опиоиды имеют потолочную (верхнюю) дозу;

— не рекомендуется менять один слабый опиоид на другой. При отсутствии эффекта при регулярном приеме слабого опиоида надо переходить на морфин или другие сильные опиоиды;

— поскольку высокая доза кодеина сравнима по эффекту с низкой дозой морфина, низкие дозы последнего или других сильных наркотических анальгетиков можно использовать вместо слабых опиоидов.

Вторая ступень обезболивания важна в странах, где затруднен доступ к пероральному морфину.

Кодеин назначается внутрь и ректально детям в возрасте до 1 мес по 0,5—1 мг/кг каждые 4—6 ч, в возрасте 1 мес — 12 лет — по 0,5—1 мг каждые 4—6 ч (максимальная суточная доза 240 мг), в возрасте 12—18 лет — по 30—60 мг каждые 4—6 ч (максимальная суточная доза 240 мг). Кроме обезболивающего кодеин обладает противокашлевым действием, замедляет моторику ЖКТ, вызывает запоры, помогает при зуде.

Трамадол метаболизируется в печени ферментом CYP2D6 в О-дезметилтрамадол, который является активным метаболитом (в 6 раз активнее трамадола). У лиц с низким метабо-

лизмом CYP2D6 может быть низкий ответ на трамадол.

Трамадол назначается внутрь детям в возрасте 5—12 лет по 1—2 мг/кг каждые 4—6 ч (максимальная стартовая доза 50 мг 4 раза в сутки), увеличивать при необходимости до максимальной дозы 3 мг/кг (или 100 мг) каждые 4 ч; у детей в возрасте 12—18 лет стартовая доза составляет 50 мг каждые 4—6 ч, увеличивать при необходимости до 400 мг в сутки. Трамадол обладает противокашлевым и низким жаропонижающим действием, может сочетаться с парацетамолом, а также использоваться при болях с нейропатическим компонентом.

3-я ступень. Сильные наркотические анальгетики (опиоиды)

Чтобы обеспечить адекватное обезболивание при приемлемой степени побочных эффектов, необходимо постепенно повышать дозу морфина или других сильных наркотических анальгетиков до эффективной на основании оценки интенсивности боли у ребенка. В отличие от парацетамола, НПВП и слабых опиоидов доза наркотических анальгетиков не лимитирована, поскольку их обезболивающий эффект не ограничен (нет эффекта «потолка» анальгезии). Правильная доза — та, которая обеспечивает облегчение боли у конкретного ребенка.

Начальные дозы сильных наркотических анальгетиков у детей разного возраста указаны в табл. 4.

Золотым стандартом при лечении умеренной и сильной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями является применение морфина. Для индивидуального подбора дозы рекомендуется использовать препараты морфина короткого действия (с немедленным высвобождением), преимущественно для приема внутрь, регулярно каждые 4 ч. Они незаменимы также в лечении прорывной боли.

Таблица 3

Доза ненаркотических анальгетиков, применяемых перорально для лечения боли у детей разного возраста (адаптировано из [8, 9])

Препарат	Новорожденные (возраст 0—29 сут)	Дети в возрасте от 30 сут до 3 мес	Дети в возрасте от 3 мес до 12 лет	Максимальная суточная доза
Парацетамол	5—10 мг/кг каждые 6—8 ч	10 мг/кг каждые 4—6 ч	10—15 мг/кг каждые 4—6 ч	У детей от 0 до 12 лет: 4 дозы в сутки
Ибупрофен			5—10 мг/кг каждые 6—8 ч	У детей от 1 года до 12 лет: 40 мг/кг/сут

* Дети с недостаточностью питания или плохим нутритивным статусом более подвержены токсичности при стандартных схемах дозирования в связи со снижением активности глутатионсодержащего фермента, обеспечивающего естественную детоксикацию.

** Максимальная разовая доза — 1 г.

**Начальные дозы наркотических анальгетиков
у ранее не получавших их пациентов детского возраста (адаптировано из [8,9])**

Препарат	Путь введения	Начальная доза
Новорожденные		
Морфин	В/в инъекция ¹	25—50 мкг/кг каждые 6 ч
	П/к инъекция	
	В/в инфузия	Начальная в/в доза ¹ 25—50 мкг/кг, затем 5—10 мкг/кг/ч 100 мкг/кг каждые 6 ч или 4 ч
Фентанил	В/в инъекция ²	1—2 мкг/кг каждые 2—4 ч ³
	В/в инфузия ²	Начальная в/в доза ³ 1—2 мкг/кг, затем 0,5—1 мкг/кг/ч
Дети в возрасте от 1 мес до 1 года		
Морфин	Внутрь (немедленное высвобождение)	80—200 мкг/кг каждые 4 ч
	В/в инъекция ¹	1—6 мес: 100 мкг/кг каждые 6 ч; 6—12 мес: 100 мкг/кг каждые 4 ч (максимальная разовая доза 2,5 мг)
	П/к инъекция	
	В/в инфузия ¹	1—6 мес: начальная в/в доза: 50 мкг/кг, затем 10—30 мкг/кг/ч; 6—12 мес: начальная в/в доза: 100—200 мкг/кг, затем 20—30 мкг/кг/ч
	П/к инфузия	1—3 мес: 10 мкг/кг/ч; 3—12 мес: 20 мкг/кг
Фентанил ⁴	В/в инъекция	1—2 мкг/кг каждые 2—4 ч ³
	В/в инфузия	Начальная в/в доза ³ 1—2 мкг/кг, затем 0,5—1 мкг/кг/ч
Оксикодон	Внутрь (немедленное высвобождение)	50—125 мкг/кг каждые 4 ч
Дети в возрасте от 1 года до 12 лет		
Морфин	Внутрь (немедленное высвобождение)	1—2 года: 200—400 мкг/кг каждые 4 ч; 2—12 лет: 200—500 мкг/кг каждые 4 ч (максимально 5 мг)
	Внутрь (пролонгированные формы)	200—800 мкг/кг каждые 12 ч
	В/в инъекция ¹	1—2 года: 100 мкг/кг каждые 4 ч; 2—12 лет: 100—200 мкг/кг каждые 4 ч (максимально 2,5 мг)
	П/к инъекция	
	В/в инфузия	Начальная доза: 100—200 мкг/кг ¹ , затем 20—30 мкг/кг/ч
	П/к инфузия	20 мкг/кг/ч
Фентанил	В/в инъекция	1—2 мкг/кг ³ , повторять введение каждые 30—60 мин
	В/в инфузия	Начальная доза: 1—2 мкг/кг ³ , затем 1 мкг/кг/ч
Гидроморфон ⁵	Внутрь (немедленное высвобождение)	30—80 мкг/кг каждые 3—4 ч (максимальная разовая доза 2 мг)
	В/в инъекция ⁶	15 мкг/кг каждые 3—6 ч
	П/к инъекция	
Метадон ⁷	Внутрь (немедленное высвобождение)	Первые 2—3 дозы 100—200 мкг/кг каждые 4 ч, затем каждые 6—12 ч (максимальная начальная разовая доза 5 мг) ⁸
	В/в инъекция ⁹	
	П/к инъекция	
Оксикодон	Внутрь (немедленное высвобождение)	125—200 мкг/кг каждые 4 ч (максимальная разовая доза 5 мг)
	Внутрь (пролонгированная форма)	5 мг каждые 12 ч

¹ Внутривенно морфин следует вводить медленно, не быстрее чем за 5 мин.

² Дозы для в/в введения новорожденным основаны на данных, касающихся лечения острой боли и доз, вызывающих седацию. У новорожденных на самостоятельном дыхании применяют меньшие дозы.

³ Внутривенно фентанил вводят медленно в течение 3—5 мин.

⁴ Дозы для в/в введения детям грудного возраста основаны на данных, касающихся лечения острой боли и доз, вызывающих седацию.

⁵ Гидроморфон — сильный наркотический анальгетик со значительной разницей доз для приема внутрь и в/в. При смене пути введения следует быть чрезвычайно внимательным. При переходе с парентерального введения гидроморфона на прием внутрь дозу постепенно увеличивают, поскольку она может превышать вводимую внутривенно в 5 раз.

⁶ Внутривенно гидроморфон вводят медленно в течение 2—3 мин.

⁷ В связи со сложной природой и широкими индивидуальными колебаниями показателей фармакокинетики метадона его могут использовать только имеющие опыт его применения врачи.

⁸ Дозу метадона первоначально подбирают индивидуально, как и других сильных наркотических анальгетиков. Через 2—3 сут после того, как найдена эффективная доза, ее уменьшают на 50% для предотвращения нежелательных эффектов, вызванных его накоплением. Затем дозу увеличивают с интервалами 1 нед и более, максимально на 50%.

⁹ Внутривенно метадон следует вводить медленно в течение 3—5 мин.

Лекарственные формы для приема внутрь длительного действия (продолженного высвобождения) позволяют увеличить интервалы между приемами и, таким образом, облегчить больному соблюдение режима приемов, уменьшив их частоту. Пероральные формы морфина продолженного высвобождения принимают каждые 8—12 ч (в зависимости от производителя), но они не позволяют подобрать дозу индивидуально и непригодны для лечения прорывной боли. Следовательно, доступность лекарственных форм морфина с немедленным высвобождением важнее, чем продолженных. Формы морфина короткого и длительного действия включены в «Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей» [20].

При недостаточном обезболивающем эффекте, сочетающемся с непереносимыми побочными эффектами, рекомендуется смена наркотического анальгетика и/или пути его введения. Проводить замену опиоидов без необходимости не рекомендуется.

Правила увеличения разовой и суточной дозы морфина для достижения адекватного обезболивания.

1-й вариант. Увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30—50% от предыдущей дозы.

2-й вариант. Суммировать все дозы морфина для купирования прорывной боли, принятые за последние 24 ч, разделить полученную сумму на 6, и увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемую каждые 4 ч, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, поскольку увеличились регулярные дозы.

Расчет дозы морфина для купирования прорывной боли:

Если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по часам», необходимо дополнительно назначить морфин для купирования прорывной боли. Последнюю надо дифференцировать с плохо контролируемым основным болевым синдромом (когда надо увеличивать регулярные дозы анальгетиков) и с болью в конце дозы (надо соблюдать интервал приема). Доза для прорывной боли рассчитывается следующими методами:

1-й вариант. 50—100% от разовой дозы, которая применяется каждые 4 ч;

2-й вариант. 1/6—1/10 от общей суточной дозы морфина, принимаемой в настоящее время.

Доза морфина для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее чем через 15—30 мин после предыдущего приема препарата.

Приблизительное соотношение доз при парентеральном введении и приеме внутрь для морфина составляет 1:2 (при п/к введении) и 1:3 (при в/в введении).

Отмена морфина. Рекомендуется отменять прием препарата постепенно на 1/3 дозы каждые 3 сут. Если пациент получал наркотический анальгетик недолго (7—14 сут), дозу можно снижать на 10—20% от первоначальной каждые 8 ч, постепенно увеличивая интервалы между введениями или приемами. После длительного применения не следует снижать дозу более чем на 10—20% в неделю [21].

В Республике Беларусь в настоящее время доступны следующие формы морфина:

- короткого действия: капли морфина сульфата для приема внутрь («Ораморф» 20 мг/мл, флаконы по 20 мл), растворимые таблетки морфина сульфата по 20 мг, 1% раствор морфина гидрохлорида (10 мг/мл) для парентерального введения;

- длительного действия: таблетки морфина сульфата продолженного высвобождения «МСТ Континус» по 30 мг, 60 мг, 100 мг.

Длительное применение наркотических анальгетиков обычно сопровождается запором, поэтому пациенты также должны получать в профилактических целях комбинацию слабительных, размягчающих каловые массы и стимулирующих перистальтику.

При правильном назначении наркотических анальгетиков симптомы их передозировки встречаются редко. Передозировка опиоидов у детей может быть обусловлена ошибкой при расчете первоначальной дозы, требующейся ребенку, также вследствие неправильного пересчета дозы при замене одного опиоида на другой или при ошибочном применении продолженной формы вместо формы с немедленным высвобождением. Во избежание ошибок очень важно, чтобы медицинские работники хорошо знали, как выписывать и применять лекарственные формы наркотических анальгетиков.

При передозировке наркотических анальгетиков у ребенка может развиваться угнетение дыхания, которое обычно сопровождается классическим симптомом точечных зрачков и мо-

жет перейти в кому. Специфическим антидотом наркотических анальгетиков является налоксон. При умеренной передозировке наркотического анальгетика налоксон вводят на фоне поддерживающей вентиляции легких, начиная с дозы 1 мкг/кг с последующим постепенным ее увеличением, например, каждые 3 мин, до достижения необходимой. После этого для поддержания сознания до прекращения действия избыточной дозы наркотического анальгетика может потребоваться инфузия низкой дозы налоксона при тщательном мониторинге.

У детей, получающих регулярное лечение опиоидами в связи с болью, налоксон следует применять осторожно, чтобы не вызвать возобновление резкой боли или синдром отмены. Дозы налоксона, необходимые для устранения передозировки опиоидами, у таких пациентов ниже, чем дозы, обычно применяющиеся при опиоидной интоксикации и передозировке у детей, не получавших наркотические анальгетики [22].

Таким образом, своевременная диагностика болевого синдрома и обеспечение адекватного обезболивания должны быть неотъемлемой частью клинического ведения детей разного возраста с онкологическими и неонкологическими заболеваниями.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Anand K. J. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2001.— Vol. 155, № 2.— P. 173—180.
2. Grunau R. // *Clin. Perinatol.*— 2002.— Vol. 29, № 3.— P. 373—394.
3. Bartocci M., Bergqvist L. L., Lagercrantz H., Anand K. J. // *Pain.*— 2006.— Vol. 122, № 1—2.— P. 109—117.
4. Шабалов Н. П., Иванов С. Л. Боль и обезболивание в неонатологии.— М., 2004.
5. Carbajal R., Rousset A., Danan C., et al. // *JAMA.*— 2008.— Vol. 300, № 1.— P. 60—70.
6. Loeser J. D., Treede R. D. // *Pain.*— 2008.— Vol. 137.— P. 473—477.
7. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms* / Ed. H. Merskey, N. Bogduk.— Seattle, 1994.
8. *WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses.*— Geneva, 2012.
9. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями.— М., 2014.
10. *Pain in Infants, Children and Adolescents* / Ed. N. L. Schechter, C. B. Berde, M. Yaster.— Philadelphia, 2003.
11. Mishra S., Bhatnagar S., Chaudhary P., Rana S. P. // *Ind. J. Palliat. Care.*— 2009.— Vol. 15, № 1.— P. 14—18.
12. Постернак Г. И., Ткачева М. Ю., Соболева Т. Е. *Медицина неотложных состояний.*— 2013.— № 4 (51).— С. 31—36.
13. Krechel S. W., Bildner J. // *Pediatr. Anesth.*— 1995.— Vol. 5, № 1.— P. 53—61.
14. Van Dijk M., de Boer J. B., Koot H. M., et al. // *Pain.*— 2000.— Vol. 84, № 2—3.— P. 367—377.
15. Gauvain-Piquard A., Rodary C., Rezvani A., Serbouti S. // *Eur. J. Pain.*— 1999.— Vol. 3, № 2.— P. 165—176.
16. Hicks C. L., von Baeyer C. L., Spafford P. A., et al. // *Pain.*— 2001.— Vol. 93.— P. 173—183.
17. Hester N. O., Foster R. L., Kristensen K., Bergstrom L. *Measurement of Children's Pain by Children, Parents, and Nurses: Psychometric and Clinical Issues Related to the Poker Chip Tool and Pain Ladder.*— Denver, 1989.
18. *WHO Cancer Pain Guidelines. Cancer Pain (1st Ed: 1986, 2nd Ed: 1996).*
19. «Клинические протоколы оказания паллиативной медицинской помощи детскому населению». Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 811 от 19.07.2013.
20. *WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. WHO model list of essential medicines for children.* — Geneva, 2010.
21. Anand K. J., Willson D. F., Berger J. // *Pediatrics.* — 2010.— Vol. 125, № 5.— P. e1208—1225.
22. Berde C. B., Sethna N. F. // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347, № 14.— P. 1042—1103.

Поступила 29.09.14.

PRINCIPLES OF MANAGING CHILDREN WITH PAIN SYNDROME

E. G. Vainilovich, A. G. Gorchakova, P. S. Burykin

The childish pain syndrome has not been paid enough attention in the everyday medical practice as it is considered that children and infants in particular are less susceptible to pain. However, the recent studies show that newborns, even profoundly immature are capable to react to pain. And still, newborns as well as children in general are induced anesthesia not always, childish pain is not identified rather often, ignored and even rejected. Taking into account the problem, WHO presented Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses in 2012. The publication presents childish pain classifications, differential diagnosis between the somatic and neuropathic pains; the anesthesia three-step and two-step ladders proposed by WHO; the non-narcotic and narcotic anesthetics doses are proposed for children of various ages.

Key words: somatic pain, neuropathic pain, principles of child inducing in anesthesia, WHO anesthesia ladder, non-narcotic anesthetics, narcotic anesthetics, morphine.

Адрес для корреспонденции:

Вайнилович Елена Геннадьевна.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки; сл. тел. (8-017) 503-27-47.



Р. В. ХУРСА, М. В. ВОЙТИКОВА

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НА ОСНОВЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси

Цель исследования. Разработать классификацию гемодинамических состояний пациентов по индивидуальным показателям линейной регрессии параметров АД при суточном мониторинге артериального давления (СМАД) в дифференцированных интервалах наблюдения (день, ночь, сутки) с помощью SVM-алгоритма интеллектуального анализа данных и представить ее в виде диагностических номограмм.

Материал и методы. Изучали ряды величин АД, полученных при СМАД за дневной, ночной и суточный периоды у 214 пациентов: из них 121 — практически здоровые нормотензивные лица, 50 — обследованные с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) I—II степени до начала лечения, 43 — с вторичной гипотонией на фоне тяжелых основных заболеваний (данные о них взяты из электронной базы MIMIC II Clinical Database). Проводили регрессионное моделирование параметров АД у каждого пациента при помощи количественного анализа связей параметров АД (КАСПАД), к индивидуальным коэффициентам регрессии применяли машинный SVM-алгоритм интеллектуального анализа данных, строили диагностические номограммы.

Результаты. Для создания SVM-классификатора гемодинамических состояний (классы) использовали различные сочетания параметров регрессии $\{Q, a, A, B\}$, отобран лучший из классификаторов — на основе 2 коэффициентов $\{Q, a\}$. Определены границы параметров регрессии, адекватные нормотензивному гармоническому кровообращению, расположение их вне этих границ указывает на патологическое изменение гемодинамики сердечно-сосудистой системы, свойственное АГ или гипотензии (с разными КАСПАД-типами, как гармоническим, так и дисфункциональными), либо нормотензии, но с латентными гемодинамическими нарушениями в виде дисфункциональных КАСПАД-типов или квази-АГ. Квази-АГ — впервые выявленный класс среди нормотензивных лиц, гемодинамические характеристики которого сходны с таковыми при АГ. По результатам SVM-классификации построены диагностические номограммы для дневного, ночного и суточного периодов измерения АД: графическое изображение системы координат с разде-

ляющими прямыми, определенные области которой характерны для различных гемодинамических состояний (классы).

Применение номограммы расширяет диагностические возможности СМАД, в том числе для выявления клинически латентных нарушений сердечно-сосудистой системы у нормотензивных лиц.

Ключевые слова: артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, регрессионный анализ, интеллектуальный анализ данных, гемодинамическое состояние, классификация, номограмма.

Артериальная гипертензия (АГ) остается важнейшей проблемой кардиологии ввиду ее ключевой роли в сердечно-сосудистом континууме и растущей распространенности, в том числе среди молодых людей. При этом, несмотря на очевидную простоту диагностики (измерение АД), заболевание у значительного числа пациентов диагностируется поздно, уже при наличии поражения органов-мишеней или развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, поскольку часто АГ в своем развитии имеет длительный бессимптомный период. В этой связи большое внимание исследователей уделяется поиску наиболее информативных предикторов развития АГ, приемлемых для применения в клинической практике, а также для ранней диагностики данного состояния.

При величинах АД, незначительно и/или непостоянно превышающих принятую для этого параметра норму, настоятельной необходимостью становится использование различных форм динамического мониторинга АД: измерение медицинским персоналом каждые 3 ч («профиль АД») в течение 1—2 дней или в ином режиме, самоконтроль пациентом в домашних условиях, функциональные нагрузочные тесты, в процессе которых неоднократно измеряется АД, суточное мониторирование (СМАД) стандартизованными аппаратными средствами.

Широкое использование СМАД в популяционных исследованиях позволило не только адекватно выявлять АГ, но и выделять различные ее варианты, требующие дифференцированного подхода к ведению пациентов: «истинная гипертензия» (true hypertension); «гипертензия белого халата» (white coat hypertension); «скрытая (маскированная) гипертензия» (masked hypertension) по T. G. Pickering и соавт. [17].

Однако оценка результатов данного исследования у конкретного пациента нередко вызывает значительные трудности, хотя на групповом уровне подавляющее большинство используемых показателей СМАД существенно различаются у нормотензивных и у гипертензивных лиц, что и является основой применения метода для диагностики АГ. Несмотря на длительный период клинического использования СМАД (несколько десятилетий), остаются не до конца решенными некоторые вопросы анализа и оценки результатов исследования. В частности, необходима международная унификация нормативов ряда показателей, актуален выбор наиболее информативных индексов, особенно для диагностики ранних (доклинические) стадий АГ, тем более что традиционные показатели СМАД при изолированном применении имеют в данной ситуации низкую информативность и др. Поэтому в настоящее время ведется активный поиск эффективных многомерных статистических методов анализа, в том числе статистическое моделирование, включая нейросетевые технологии. Предлагаемые модели пока не нашли широкого применения в клинической практике (сложны для клинической интерпретации, ограничены трудно выполнимыми условиями и др.), однако возможности статистического моделирования далеко не исчерпаны.

В частности, был применен методологический подход, предполагающий рассмотрение параметров АД — систолического давления (S), диастолического (D) и пульсового (W , где $W=S-D$) — в получаемом при неоднократных измерениях ряду их величин в качестве объектов функциональной системы, деятельность которой (как и любой функциональной системы по П. К. Анохину [1]) характеризуют не только взаимодействующие объекты, но и связи между ними. Обоснование гемодинамической роли W и использование его в качестве аргумента в линейных зависимостях от него S и D позволяют получить статистическую (регрессионную) модель индивидуального кровообращения, коэффициенты которой характеризуют кровообращение как процесс сердечно-сосудистого взаимодействия в продвижении крови [8, 9]. Регрессионная модель кровообращения, получаемая по ряду величин АД пациента в желаемом интервале времени наблюдения, в общем аналитическом виде выглядит как сопряженные

линейные уравнения: $S=Q+aW$, $D=Q+(a-1)W$, где коэффициенты a и Q имеют индивидуальные числовые значения. По существу получаемой регрессии постоянная Q имеет смысл величины давления в области затухающей пульсовой волны, а соотношение прессорного (a) и депрессорного ($a-1$) коэффициентов определяет гемодинамический тип. Нами обоснованы граничные значения коэффициента a регрессионной модели, на основе которых дифференцируются функциональные гемодинамические типы [8, 9, 11].

Гармонический тип кровообращения (норма) предполагает, что $0 < a < 1$ при $D < Q < S$ и означает, что участие сердца (его пропульсивная работа) в обеспечении циркуляции крови составляет большую часть, а участие сосудов, соответственно, меньшую, причем отрицательно направленную, поскольку $(a-1) < 0$.

Значение параметра $a > 1$ указывает на возникновение противоположно направленной составляющей в диастолическом давлении (уравнение $D=Q+(a-1)W$) и на чрезмерное возрастание роли систолической составляющей (то есть работы сердца) в процессе кровообращения при соответствующем снижении роли его диастолической (сосудистая) составляющей. Это диастолический дисфункциональный тип (диастолическая дисфункция кровообращения), для которого справедливо неравенство $Q < D < S$ при $1 < a < 2$. [5]. Значения постоянной $a < 0$ определяют область диаметрально противоположной, но тоже патологической организации гемодинамики, выражающейся в чрезмерном возрастании роли сосудов («периферическое сердце») при снижении роли сердца и справедливости неравенства $D < S < Q$ при $-1 < a < 0$ (по аналогии — систолический дисфункциональный тип) [6].

Применение индивидуальной линейной регрессии параметров АД мы обозначили как способ КАСПАД — количественный анализ связей параметров АД, который может использоваться в качестве способа функциональной диагностики гемодинамики для определения гемодинамического типа (КАСПАД-тип) и величины давления в области затухающей пульсовой волны Q .

Описанные выше возможные КАСПАД-типы, характеризующие кровообращение как взаимодействие сердца и сосудов в процессе продвижения крови, могут наблюдаться у людей с разными уровнями измеряемого АД — как с нор-

мальным, так и с патологическим (высокое, низкое), и при этом имеют разную величину давления Q. Например, при АГ в начальных стадиях в подавляющем большинстве случаев отмечается гармонический гемодинамический тип и высокое (более 100 мм рт. ст.) значение Q, на фоне лечения обычно формируется диастолический дисфункциональный тип (у 60—70%), сопровождающийся снижением его величины, причем порой чрезмерным. Дисфункциональные типы, наиболее частым из которых является диастолический, отмечаются и у практически здоровых нормотензивных людей (15% и более) [7—10]. Определенным диагностическим потенциалом обладает и регрессионная модель, отражающая зависимости между такими параметрами АД, как S и D, имеющая вид $S=B+A \cdot D$, где коэффициентами регрессии являются B и A. В частности, для анализа результатов СМАД предложен так называемый амбулаторный индекс жесткости артерий (AASI), определяемый по линейной регрессии D на S, поскольку была показана корреляция коэффициентов этой регрессии со скоростью распространения пульсовой волны [14, 16].

Поэтому идентификация индивидуальной гемодинамики с помощью КАСПАД может быть дополнена при совместном учете полного набора параметров регрессии посредством современных информационных технологий, в частности, технологий интеллектуального анализа данных (Data Mining). Они основаны на поиске в базе данных скрытых закономерностей или шаблонов информации, действующих на основе правил, формализующих экспертные знания, в то время как традиционные статистические методы анализа данных ориентированы в основном на проверку заранее сформулированных гипотез.

Ранее была предложена классификация гемодинамических состояний на основе параметров регрессионного моделирования при СМАД за дневной период наблюдения величин АД с использованием одного из алгоритмов Data Mining, в частности, Support Vector Machine (SVM — машина опорных векторов), который является одним из эффективных алгоритмов с простой математической постановкой задачи и не страдает от «переобучения» (влияние частных закономерностей в обучающей выборке) в отличие от нейронных сетей [2, 4]. Была показана возможность функциональной диагности-

ки нарушений кровообращения, в том числе клинически латентных [12]. Однако наличие циркадных ритмов в динамике АД требует дифференцированного подхода к оценке результатов СМАД, что выполняется при традиционном анализе показателей данного исследования. Поэтому предложенную классификацию гемодинамических состояний целесообразно проводить также с учетом периода наблюдения при СМАД: не только за день, но и за ночь, и суммарно за сутки, применив использованный ранее путь решения данной задачи.

Цель настоящего исследования — разработать классификацию гемодинамических состояний пациентов по индивидуальным показателям линейной регрессии параметров АД при СМАД в дифференцированных интервалах наблюдения (день, ночь, сутки) с помощью SVM-алгоритма интеллектуального анализа данных и представить ее в виде диагностических номограмм.

Материал и методы

Изучались ряды величин АД у 214 пациентов, зарегистрированные при СМАД в течение стандартных периодов наблюдения — за день, за ночь и суммарно за сутки. Собственная база данных получена при помощи мониторов серии BPLab (Россия) с интервалом измерений 15 мин в дневное время, 30 мин — в ночное. Группу нормотензивных пациентов составили здоровые и практически здоровые лица групп диспансерного наблюдения ДI и ДII: 121 человек (57 мужчин и 64 женщины) в возрасте 18—48 ($23,8 \pm 5,1$ года) лет. Группу лиц с впервые выявленной (согласно действующим рекомендациям) АГ I—II степени, риском 1—3 до начала лечения составили 50 пациентов (24 женщины и 26 мужчин) в возрасте 19—59 ($32,7 \pm 9,8$ года) лет.

Кроме собственных данных была использована электронная база MIMIC II Clinical Database [18]. В данной базе изучены временные ряды АД 43 пациентов отделения интенсивной терапии с вторичной гипотонией, обусловленной разными тяжелыми основными заболеваниями (посттравматическая легочная недостаточность, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.), пережившие хотя бы один эпизод острой гипотензии. В данную группу вошли 21 мужчина в возрасте 22—90 ($64,3 \pm 20,4$ года) лет и 22 женщины в возрасте 60—90 ($74,8 \pm 12,5$ года)

лет (группы H1, H2, C2 с высоким риском вторичной гипотонии [18]). Для унификации с собственной базой данных в обработку взяты АД-сигналы с интервалом 15 мин в дневной период и 30 мин — в ночной. Предварительный анализ рядов АД позволил установить, что удаление отдельных величин или изменение частоты дискретизации ряда АД практически не влияет на вычисляемые регрессионные коэффициенты. Это означает, что при регрессионном моделировании соотношения между параметрами АД не зависят от способа его измерения, поэтому сравнительный анализ параметров моделирования может быть проведен для всех имеющихся баз данных.

Для каждого пациента проводили регрессионное моделирование параметров АД и определяли индивидуальные коэффициенты a и Q (по значениям которых устанавливали КАСПАД-тип сердечно-сосудистого взаимодействия и величину давления в области затухающей пульсовой волны соответственно), A и B (в регрессии S по D). Указанные коэффициенты служили координатами векторов для использования в SVM-алгоритме.

Данный машинный алгоритм основан на обучении на примерах (библиотека образцов) и предполагает разделение объектов в пространстве признаков с помощью гиперплоскости, максимально разделяющей векторы характерных признаков объектов из разных классов. Координаты вектора описывают отдельные атрибуты объекта. Алгоритм предусматривает автоматическое разбиение случайным образом общей базы данных на обучающую (библиотека образцов) и контрольную выборки в соотношении 75% к 25% (в настоящем исследовании — 160 пациентов и 54 пациента соответственно). SVM строит классифицирующую функцию при непрерывном уменьшении эмпирической ошибки классификации объектов, и обучение SVM-классификатора завершается при достижении максимального качества разделения образцов.

В настоящем исследовании SVM-алгоритм применялся неоднократно, что каждый раз обеспечивало разный состав обучающей выборки, и к различным сочетаниям параметров регрессии $\{Q, a, A, B\}$. Это позволило получить несколько вариантов классификаторов: на основе 2, 3 и 4 параметров (координаты векторов), из которых с помощью ROC-критерия

выбран классификатор, оптимальный по качеству, наглядности и простоте. Уравнения разделяющих прямых получены по методу наименьших квадратов путем максимизации расстояния между векторами разных классов и использованы для построения диагностических номограмм (раздельно за дневной, ночной и суточный периоды).

Полученные номограммы были также протестированы (в формате пилотного исследования) на ретроспективной базе данных СМАД у 708 пациентов с разными диагнозами, обследованных в отделении функциональной диагностики 9-й городской клинической больницы Минска в 2012—2013 гг. с помощью отечественного монитора «Кардиан-МД».

Результаты и обсуждение

Как отмечено выше, каждый из коэффициентов регрессии имеет свой биофизический смысл, поэтому алгоритм SVM применялся к любым сочетаниям параметров $\{Q, a, A, B\}$, в результате чего были получены 2-, 3- и 4-мерные классификаторы (то есть на основе векторов из 2, 3 или 4 параметров регрессии).

Важной задачей классификации является сокращение количества значимых входных признаков (то есть уменьшение размерности вектора характерных особенностей), так как при этом удаляются менее значимые признаки, а модель упрощается при улучшении ее качества. Ранжирование признаков по ROC-критерию применительно к компонентам вектора x в настоящем исследовании позволило в итоге выбрать классификатор на основе только 2 координат векторов: $x = \{Q, a\}$. Критериями такого выбора были качество классификации по ROC-критерию (число верно/неверно классифицированных образцов), наглядность на номограмме (максимальное разделение образцов в пространстве) и простота (уменьшение количества входных признаков до 2). Применение алгоритма SVM к другой паре — $\{A, B\}$ — дало сходное качество разделения образцов, но наглядность карты $\{A, B\}$ была хуже. Ввиду того, что SVM работает с векторной моделью представления временного сигнала АД (координаты вектора $x = \{Q, a\}$), он обеспечивает качественное разделение гемодинамических состояний на основе только параметров АД пациента, в общем случае — произвольной частоты дискретизации ряда величин АД, длительности периода

измерения АД, с возможными пропусками измерений.

После выбора классификатора для построения диагностической номограммы использованы векторы каждого пациента с координатами $x=\{Q, a\}$. Размещение индивидуальных параметров регрессии a и Q (за суточный период измерения АД) в 2-мерной системе координат с одноименными осями представлено на рис. 1. Разделение КАСПАД-типов отмечено пунктирными линиями: между лицами с гармоническим кровообращением и с систолическим дисфункциональным на уровне $a=0$, между лицами с гармоническим и с диастолическим дисфункциональным кровообращением на уровне $a=1$.

На рис. 1 видно, что в зону дисфункционального диастолического типа попали пациенты всех трех клинических групп: гипотензивные (большинство группы), нормотензивные и гипертензивные, так же как в зону гармонического типа, где закономерно оказалось подавляющее большинство пациентов группы нормотензивных лиц. Систолический дисфункциональный тип, как было установлено ранее, являет-

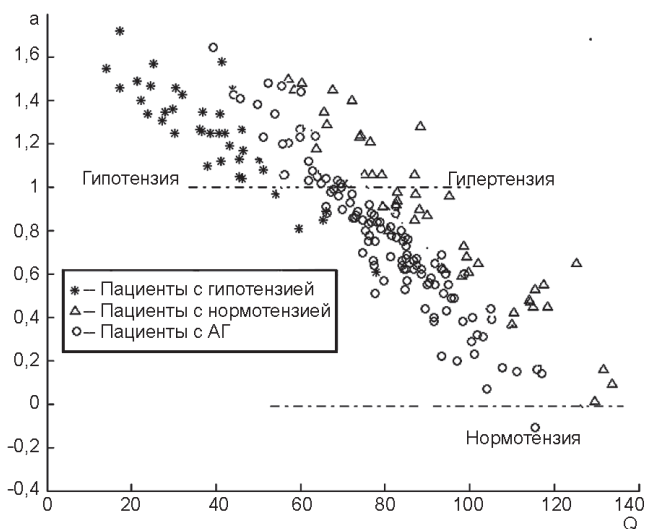


Рис. 1. Индивидуальные коэффициенты линейной регрессии для суточных измерений АД (векторы $x=\{Q, a\}$) у пациентов с гипотензией, нормотензией и с АГ

ся крайне редким [7—10, 13], что подтвердилось и в настоящем исследовании: на представленном рисунке в эту зону попал только один пациент. Нашла отражение на номограмме и дифференциация гемодинамики по величине давления Q : при дисфункциональном диастолическом типе оно уклоняется в сторону снижения.

По результатам SVM-классификации установлены границы раздела (разделяющие функции) гемодинамических состояний у пациентов указанных 3 клинических групп, учитывающие оба параметра регрессии (a и Q), то есть областей «гипотензия» / «нормотензия» / «гипертензия» для дневного, ночного и суточного рядов величин АД. Уравнения границ раздела (разделяющие функции) гемодинамических областей для дневного, ночного и суточного АД пациентов по результатам SVM-классификации различались (табл. 1, рис. 2).

Рисунок 2 демонстрирует основную идею предлагаемого SVM-классификатора в плоскости вектора атрибутов $x=\{Q, a\}$ для указанных периодов наблюдения в виде номограмм с нанесенными линейными разделяющими функциями (наклонные косые) и горизонтальными линиями раздела КАСПАД-типов.

На номограммах (рис. 2) хорошо видны особенности гемодинамики у пациентов 3 клинических групп. Для группы пациентов с АГ (область «гипертензия») перестройка гемодинамики означает повышенное значение Q (то есть повышенное давление в конечной части артериол), особенно при гармоническом типе. При этом у одной части пациентов с АГ имеется гармоничное кровообращение ($0 < a < 1$), у другой — дисфункционально-диастолическое ($1 < a < 2$). Последнее, по нашим наблюдениям, характерно для длительно существующей АГ и АГ на фоне лечения. Применительно к данной группе пациентов это может указывать на достаточную давность заболевания у них (несмотря на то, что оно впервые диагностировано) и на произошедшую адаптационную перестройку гемодинамики, поскольку коэффициен-

Разделяющие функции между гемодинамическими состояниями по SVM-классификатору

Период наблюдения	Разграничиваемые состояния		
	нормотензия/гипотензия	нормотензия/АГ	нормотензия/квази-АГ
День	$a=-0,03Q+3,03$	$a=-0,02Q+2,62$	$a=-0,02Q+2,52$
Ночь	$a=-0,03Q+2,60$	$a=-0,02Q+2,52$	Отсутствуют
Сутки	$a=-0,03Q+2,70$	$a=-0,02Q+2,52$	Отсутствуют

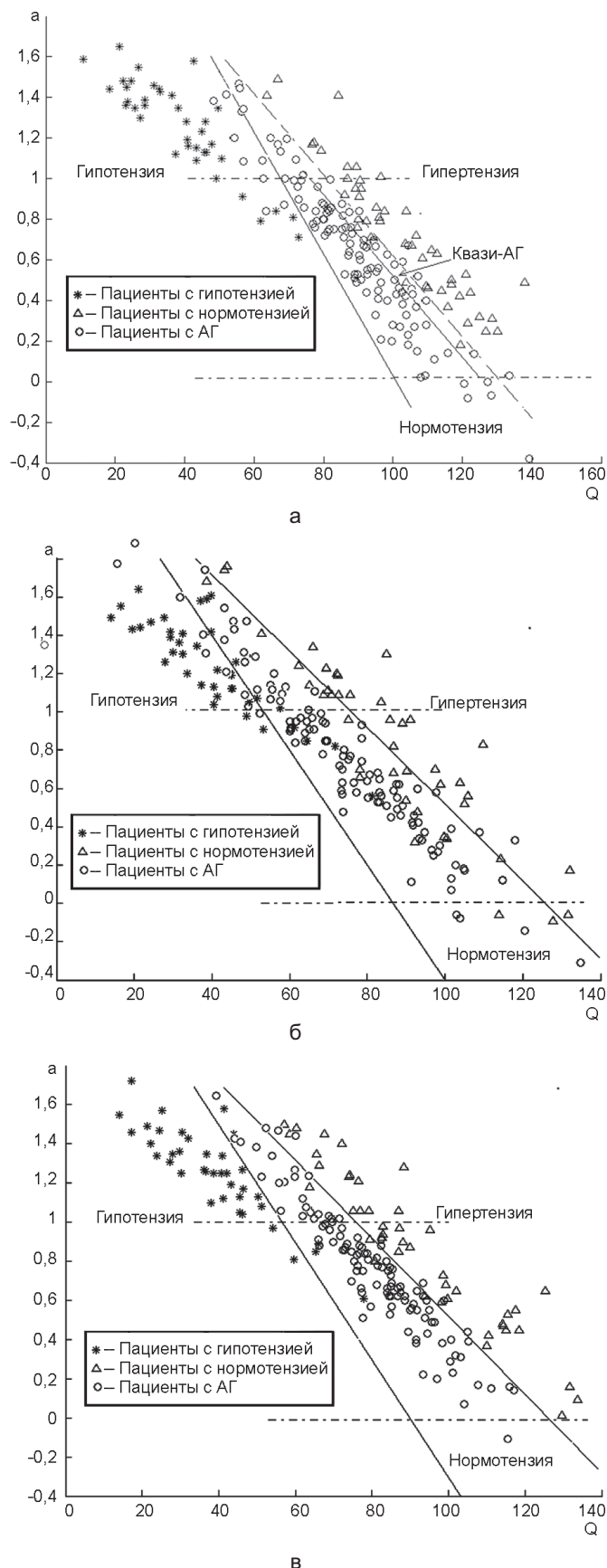


Рис. 2. Расположение индивидуальных векторов АД пациентов на номограмме гемодинамических состояний в дневной (а), ночной (б) и суточный (в) периоды

ты регрессии являются гемодинамическими детерминантами гомеостаза и адаптации организма [7—9, 13]. Такая разная организация кровообращения при АГ должна учитываться при назначении пациентам медикаментозного лечения.

Для пациентов с вторичной гипотензией (область «гипотензия») характерна диастолическая дисфункция кровообращения с низким давлением в области затухающей пульсовой волны ($a > 1$, $Q < 70$ мм рт. ст.). Это обстоятельство подтверждает изложенную выше трактовку данного КАСПАД-типа как типа, при котором кровоток обеспечивается за счет усилий сердца при недостаточном участии сосудов.

Отсутствие в данном исследовании лиц с систолическим дисфункциональным типом в областях «гипертензия» и «гипотензия» не исключает его принципиального наличия у пациентов других групп наблюдения, поскольку, как указывалось выше, этот гемодинамический КАСПАД-тип чрезвычайно редок в популяции, но встречается и при сниженном АД, и у пациентов с АГ [7, 8, 11].

Полученные при SVM-классификации разделяющие функции демонстрируют, что существенные различия номограмм суточного, ночного и дневного периодов измерения АД касаются области «нормотензия»: в дневной период зона нормотензии с диастолическим дисфункциональным типом значительно сужается по мере увеличения коэффициента a , максимально приближаясь к двум разным патологическим гемодинамическим состояниям — гипотензии и АГ (рис. 2, а). Эти гемодинамические состояния с диаметрально разными измеряемыми величинами АД объединены общностью механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы: гипертрофированной ролью работы сердца в процессе продвижения крови при недостаточном участии сосудистой составляющей этого процесса. Ранее мы показали, что практически здоровые молодые люди с таким типом гемодинамики имеют функциональные сосудистые нарушения в виде ухудшения эндотелийзависимой вазодилатации и увеличения скорости распространения пульсовой волны [9]. Изложенные обстоятельства подтверждают патологический характер дисфункционального диастолического типа и дают основания полагать, что нормотензивные пациенты с дисфункциональным кровообращением имеют латентные гемодинамические нарушения с возможной (в долгосрочной перспективе) манифестацией

сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ. В этой связи нормотензивные пациенты с дисфункциональным кровообращением нуждаются в дальнейшем мониторинге как группа повышенного риска АГ.

SVM-анализ АД за дневной период у нормотензивных лиц выявил еще одно важное обстоятельство: в зоне гармонического типа классификатор выделил узкую область, где множества гипертензивных и нормотензивных лиц перекрываются (рис. 2, а). Это означает, что гемодинамика у лиц, попавших в эту область, хоть и характеризуется гармоническим кровообращением ($0 < a < 1$), но по каким-то скрытым характеристикам сходна с гемодинамикой пациентов с АГ, также оказавшихся в этой области, где равновероятно представлены образцы регрессионных параметров АД нормо- и гипертензивных пациентов. Можно предположить, что эта подгруппа представляет пациентов с переходным к АГ гемодинамическим состоянием, которое можно было бы назвать «скрытая АГ» или «предгипертония» [2]. Однако эти термины уже используются в медицинской литературе в определенном контексте. Так, «скрытая (маскированная) гипертензия» (masked hypertension) подразумевает наличие нормального АД при традиционных офисных измерениях, но его повышение при СМАД [17], а предгипертония трактуется либо как собирательное понятие, объединяющее переходные к АГ состояния, либо как наличие высокого нормального (согласно JNC-7) уровня АД, которое многими специалистами рассматривается как состояние с повышенным риском развития АГ [15]. Поэтому во избежание терминологической путаницы на данном этапе исследования мы назвали этот гемодинамический класс «квази-АГ» (то есть «почти АГ»), поскольку он характеризуется параметрами кровообращения, свойственными пациентам с АГ.

С учетом выделения области «квази-АГ» область истинно гармонического нормотензивного кровообращения для дневного периода находится в следующих пределах показателей линейной регрессии параметров АД: $-0,03Q + 3,03 < a < -0,02Q + 2,52$ (табл. 1, рис. 2, а). Если регрессионные параметры у пациента выходят за указанные пределы, то его гемодинамика соответствует либо гипотензии или АГ (причем разных КАСПАД-типов), либо нормотензии, но с латентными гемодинамическими нарушениями (дисфункциональные КАСПАД-типы или квази-АГ).

Следует особо отметить, что область «квази-АГ» отсутствует на номограммах суточного (рис. 2, в) и ночного (рис. 2, б) периодов наблюдения, а разделяющая функция между нормотензией и квази-АГ в эти периоды сливается с разделяющей функцией между нормотензией и гипертензией. Возможно, такие гемодинамические изменения в ночное время связаны с уменьшением влияния корковых структур центральной нервной системы на гемодинамику, приводящим к нормализации последней в этот период и согласуется с известными представлениями об АГ как психосоматическом заболевании. Вероятно, по той же причине на «ночной» номограмме в зоне нормотензии представлено большее число наблюдений, чем на «дневной», а также увеличивается дистанция между гипотензией и гипертензией за счет расширения области «нормотензия» при дисфункциональном диастолическом типе. Из этих обстоятельств вытекает вывод, что актуальную с клинических позиций диагностику квази-АГ у нормотензивных лиц следует проводить только по дневным величинам АД. В связи с тем, что ночные гемодинамические параметры существенно влияют на суточные (см. табл. 1), суточный период мониторинга АД также является неинформативным для выявления квази-АГ.

Таким образом, созданная диагностическая номограмма (карта) позволяет выделить 10 гемодинамических классов (рис. 3): артериальная гипотензия гармонического (H1) или дисфункциональных типов (диастолического — D1 и систолического — S1); гемодинамика гармонического типа у нормотензивных лиц (H2), латентные гемодинамические нарушения у нормотензивных лиц в виде дисфункциональных диастолического или систолического типов (D2 и S2), квази-гипертензия (квази-АГ) у нормотензивных лиц (H0); артериальная гипертензия гармонического (H3) или дисфункциональных типов (D3, S3).

Применение номограммы к ретроспективной базе данных СМАД у 708 пациентов с разными диагнозами выявило квази-АГ у 92 (13%) обследованных лиц. Это подтверждает, во-первых, способность данного классификатора без априорных знаний о пациенте обеспечить качественное разделение индивидуальной гемодинамики на разные классы, поскольку работает с векторной моделью представления данных, во-вторых — существование гемодинамического класса «квази-АГ».

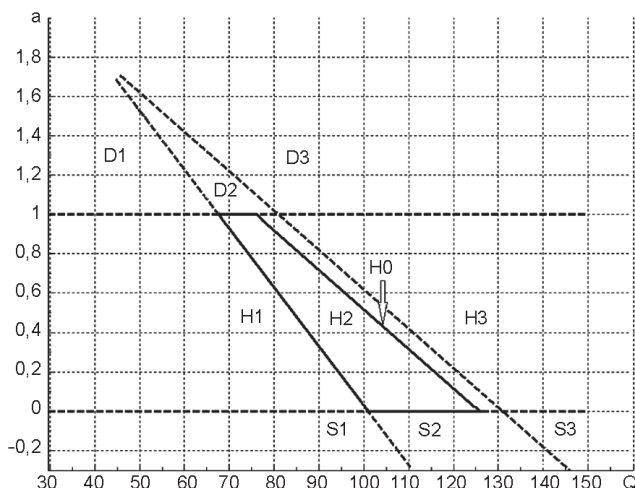


Рис. 3. Диагностическая номограмма для дневного периода измерения АД

Поскольку выделение класса «квази-АГ» среди нормотензивных лиц базируется исключительно на результатах SVM-анализа коэффициентов линейной регрессии параметров АД, представляют интерес характеристики функционирования сердечно-сосудистой системы этих пациентов по данным других методов диагностики, используемых в клинической практике. Но это отдельная научная задача, решение которой не ставилось целью на данном этапе исследования.

Таким образом, разработана классификация гемодинамических состояний по показателям (коэффициенты) линейной регрессии параметров АД при СМАД с помощью интеллектуального анализа данных (Data Mining) и представлена в виде номограмм для функциональной диагностики (классификация) этих состояний за дневной, ночной и суточный периоды.

Для построения номограмм применен машинный алгоритм дифференциации сигналов по методу опорных векторов (SVM-алгоритм Data Mining), использующий вектор характерных особенностей АД, координатами которого служил набор индивидуальных для каждого пациента коэффициентов линейной регрессии систолического, диастолического и пульсового давлений. Из полученных классификаторов на основе сочетаний 2, 3 или 4 параметров регрессии с помощью ROC-критерия отобран классификатор на основе только 2 векторов — коэффициентов регрессии Q и a , который продемонстрировал высокое качество классификации (число верно/неверно классифицированных образцов), наглядность на номограмме и простоту (минимальное количество входных признаков).

Найдены уравнения разделяющих функций между областями разных гемодинамических классов для дневного, ночного и суточного периодов измерения АД. Адекватное нормальной физиологии взаимодействие сердца и сосудов в процессе продвижения крови для величин АД в дневной период выражается в требовании нахождения коэффициентов линейной регрессии в определенных границах: $-0,03Q+3,03 < a < -0,02Q+2,52$ при $0 < a < 1$. Расположение их вне этих границ указывает на патологическое изменение гемодинамики сердечно-сосудистой системы, свойственное артериальной гипертензии или гипотензии (с разными КАСПАД-типами, как гармоническим, так и дисфункциональными), либо нормотензии, но с латентными гемодинамическими нарушениями в виде дисфункциональных КАСПАД-типов или квази-АГ.

Квази-АГ — впервые выявленный среди нормотензивных лиц класс, гемодинамические характеристики которого сходны с таковыми у некоторых пациентов с АГ. Показано, что квази-АГ выявляется только по величинам АД дневного периода наблюдения, тогда как в ночной и суточный периоды происходит «конкретизация» различий между классами нормотензии и АГ с исчезновением класса квази-АГ. Область «квази-АГ» на номограмме находится в границах $-0,02Q+2,52 < a < -0,02Q+2,62$, при $0 < a < 1$. Есть основания полагать, что эта подгруппа представляет пациентов с переходным к АГ гемодинамическим состоянием и требует наблюдения как группа повышенного риска развития АГ. Клинико-инструментальные характеристики кровообращения у пациентов класса «квази-АГ» (функциональное состояние сосудов, параметры центральной гемодинамики и др.), а также оценка прогностической значимости этого класса кровообращения нуждаются в дальнейшем изучении.

Номограмма (для каждого периода измерения АД) представляет собой двухмерную карту, координаты которой представлены набором коэффициентов линейной регрессии параметров АД (Q и a), отражающих связи систолического давления с пульсовым, на которую нанесены горизонтальные линии раздела КАСПАД-типов (гармонический и 2 дисфункциональных — диастолический и систолический) и косые линии разделяющих функций согласно SVM, дифференцирующие нормотензивную, гипотензивную, гипертензивную гемодинамику, а также квази-АГ.

Результатом использования номограммы в функциональной диагностике гемодинамики пациента за дневной, ночной и суточный периоды является отнесение ее к одному из следующих классов:

— артериальная гипертензия гармонического или дисфункционального (диастолический или систолический) типа;

— артериальная гипотензия гармонического или дисфункционального (диастолический или систолический) типа;

— гемодинамика гармонического типа у нормотензивных лиц;

— латентные гемодинамические нарушения у нормотензивных лиц в виде дисфункциональных (диастолический или систолический) типов;

— квази-гипертензия у нормотензивных лиц (только для дневного периода наблюдения).

Применение номограммы дополняет и расширяет диагностические возможности СМАД не только в сомнительных случаях гипотензии или АГ, но и в определении их индивидуальных гемодинамических особенностей (КАСПАД-типов), а также в функциональной диагностике клинически латентных нарушений сердечно-сосудистой системы у нормотензивных лиц в виде дисфункциональных КАСПАД-типов или квази-гипертензии. Эти возможности открывают новые перспективы для клинической практики в плане определения круга лиц, нуждающихся в целенаправленном наблюдении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы.— М., 1980.
2. Войтикова М. В., Войтович А. П., Хурса Р. В. // *Врач и информационные технологии*.— 2013.— № 1.— С. 32—41.
3. Войтикова М. В., Хурса Р. В. // *Изв. НАН Беларуси. Серия физико-математич. наук*.— 2013.— № 1.— С. 117—122.
4. Кузнецова А. В., Сенько О. В. // *Врач и информационные технологии*.— 2005.— № 2.— С. 32—41.
5. Способ диагностики диастолической дисфункции кровообращения: Патент ВУ № 6950 / В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса.— Заявка № а20010017; приор. 09.01.2001.
6. Способ диагностики систолической дисфункции кровообращения: Патент ВУ №6952 / В.М.Чеботарев, Р.В.Хурса.— Заявка №а20011059; приор. 11.12.2001.
7. Хурса Р. В. // *Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: Материалы VI Междунар. конф.— Витебск, 2011.— С. 83—87.*
8. Хурса Р. В. // *Мед. новости*.— 2013.— № 4.— С. 13—19.
9. Хурса Р. В. // *Артериальная гипертензия*.— 2014.— № 5 (37).— С. 21—28.
10. Хурса Р. В. // *Медицинская панорама*.— 2014.— № 7.— С. 5—9;
11. Хурса Р. В. // *Артериальная гипертензия*.— 2014.— № 6 (38).— С. 39—45.
12. Хурса Р. В., Войтикова М. В. // *Клиническая физиология кровообращения*.— 2013.— № 2.— С. 27—35.
13. Хурса Р. В., Чеботарев В. М. // *Клиническая физиология кровообращения*.— 2007.— № 4.— С. 71—77.
14. Benetos A., Lacolley P. // *Hypertension*.— 2006.— Vol. 47.— P. 327—328.
15. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., et al. // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289.— P. 2560—2572.
16. Dolan E., Thijs L., Li Y., et al. // *Hypertension*.— 2006.— Vol. 47.— P. 365—370.
17. Pickering T. G., Davidson K., Gerin W., Schwartz J. E. // *Hypertension*.—2002.— Vol. 40.— P. 795—796.
18. The MIMIC II Project database. URL: <http://physionet.org/physiobank/database/mimic2db>.

Поступила 09.02.2015.

CLASSIFICATION OF HEMODYNAMIC STATES BASING ON 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING

R. V. Khursa, M. V. Voitikova

Objective. To create a classification of hemodynamic states of patients by the individual coefficients of the BP parameters linear regression at 24-h arterial blood pressure monitoring (ABPM) at various day periods (day, night, 24 hrs) by the SVM-algorithm of Data Mining and to present it as diagnostic nomograms were the tasks of the study.

Materials and methods. The BP levels at 24-h ABPM during the day, night, and 24 hrs were studied in 214 patients: 121 practically healthy normotensive patients, 50 hypertensive patients (AH Gr. I—II) the pathology diagnosed for the first time, and 43 patients with secondary hypotension on the background of severe major diseases — the data were taken from the electronic MIMIC II Clinical Database. The BP values were modeled regressively for each patient using the quantitative analysis of the BP values relations (QABPVR), the individual coefficients of regression were processed using the SVM-algorithm of Data Mining and diagnostic nomograms were made.

Results. The limits of the regression parameters corresponding to the normotensive harmonious circulation were found. If those parameters were not within those limits pathological changes of the cardiovascular system hemodynamics were diagnosed: either hypertension or hypotension with different hemodynamic types (harmonious type and dysfunctional types) or normotension with latent hemodynamic abnormalities — dysfunctional hemodynamic types or quasi-hypertension. Quasi-hypertension was found to be a new hemodynamic class in normotensive persons whose hemodynamic characteristics were similar to those in hypertensive patients. The diagnostic nomograms (maps) were created for the day, night and 24hour periods of BP measurement being a graphic representation of coordinates system with the parting lines where certain areas correspond to various hemodynamic states (classes). The application of nomogram broadens diagnostic possibilities of 24-h ABPM including revealing of clinically latent cardiovascular system disturbances in normotensive persons.

Key words: blood pressure, 24-h ABPM, regression analysis, Data Mining, hemodynamic state, classification, nomogram.

Адрес для корреспонденции:

Хурса Раиса Валентиновна.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; тел. сп. (8-017)-372-39-56.

В. Н. РОСТОВЦЕВ

ЭТАПЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения

Дано описание 12 этапов оказания медицинской помощи, каждый из которых имеет два подэтапа — диагностики и коррекции. Основные этапы включают добрачный, прегравидарный, антенатальный, оздоровительный, первичной профилактики, раннего лечения, лечебный, вторичной профилактики, раннего лечения осложнений и рецидивов, лечения осложнений и рецидивов, медицинской реабилитации, реанимационный. Предложена парадигма гармоничного развития всех этапов медицинской помощи.

Ключевые слова: медицинская помощь, принцип этапности, гармоничное развитие, профилактика.

Принцип этапности оказания медицинской помощи является классическим и фундаментальным принципом организации здравоохранения со времен Н. И. Пирогова. Конечная эффективность системы здравоохранения зависит от организационного наличия всех этапов без исключения, их технологического наполнения и качества медицинской помощи на каждом из них.

Медицинской помощью является информационное или манипуляционное прямое или опосредованное (телекоммуникации или робо-

ты) взаимодействие врача (фельдшера, медицинской сестры) и конкретного пациента, направленное на решение конкретной медицинской задачи. Качество медицинской помощи на каждом этапе определяется квалификацией врача, а также уровнем доступной диагностической базы и технологического оборудования.

Медицинская помощь не ограничена рамками лечебной медицины, где ее основные задачи составляют диагностическая, лечебная и реабилитационная помощь. Существует также оздоровительно-профилактическая медицинская помощь, в которую входят диагностика различных рисков и латентных процессов, оздоровительная и профилактическая помощь.

В данной статье этапом медицинской помощи называется класс задач или вид медицинской помощи, занимающий свое место в этиопатогенетической последовательности фаз детерминации заболеваний. Каждый этап включает в себя в качестве основных и обязательных подэтапы диагностики и коррекции (оздоровительный, профилактический, лечебный или реабилитационный), которые в свою очередь имеют свои подэтапы в соответствии со спецификой двух первых уровней.

В мировой медицинской практике логически существуют и применяются следующие 12 этапов медицинской помощи (таблица).

Этапы медицинской помощи

Этап	Основные подэтапы
1. Добрачный	1.1. Диагностика генетических рисков 1.2. Добрачное консультирование
2. Прегравидарный	2.1. Диагностика онтогенетических рисков 2.2. Прегравидарная профилактика
3. Антенатальный	3.1. Диагностика рисков периода беременности 3.2. Пренатальная профилактика
4. Оздоровительный	4.1. Диагностика системных рисков 4.2. Индивидуальное оздоровление
5. Первичной профилактики	5.1. Диагностика первичных нозологических рисков 5.2. Индивидуальная первичная профилактика
6. Раннего лечения	6.1. Ранняя диагностика (латентной стадии) 6.2. Раннее лечение
7. Лечебный	7.1. Диагностика манифестной патологии 7.2. Лечение
8. Вторичной профилактики	8.1. Диагностика вторичных нозологических рисков 8.2. Индивидуальная вторичная профилактика
9. Раннего лечения осложнений и рецидивов	9.1. Ранняя диагностика осложнений и рецидивов (латентных стадий) 9.2. Раннее лечение осложнений и рецидивов
10. Лечение осложнений и рецидивов	10.1. Диагностика манифестных осложнений и рецидивов 10.2. Лечение осложнений и рецидивов
11. Медицинской реабилитации	11.1. Диагностика ресурсов восстановления функций 11.2. Реабилитация
12. Реанимационный	12.1. Диагностика терминальных состояний 12.2. Реанимация

Далее кратко охарактеризуем перечисленные в таблице этапы оказания медицинской помощи.

На *добрачном* этапе решаются задачи минимизации генетических рисков заключения брака для будущего потомства. Диагностика и консультирование касаются, как правило, моногенных рисков, связанных с мутационным генетическим грузом потенциальных родителей. Именно на данном этапе медико-генетическое консультирование наиболее эффективно. Вместе с тем не менее важно осуществлять диагностику полигенных рисков, которые связаны с сегрегационным генетическим грузом, а также проводить консультирование относительно риска возрастания сегрегационного генетического груза у потомства в случае заключения предполагаемого брака. В частности, добрачное консультирование по полигенным рискам способно существенно сократить частоту хромосомной патологии и заболеваемость болезнями системы кровообращения у потомства.

На *прегравидарном* этапе решаются задачи диагностики и минимизации онтогенетических рисков, а также подготовки семьи к зачатию и беременности. В силу неинформированности населения о важности добрачного консультирования прегравидарную профилактику начинают, как правило, с медико-генетического консультирования. Не считая его, к основным мероприятиям этого этапа относят диагностику и профилактику гиповитаминозов, гормональных дисбалансов, актуальных инфекций, инвазий, интоксикаций и других неблагоприятных для предстоящей беременности факторов, а также прогноз и профилактику возможных осложнений будущей беременности.

С наилучшим соотношением эффективности/стоимость задачи прегравидарной диагностики и профилактики позволяет решать технология функциональной спектрально-динамической диагностики (ФСД-диагностика) с помощью Комплекса медицинского спектрально-динамического (КМСД) [1–7].

На *антенатальном* этапе проводят диагностику рисков периода беременности и соответствующую профилактику, а также пренатальную диагностику и профилактику патологии плода. Наиболее развит подэтап пренатальной диагностики, на котором применяют инвазивные методы (амниоцентез, кордоцентез, биопсия хориона) и активные (с воздействием на орга-

низм) неинвазивные методы, в том числе ультразвуковые исследования, включая морфологические исследования плода, оболочек и плаценты и доплерометрические исследования гемодинамики в системе «мать — плацента — плод», а также пассивные (без воздействия на организм) неинвазивные методы — электрокардиографию и фонокардиографию плода. Современные возможности пренатальной диагностики позволяют выявлять моногенную и хромосомную патологию, морфологические аномалии развития плода, его функциональное состояние, внутриутробные инфекции и биофизический профиль плода.

Пренатальную профилактику часто отождествляют с избирательным прерыванием беременности по поводу выявления той или иной генетической или онтогенетической патологии. Вместе с тем задачи пренатальной профилактики намного шире. Хорошо известны методы пренатальной витаминпрофилактики (например, фолатами) и методы пренатальной гомеопатической профилактики. Целью пренатальной профилактики является также медицинское оздоровление беременных и профилактика осложнений беременности (в частности, гестоза). В решении этих вопросов несомненную помощь может оказать ФСД-диагностика, включая выбор комплементарных диетических, натуропатических и аллопатических средств.

Оздоровительный этап включает оказание медицинской (индивидуальной) оздоровительной помощи детям, взрослым и старикам, как здоровым, так и больным. В основе оздоровительной медицинской помощи лежит диагностика системных рисков. Индивидуальные системные риски — это риски снижения ресурсов здоровья, связанные с функциональным дисбалансом, напряжением или истощением конкретных систем организма (иммунная, эндоэкологическая, эндокринная, нейровегетативная, психическая и др.). Прямым, надежным и технологичным методом диагностики индивидуальных системных рисков является ФСД-диагностика.

Индивидуальное оздоровление следует рассматривать как неспецифическую профилактику и как ключевую профилактическую технологию для всех периодов постнатального развития индивида. Индивидуальное оздоровление важно проводить здоровым пациентам для сохранения ресурсов здоровья на своем консти-

туциональном уровне, а также больным людям, поскольку свои ресурсы здоровью организму необходимо затрачивать как на борьбу с заболеванием, так и на борьбу с его лечением. Сочетание оздоровления и лечения мы называем оздоровительным лечением [8, 9]. В составлении индивидуальных программ медицинского оздоровления практически незаменимую помощь оказывает ФСД-диагностика, особенно в части выбора и оздоровительного назначения балансовых агентов, включая энтеросорбенты, иммунопротекторы, гепатопротекторы и др., в оздоровительных дозах.

Этап *первичной профилактики* начинается с подэтапа диагностики первичных нозологических рисков, то есть первичных рисков манифестации конкретных заболеваний. Диагноз первичного нозологического риска является таким же строгим основанием для первичной профилактики, каким нозологический диагноз является для лечения. Простой и быстрый способ выявления первичных нозологических рисков по широкому спектру распространенных инфекционных и неинфекционных заболеваний предоставляет ФСД-диагностика.

Индивидуальная первичная профилактика опирается на применение нозологически ориентированных лекарственных средств, выбираемых по комплементарности и актуальности с помощью ФСД-диагностики и назначаемых в профилактических дозах. Разумеется, на этом этапе профилактические и оздоровительные назначения осуществляют в комплексе, то есть в рамках индивидуальной оздоровительно-профилактической программы.

На этапе *раннего лечения* основанием для такового является ранняя диагностика, то есть диагностика латентной (скрытая, бессимптомная) стадии заболевания. Формально раннее лечение является профилактикой, так как относится к донозологической (доманифестная) фазе патогенеза болезни. Но содержательно данный этап является лечебным, поскольку он относится не к фазе рискогенеза, а к ранней фазе патогенеза. Важно, что технологические средства ФСД-диагностики позволяют достаточно четко различать фазы рискогенеза и патогенеза, то есть дифференцировать первичные риски и латентные стадии заболеваний.

На *лечебном* этапе, который начинается с диагностики манифестной патологии, также полезна ФСД-диагностика, как в плане диагностиче-

ских уточнений (например, различение бактериальных, грибковых и паразитарных нефритов), так и в плане назначения комплементарной терапии, не говоря о трудно диагностируемой патологии (например, воспаление селезенки).

Для этапов *вторичной профилактики и раннего лечения рецидивов и осложнений*, а также для трех последних этапов медицинской помощи справедливо все, что сказано при рассмотрении этапов с 4-го по 7-й.

Наглядно показано (см. таблицу), что из 12 этапов медицинской помощи формально 8, а по содержанию — 6 (1—5 и 8) составляют медицинскую (индивидуальную) профилактику. Отдавая должное методам групповой и популяционной профилактики заболеваний, следует признать, что конкретный профилактический результат у конкретного пациента достигается только путем индивидуальной (медицинской) профилактики, то есть путем индивидуальной донозологической коррекции на основе диагноза конкретного риска (системного или нозологического) или латентной стадии заболевания. Наш 10-летний опыт индивидуально-профилактической работы показал, что медицинская профилактика на основе ФСД-диагностики системных и нозологических рисков и латентных процессов обеспечивает профилактическую эффективность, составляя около 95%.

Практически важно, что ФСД-диагностика имеет технологический режим экспресс-диагностики [10, 11]. В данном режиме врач затрачивает 2—3 мин на проведение диагностики по одной системе организма, выявляя риски и латентные процессы по соответствующим системам заболеваниям. Еще более важно, что сегодня имеется все (кроме инвестора) для создания систем автоматической диагностики заболеваний, включая ранние стадии, и систем автоматической оценки рисков их возникновения на основе КМСД. При этом все технологические варианты ФСД-диагностики могут встраиваться в мобильные медицинские комплексы и телемедицинские системы [12].

Восемь этапов, которые формально и фактически составляют оздоровительно-профилактическую медицинскую помощь, в случае их нормального организационного развития на уже существующих диагностическом и технологическом базисах способны радикально решить проблемы высокой заболеваемости, инвалидизации и сверхсмертности. Пока эти 8 этапов ме-

дицинской помощи организационно развиты, мягко говоря, крайне слабо. Тому есть много причин и мало оправданий.

Разумные, полезные и необходимые направления работы по достижению нравственной культуры, экологической чистоты и здорового образа жизни, а также развитию ноосферных технологий и физической культуры сами по себе, без организационного и технологического выстраивания 8 оздоровительно-профилактических этапов медицинской помощи, не способны радикально снизить заболеваемость, инвалидизацию и сверхсмертность.

В последние годы в обществе растет потребность в эффективном контроле здоровья (включая выявление актуальных рисков) и в оздоровительно-профилактической медицинской помощи. Медико-технологический базис для удовлетворения этой потребности уже существует. Задача в том, чтобы сделать все 8 видов (этапов) оздоровительно-профилактической медицинской помощи доступными, то есть незатратными по времени и недорогогими.

Разумно обсуждать и рассматривать возможности и варианты перехода к новой парадигме организации здравоохранения, а точнее к парадигме гармоничного развития медицинской помощи, суть которой заключается в оптимальном распределении ресурсов (кадровые, информационные, бюджетные и др.) между всеми этапами медицинской помощи. При этом основным критерием оптимальности является конечная рентабельность медицинской помощи на каждом конкретном ее этапе относительно общей стоимости груза болезней, которая, как известно, может достигать 20% от ВВП региона или страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ростовцев В. Н., Улащик В. С. // *Здравоохранение*.— 2005.— № 5.— С. 10—14.
2. Ростовцев В. Н. // *Воен. медицина*.— 2006.— № 1.— С. 108—111.

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

4. Ростовцев В. Н. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 3.— С. 25—27.

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

6. Ростовцев В. Н. // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения: Материалы Республ. научно-практ. конф. с междунар. участием «Современные вопросы организации и информатизации здравоохранения» (к 20-летию РНПЦ МТ)*.— Минск, 2012.— С. 182—185.

7. Ростовцев В. Н., Ростовцева В. М. // *Вести института современных знаний*.— 2013.— № 2.— С. 77—83.

8. Ростовцев В. Н. *Оздоровительное лечение* // [Электронный ресурс]: *Научные статьи*.— 2011.— Режим доступа: <http://www.kmsd.su>, <http://www.kmsd.by>.— Дата доступа: 09.12.2011.

9. Ростовцев В. Н. *Логика оздоровительного лечения* // [Электронный ресурс]: *Научные статьи*.— 2012.— Режим доступа: <http://www.kmsd.su>, <http://www.kmsd.by>.— Дата доступа: 04.06.2012.

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

11. Ростовцев В. Н. // *Здравоохранение*.— 2014.— № 4.— С. 47—50.

12. Ростовцев В. Н. *Концепция комплексного проекта «Теледиагностика»* // [Электронный ресурс].— *Научные статьи*.— 2014.— Режим доступа: <http://www.kmsd.su>, <http://www.kmsd.by>.— Дата доступа: 27.03.2014.

Поступила 04.02.15.

STAGES OF MEDICAL CARE

V. N. Rostovtsev

Twelve stages of medical care each consisting of two substages – diagnostics and correction – have been defined. The basic stages include premarital, pregravid, antenatal, health-improving, primary prevention, early treatment, therapeutic, secondary prevention, early treatment of complications and recurrences, treatment of complications and recurrences, medical rehabilitation, and intensive care stages. A paradigm for stages of medical care harmonious development has been proposed.

Key words: *medical care, principle of staging, harmonious development, prophylaxis.*

Адрес для корреспонденции:

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



И. Ю. ЛЕНДИНА, В. А. ЗМАЧИНСКИЙ, Д. Г. ЦВИРКО,
К. В. САЛЬНИКОВ, И. А. ИСКРОВ

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ АНТРАЦИКЛИНОВ И ЦИТАРАБИНА

9-я городская клиническая больница Минска,
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Цель исследования. Оценить токсичность терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у пациентов, получавших индукционную терапию эскалированными и стандартными дозами антрациклинов.

Материал и методы. В исследование включены пациенты в возрасте 18—60 лет с впервые выявленными ОМЛ. Группу исследования составили 19 человек, получавших индукционную терапию по схеме «7+3» эскалированными дозами антрациклинов, контрольную группу — 16 пациентов, пролеченных по такой же схеме с применением стандартных доз антрациклинов.

Результаты и обсуждение. Проведена оценка степени токсичности терапии индукции ремиссии по схеме «7+3» с использованием эскалированных (даунорубицин 90 мг/м²) и стандартных (даунорубицин 45 мг/м²) доз антрациклинов. Существенных различий по степени токсичности указанных режимов индукции ремиссии не выявлено, то есть при увеличении дозы антрациклинов в индукции не происходит нарастание количества и тяжести побочных эффектов.

Изучена токсичность терапии консолидации ремиссии высокими дозами цитарабина. Выраженность основных токсических проявлений не превысила аналогичные показатели на фоне индукционной терапии.

Заключение. Терапия индукции ремиссии эскалированными дозами антрациклинов у пациентов с ОМЛ обладает низкой токсичностью. Терапия консолидации ремиссии также характеризуется минимальной токсичностью, обеспечивает высокую вероятность длительной общей выживаемости.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, химиотерапия, индукция ремиссии, консолидация ремиссии, токсичность.

Современные схемы индукционной терапии берут свое начало в конце 60-х годов прошлого века, когда впервые была продемонстрирована эффективность цитарабина и антрациклинов в лечении острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) при использовании их в монорежиме. Следующим шагом стало применение комбинации данных препаратов, что позволило достичь

полной ремиссии (ПР) у 50% пациентов молодого возраста [1].

Ряд классических исследовательских работ, проведенных в США Группой по изучению рака и лейкозов В (Cancer and Leukemia Group В — CALGB) 25 лет назад, послужили основой для создания схемы терапии ОМЛ, которая стала классической на последующие два десятилетия: введение антрациклинов (даунорубицин 45 мг/м² или идарубицин 10—12 мг/м²) 3 сут и введение цитарабина (100 мг/м², 24-часовая внутривенная инфузия) в течении 7 сут. Данная схема является стандартом индукционной терапии («7+3»). На основании результатов указанных исследований установлено следующее: схема «7+3» более эффективна, чем «5+2»; даунорубицин менее токсичен, чем адриамицин; использование первого в дозе менее 45 мг/м² значительно ухудшает результаты лечения. Кроме того, не выявлены преимущества от применения цитарабина в дозе 200 мг/м² по сравнению с введением 100 мг/м² и добавления 6-тиогуанина в индукционную терапию.

При использовании схемы химиотерапии «7+3» ПР может быть достигнута у 60—80% пациентов молодого возраста и у 40—60% — пожилого. Ни одна другая схема не показала убедительного преимущества перед использованием протокола «7+3» [2].

В ряде крупных исследований, таких как CALGB 9621 и French ALFA 9000 study, продемонстрировано, что эскалация дозы даунорубицина до 80—90 мг/м² безопасна для пациентов. В перспективном исследовании Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) проводилось сравнение использования в индукции дозировок даунорубицина 45 мг/м² и 90 мг/м² у пациентов в возрасте до 60 лет с впервые выявленным ОМЛ. Среди пациентов, получавших даунорубицин в дозе 90 мг/м² ПР достигли 72% пациентов, а среди получавших препарат в дозе 45 мг/м² таких было 57% (P=0,004). Важно, что общая выживаемость (ОВ) была также значительно больше у пациентов, пролеченных более высокой дозой даунорубицина, особенно в случаях благоприятного и промежуточного риска по данным цитогенетики [3].

Консолидационная терапия в первой ремиссии ОМЛ. Цитарабин является одним из базовых препаратов для лечения ОМЛ, применяется

более трех десятилетий. Высокие дозы препарата в терапии консолидации ремиссии как часть постремиссионной терапии используются в США и Европе как составная часть лечения ОМЛ.

Справедливо утверждать, что проведение в период консолидации хотя бы одного курса интенсивной терапии у пациентов молодого возраста является обязательным при лечении ОМЛ.

В классическом исследовании, проведенном CALGB (1985—1990 гг.), продемонстрировано преимущество использования 4 курсов HiDAC (цитарабин 3 г/м² каждые 12 ч в 1, 3 и 5-е сутки) по сравнению с 4 курсами со средними дозами цитарабина (400 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии — 1—5 сут) и применением стандартной его дозы (100 мг/м² в виде непрерывной инфузии 7 сут). Безрецидивная 4-летняя выживаемость составила 21% у лиц, получавших 100 мг/м² цитарабина, 25% — у получавших цитарабин в виде 400 мг/м² и 39% — 3 г/м². Общая 4-летняя выживаемость составила 31%, 35% и 46% соответственно [4].

Остаются открытыми вопросы, касающиеся количества циклов HiDAC, подбора оптимальной дозы и графика введения, а также комбинированного применения HiDAC с другими цитостатическими препаратами. Важные результаты были получены в исследовании Финской группы по изучению лейкозов (Finnish Leukemia Group): после проведения консолидации двумя курсами HiDAC пациентов разделили на 2 группы: одних только наблюдали, а другим провели еще 4 курса HiDAC. Разница в ОБ в обеих группах не выявлена [4].

Токсичность режимов химиотерапии эскалированными дозами цитостатических препаратов (даунорубицин и цитарабин) является ограничением к ее применению у пациентов с тяжелым соматическим статусом. Целью настоящей работы явилась оценка токсичности химиотерапии у пациентов с ОМЛ, получавших индукционную терапию эскалированными дозами антрациклинов и стандартную индукционную терапию.

Материал и методы

В исследование включены пациенты в возрасте 18—60 лет, у которых диагноз ОМЛ был выставлен согласно международным критериям. Для установления данного диагноза стандартное обследование пациентов включало: аспирационную биопсию костного мозга, про-

точную цитофлюориметрию, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование клеток костного мозга.

Контрольную группу составили 16 пациентов, получавших стандартную терапию по поводу ОМЛ, группу исследования — 19 человек, которым проводилась химиотерапия эскалированными дозами антрациклинов в индукции. В контрольную группу включены пациенты, по соматическому статусу и критериям диагноза соответствующие пациентам исследуемой группы.

Использовались следующие протоколы цитостатической терапии на различных этапах лечения ОМЛ.

1. Индукция ремиссии

«7+3» с эскалированными дозами антрациклинов:

даунорубицин 90 мг/м² (внутривенная болюсная инфузия) — 3 сут; цитарабин 100 мг/м² (24-часовая внутривенная инфузия) — 7 сут.

«7+3» со стандартными дозами антрациклинов:

даунорубицин 45 мг/м² — 3 сут; цитарабин 100 мг/м² (24-часовая внутривенная инфузия) — 7 сут.

2. Консолидация ремиссии

HiDAC: цитарабин 3 г/м² каждые 12 ч (3-часовая внутривенная инфузия) в 1, 3 и 5-е сутки.

Результаты и обсуждение

Для определения степени токсичности курса индукции ремиссии выполнена оценка общей и гематологической токсичности. Использовались критерии токсичности согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (Cancer Therapy Evaluation Program) version 4.0. Выполнен анализ степени гастроинтестинальной, печеночной, легочной, сердечной и гематологической токсичности, наличия инфекционных осложнений.

Большинство нежелательных реакций не выходили за рамки минимальной токсичности. Основные токсические проявления терапии индукции ремиссии эскалированными дозами антрациклинов представлены в табл. 1.

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является одним из серьезных осложнений лекарственного лечения гематологических заболеваний и требует пристального внимания к пациентам, получающим терапию антрациклинами. Существует несколько предикторов ее появления: кумулятивная доза;

Таблица 1

Токсичность терапии индукции ремиссии эскалированными дозами антрациклинов (n=19)

Признак	Степень токсичности
Кардиотоксичность	1,2±0,3
Лихорадка	2,8±0,9
Гастроинтестинальная токсичность	2,0±0,8
Фебрильная нейтропения	2,9±0,8
Гепатотоксичность	1,5±0,6
Инфекционные осложнения	2,3±1,0
Легочная токсичность	1,7±1,0
Гематологическая токсичность	4,1±0,3

общая доза, введенная за день или курс; скорость введения; порядок введения; анамнестические или текущие кардиоваскулярные нарушения; дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneзиемия).

Даунорубин является эффективным и наиболее широко используемым препаратом данной группы; кардиомиопатию, вызываемую им, активно изучают.

В основе повреждающего действия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение кардиомиоцита. Нарушения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, данный эффект усиливается при увеличении длительности действия препаратов. Острая кардиотоксичность вследствие введения антрациклинового антибиотика является хоть и редким, но угрожающим жизни осложнением и предшествует развитию сердечной недостаточности.

У пролеченных пациентов не выявлены эпизоды выраженной кардиотоксичности при использовании эскалированных доз антрациклинов, у всех пациентов степень выраженности побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не превышала I степень.

Инфекционные осложнения являются одной из ведущих причин смерти пациентов в период индукции ремиссии. У 1 пациента отмечались тяжелые проявления инфекционного процесса — V степень тяжести по шкале токсичности — повлекшие смерть. У остальных пациентов инфекционные осложнения были I—III степени.

Поражение слизистых оболочек является частым осложнением цитостатической терапии. Кроме развития системных инфекций (в частности, глубоких микозов) поражение слизистых обо-

лочек полости рта или пищевода также приводит к значительному снижению качества жизни пациента (боль, невозможность принимать пищу).

Проведение профилактики повреждения слизистой оболочки ЖКТ позволило предупредить возникновение тяжелых побочных эффектов, обусловленных развитием мукозитов тяжелой степени.

Проявления гастроинтестинальной токсичности IV—V степени не были зарегистрированы.

Период нейтропении является наиболее опасным в отношении риска развития системных инфекций: среди осложнений, возникающих в данный промежуток времени, инфекции регистрируют наиболее часто — примерно в 70% случаев. Чем больше период нейтропении, тем выше риск развития системных инфекционных осложнений, то есть укорочение нейтропенического интервала способствует профилактике возникновения тяжелых инфекционных осложнений.

Для установления нейтропении использовали подсчет лейкоцитарной формулы ежедневно, этот период определялся от момента окончания индукционного курса химиотерапии до момента, когда в 1 мкл периферической крови выявлялось более 500 клеток нейтрофильного ряда.

Длительность периода нейтропении позволяет косвенно судить о степени гематологической токсичности курса химиотерапии.

Для определения гематологической токсичности проведена оценка зависимости пациентов от проведения гемокомпонентной терапии. Объем такой терапии косвенно позволяет судить о степени выраженности миелосупрессии.

Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови выполняли согласно стандартным критериям и правилам переливания компонентов крови.

Показанием для выполнения заместительной трансфузии эритроцитарной массы являлся анемический синдром в сочетании со снижением концентрации гемоглобина менее 70 г/л.

Трансфузии тромбоцитов применяли при их уровне в периферической крови менее $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Наличие клинических проявлений геморрагического синдрома и/или гипертермии и инфекций служило показанием для трансфузии тромбоконцентрата при уровне тромбоцитов в пределах $20,0—50,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Использовали тромбоциты, полученные от одного донора методом тромбоцитафереза.

Динамика восстановления функции гемопоза после курса индукции ремиссии эскалированными дозами антрациклинов у пациентов с ОМЛ представлена в табл. 2.

Выраженность побочных эффектов проведенной химиотерапии индукции оценивали также у пациентов с впервые выявленным ОМЛ, пролеченных с применением курса полихимиотерапии (ПХТ) «7+3» со стандартной дозой антрациклинов (даунорубин 45 мг/м²) (табл. 3).

Полученные данные о токсических эффектах имеют схожие характеристики в обеих группах и при данном количестве пациентов не позволяют судить о нарастании количества и тяжести побочных эффектов при увеличении дозы антрациклинов в индукции.

Для определения эффективности гемоконпонентной терапии и динамики восстановления функции гемопоза после применения протокола ПХТ стандартными дозами антрациклинов провели оценку трансфузиологического

пособия и сроков восстановления уровня лейкоцитов и тромбоцитов (табл. 4).

Несмотря на отсутствие выраженных проявлений токсичности, при использовании эскалированных доз антрациклинов в индукции удлиняется период гематологической реконституции после курса по сравнению с терапией стандартными дозами антрациклинов. Так, длительность периода агранулоцитоза у пациентов из группы исследования составила 23,7±10,1 сут против 17,6±9,6 сут у пролеченных с использованием стандартных дозировок (различия статистически незначимы). Данный факт может служить косвенным подтверждением более выраженной противолейкемической эффективности индукционной терапии эскалированными дозами антрациклинов.

Динамика увеличения уровня тромбоцитов схожа в обеих группах: 24,2±10,1 сут в группе исследования и 27,1±13,2 сут — в контрольной. Это достигнуто более интенсивной заместительной терапией концентратом тромбоцитов в группе исследования: 59,8±31,3 дозы против 32,0±22,5 дозы.

Таким образом, существенных отличий по степени токсичности режима индукции ремиссии эскалированными дозами антрациклинов по сравнению со стандартным режимом «7+3» не выявлено.

Выраженность основных токсических проявлений терапии консолидации ремиссии высокими дозами цитарабина не превысила аналогичных показателей на фоне индукционной те-

Таблица 2
Объем гемоконпонентной заместительной терапии и динамика восстановления тромбоцитопоза и гранулоцитопоза после курса индукции ремиссии (n=18)

Признак	Степень токсичности
Тромбомасса, количество доз	59,8±31,1
Эритромиасса, количество доз	7,2±2,5
Тромбоциты >5,0·10 ⁹ /л, дней после курса	22,6±11,3
Тромбоциты >10,0·10 ⁹ /л, дней после курса	24,2±12,1
Лейкоциты >0,5·10 ⁹ /л, дней после курса	20,7±10,5
Лейкоциты >1,0·10 ⁹ /л, дней после курса	23,7±10,1

Таблица 3
Токсичность терапии индукции ремиссии стандартными дозами антрациклинов (n=16)

Признак	Степень токсичности
Кардиотоксичность	1,0±0,8
Лихорадка	3,0±0,9
Гастроинтестинальная токсичность	2,0±0,6
Фебрильная нейтропения	2,0±1,0
Гепатотоксичность	1,0±0,0
Инфекционные осложнения	3,0±1,4
Легочная токсичность	1,0±1,4
Гематологическая токсичность	4,0±0,25

Таблица 4
Объем гемоконпонентной заместительной терапии и динамика восстановления тромбоцитопоза и гранулоцитопоза после курса индукции ремиссии стандартными дозами антрациклинов (n=16)

Признак	Степень токсичности
Тромбомасса, количество доз	32,0±22,5
Эритромиасса, количество доз	6,8±3,7
Тромбоциты >50·10 ⁹ /л, дней после курса	22,6±11,5
Тромбоциты >100·10 ⁹ /л, дней после курса	27,1±13,2
Лейкоциты >0,5·10 ⁹ /л, дней после курса	10,8±10,7
Лейкоциты >1,0·10 ⁹ /л, дней после курса	17,6±9,6

рапии, в том числе со стандартными дозами антрациклинов (табл. 5).

Таблица 5

Токсичность терапии консолидации ремиссии с использованием высоких доз цитарабина (n=18)

Признак	Степень токсичности
Кардиотоксичность	1,0±0,0
Лихорадка	1,8±0,4
Гастроинтестинальная токсичность	1,3±0,5
Гепатотоксичность	1,5±0,5
Легочная токсичность	1,2±0,4
Гематологическая токсичность	4,0±0,0
Офтальмотоксичность	2,0±0,0
Нейротоксичность	0,8±0,4

Особого внимания требуют специфичные для высоких доз цитарабина офтальмо- и нейротоксичность. Проводимая сопроводительная терапия во многих случаях позволила избежать выраженных побочных эффектов, связанных с токсичностью проводимой химиотерапии. Использование в данном протоколе терапии препаратов, предупреждающих развитие офтальмологической токсичности (глазные капли с дексаметазоном), позволило ограничить ее выраженность степенью II.

Выраженность побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, легочной, гепатобилиарной и нервной систем не превышала II степени, что говорит о приемлемом профиле переносимости консолидации ремиссии по протоколу HiDAC. Высокая степень гематологической токсичности свидетельствует в пользу высокой противолейкемической эффективности данного варианта консолидации ремиссии (что подтверждается данными литературы) и обуславливает сложность коллекции аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ОМЛ после 3 курсов HiDAC. Это делает целесообразным выполнение забора гемопоэтических стволовых клеток после 1-го курса консолидационной терапии.

Остаются открытыми вопросы, касающиеся количества циклов HiDAC, подбора оптимальной дозы и графика введения.

Таким образом, примененная программа индукции ремиссии эскалированными дозами

антрациклинов у пациентов с ОМЛ показала низкую токсичность (отсутствие случаев органной токсичности III—IV степени), что позволяет проводить терапию с минимальным количеством побочных эффектов.

Терапия консолидации ремиссии высокими дозами цитарабина обеспечивает высокую вероятность длительной общей выживаемости, обладая при этом минимальной токсичностью, не превышающей таковую для режимов индукции ремиссии, в том числе со стандартными дозами антрациклинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowenberg B., Griffin J. D., Tallman M. S. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*— 2003.— Vol. 25.— P. 82—101.
2. Estey E., Dohner H. // *Lancet.*— 2006.— Vol. 368, № 9550.— P. 1894—1907.
3. Fernandez H. F., Sun Z., Yao X., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 1249—1259.
4. Elonen E., Almqvist A., Hanninen A., et al. // *Leukemia.*— 1998.— Vol. 12.— P. 1041—1048.

Поступила 16.01.15.

TOLERANCE OF ANTHRACYCLINE ANTIBIOTIC AND CYTARABINE HIGH DOSED THERAPY FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA

I. Yu. Lendina, V. A. Zmachinsky, D. G. Tsvirko, K. V. Salnikov, I. A. Iskrov

Objective. The study was aimed at evaluating toxicity of the therapy for acute myeloid leukemia (AML) in patients getting induction therapy with escalated and standard doses of anthracycline antibiotics.

Materials and methods. Patients aged 18 to 69 years with newly diagnosed AML were enrolled in the study. The research group was formed of nineteen persons getting induction therapy by the scheme «7 + 3» with escalated doses of anthracycline antibiotics, the control group included sixteen patients having been treated by the same scheme but the anthracycline antibiotics standard doses were used.

Results. Toxic effects of the remission induction therapy by the scheme «7 + 3» with escalated doses of (Daunorubicin 90 mg/m²) and the standard doses of anthracycline antibiotics (Daunorubicin 45 mg/m²) were evaluated. The above mentioned modes of remission induction were not found to differ markedly, i. e. the anthracycline antibiotic dose used for induction increasing neither side effects number nor severity was observed. In addition toxicity of the Cytarabine high dosed remission consolidation was studied. The main toxic manifestations were not more evident than in case of the induction therapy.

Conclusion. Therapy of remission induction with the anthracycline escalated doses demonstrated low toxicity in AML patients. Therapy of the remission consolidation was characterized by minimal toxicity, providing a high probability of a long-term general survival.

Key words: acute myeloid leukemia, chemotherapy, remission induction, remission consolidation, toxicity.

Адрес для корреспонденции:

Лендина Ирина Юрьевна.

9-я городская клиническая больница Минска.

220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-44-94.

С. А. КРАСНЫЙ, П. Д. ДЕМЕШКО

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И 3D-КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова Минздрава Республики
Беларусь

Цель исследования. Дать сравнительную оценку отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих раком предстательной железы (РПЖ) с низким и промежуточным риском прогрессирования, в зависимости от различных прогностических факторов.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили данные о 212 пациентах с клинически локализованным (сT2) РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования заболевания, которым в период с 2005 г. по 2008 г. включительно в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова выполнена открытая позадилоная радикальная простатэктомия (РПЭ) или лучевая терапия (ЛТ) по радикальной программе.

Результаты. Медиана наблюдения в общей когорте пациентов составила 89,9 мес, в течение которых было зарегистрировано 12 случаев смерти от РПЖ. Раково-специфическая выживаемость (РСВ) в зависимости от вида проведенного лечения (ЛТ или РПЭ) не различалась (относительный риск (ОР) 0,548, 95% ДИ (0,132—2,280), $P=0,4$). Сумма баллов Глисона (≤ 6 против 7) оказалась единственным предиктором РСВ (ОР 3,830, 95% ДИ (1,022—14,359), $P=0,046$). У пациентов с промежуточным риском РПЭ была ассоциирована со статистически значимо лучшими результатами по сравнению с ЛТ только в случае умеренно-дифференцированной аденокарциномы (сумма Глисона 7).

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, радикальная простатэктомия.

В настоящее время в Республике Беларусь отмечается значительное увеличение заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). В частности, число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ увеличилось с 932 в 1996 г. до 3499 в 2013 г. (в 3,7 раза), заболеваемость возросла с 19,5 на 100 000 населения в 1996 г. до 79,5 на 100 000 населения в 2013 г. [1]. Следует отметить, что на фоне общего снижения смертности от злокачественных новообразований рак простаты остается одной из немногих опухолей, при которых смертность увеличивается.

На сегодняшний день существуют несколько классификаций, позволяющих разделять

пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания и смерти от РПЖ с целью определения прогноза и необходимого объема лечения [2].

Наиболее часто применяемыми подходами к лечению данного заболевания у пациентов с низким и промежуточным онкологическим риском являются радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия (ЛТ) и активное наблюдение. Согласно результатам крупного рандомизированного исследования SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group), проведение радикального хирургического лечения позволило улучшить отдаленные результаты по сравнению с наблюдением, медиана которого составила 12,8 года [3]. По данным рандомизированного контролируемого исследования PIVOT (Prostate Intervention Versus Observation Trial), указанное преимущество активной хирургической тактики относилось только к пациентам с промежуточным и высоким риском прогрессирования [4]. Необходимо также отметить, что работы по прямому проспективному сравнению результатов РПЭ и ЛТ практически не проводились. Кроме этого, прямая экстраполяция результатов рандомизированных исследований на генеральную совокупность не всегда возможна ввиду ее большей гетерогенности (в частности, по отношению к частоте встречаемости и степени тяжести сопутствующей патологии и социо-экономическим характеристикам пациентов) [5]. В связи с этим сравнение исходов различных методов лечения на основании ретроспективных данных, полученных вне контролируемых исследований, позволяет дополнять результаты последних.

Следует отметить, что в большинстве подобных обсервационных исследований по сравнению отдаленных результатов РПЭ и ЛТ у пациентов, страдающих РПЖ, в качестве конечной точки рассматривается факт развития биохимического рецидива заболевания, полученные результаты противоречивы [6, 7]. Подобный подход может приводить к проблематичности сравнительной трактовки эффективности указанных лечебных опций ввиду различий в определении самого понятия «биохимический рецидив» после РПЭ и ЛТ. Кроме этого, как показало исследование С. R. POUND и соавт. [8], медиана времени от развития биохимического рецидива после РПЭ до смерти пациента составляет примерно 13 лет и не у всех пациентов с повышением уровня ПСА развивается

клиническое прогрессирование заболевания. Касательно пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом это может означать, что существует достаточно высокая вероятность (принимая во внимание возраст и сопутствующую патологию) умереть от причины, не связанной с основным заболеванием. Поэтому смерть пациента, причиной которой является прогрессирование РПЖ — раково-специфическая выживаемость (PCV) — является наиболее адекватной конечной точкой подобных исследований [9].

Целью настоящего ретроспективного анализа явилась сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования, в зависимости от различных прогностических факторов.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о 212 пациентах с клинически локализованным (сT2) РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования заболевания, которым в период с 2005 г. по 2008 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова выполнена открытая позадилоновая РПЭ или ЛТ по радикальной программе.

Риск прогрессирования оценивался как низкий согласно критериям NCCN [2]: сT1с-T2a, сумма баллов Глисона ≤ 6 и ПСА < 10 нг/мл. К группе промежуточного риска были отнесены пациенты со следующими одним или двумя факторами: сT2b-Tc, или сумма баллов Глисона 7, или ПСА 10—20 нг/мл.

Всем пациентам для исключения метастатического поражения костных структур, лимфатических узлов забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполняли остеосцинтиграфию с 99m технецием и УЗИ органов брюшной полости.

В группе хирургического лечения вмешательство подразумевало выполнение радикальной позадилоновой простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. При наличии длительной (более 6 мес) неoadъювантной гормонотерапии (ГТ) пациенты в исследование не включались.

Всем пациентам из группы ЛТ облучение проводили в условиях 3D-планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD («Varian Medical Systems», США). Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки, а также зоны регионарных лимфоузлов. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, 5 фракций в неделю. Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), подведенной на предстательную железу, была равна 74 Гр, на регионарный лимфатический аппарат — 44 Гр. Управление процессом ЛТ по изображениям не применялось. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как следует из представленных данных, группы пациентов были сопоставимы по основным признакам, за исключением возраста. Возраст пациента является фактором, способным повлиять (при прочих равных условиях) на выбор между хирургическим и терапевтическим методами лечения. Как показал проведенный анализ, имела место статистически значимая систематическая ошибка отбора по указанному признаку: медиана возраста у пациентов в группах ЛТ и РПЭ составила соответственно 73,2 года и 64,5 года (медиана возраста в общей когорте составила 67,9 года).

В группе пациентов, у которых была выполнена РПЭ, адъювантное лечение применено у 9 (13,2%) в виде хирургической кастрации, показанием к которой явилось выявленное при послеоперационном гистологическом исследовании метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов. Адъювантная ГТ в виде хирургической кастрации в группе

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Показатель	ЛТ (n=68)	РПЭ (n=144)	P
Медиана возраста (разброс значений), лет	73,2 (59,5—83,9)	64,5 (46,0—78,1)	$< 0,01^*$
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл	26,0 (2,8—370,0)	28,1 (3,9—214,6)	0,88*
Сумма Глисона:			
≤ 6	59 (86,8%)	133 (92,4%)	0,2**
≥ 7	9 (13,2%)	11 (7,6%)	
Адъювантное лечение:			
проводилось	9 (13,2%)	9 (6,3%)	0,09**
не проводилось	59 (86,8%)	135 (93,7%)	

* Критерий U Манна—Уитни.

** Критерий согласия Пирсона (χ^2).

лучевого лечения проведена у 9 (6,3%) пациентов с промежуточным риском.

В качестве первичной конечной точки исследования выступала РСВ, в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считалось завершенным, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считалось цензурируемым, если к моменту его завершения пациент был жив, выбыл из-под наблюдения или если не представлялось возможным получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе. За начало наблюдения принимали дату установки диагноза, датой завершения исследования считали 1 августа 2014 г.

Проведен однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве изучаемых факторов выступали: возраст пациентов, дихотомизированный его медианой, округленной до целого значения (младше 70 лет против ≥ 70 лет), уровень ПСА ($< 10,0$ нг/мл против ≥ 10 нг/мл), сумма Глисона (≤ 6 против 7) и вид проведенного лечения (РПЭ против ЛТ). Были вычислены величины относительного риска (ОР), их 95% ДИ и статистические значимости (P).

Учитывая обсервационный характер настоящего исследования, наличие существенной разницы в возрасте между пациентами различных групп, а также потенциального влияния других факторов на выбор способа лечения (то есть наличие систематической ошибки отбора), применен метод ее коррекции путем анализа склонности пациентов получить хирургическое лечение по сравнению с ЛТ (propensity score analysis [10]). С этой целью основные факторы, способные приводить к ошибке отбора (возраст, уровень ПСА и степень злокачественности опухоли), включены в мультивариантный регрессионный логистический анализ как независимые варианты, в качестве зависимой переменной выступал метод лечения (ЛТ принята как референсный метод).

В результате для каждого отдельного случая была рассчитана вероятность получить хирургическое лечение по сравнению с ЛТ (propensity score — PS), которая в дальнейшем использовалась как коварианта при проведении анализа пропорциональных рисков Кокса.

Для оценки выживаемости использовали подход Каплана—Майера. Рассчитывали точечные и интервальные оценки РСВ в различные контрольные сроки. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS 17.

Результаты и обсуждение

Медиана времени наблюдения при анализе РСВ в общей когорте пациентов составила 89,9 мес (от 3,0 до 113,0 мес). За указанный период времени от причин, связанных с РПЖ, умерло 12 пациентов. Медиана выживаемости достигнута не была, 5-летняя и 9-летняя РСВ в общей когорте пациентов составила соответственно $96,0 \pm 0,021\%$ и $93,2 \pm 0,02\%$.

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса между переменными.

Согласно полученным данным, статистически значимое влияние на риск смерти от основного заболевания оказывала только степень злокачественности опухоли. Уровень ПСА, возраст и вид проведенного лечения в качестве прогностических факторов не имели статистической значимости.

Данные о показателях РСВ в зависимости от степени злокачественности опухоли представлены в табл. 3.

Кривые РСВ, полученные по методу Каплана—Майера в зависимости от анализируемых факторов, представлены на рис. 1 и 2.

Учитывая, что степень злокачественности опухоли оказалась единственным прогностическим фактором относительно РСВ в общей когорте пациентов, проведен подгрупповой ана-

Таблица 2

Результаты однофакторного анализа переменных в предсказании РСВ

Переменная	ОР	95% ДИ	P
Уровень ПСА: <10 нг/мл против ≥ 10 нг/мл	0,352 (0,399)*	0,075—1,658 (0,087—1,823)*	0,2 (0,2)*
Сумма Глисона: ≤ 6 против 7	3,830 (3,963)*	1,022—14,359 (1,069—14,694)*	0,046 (0,039)*
Вид проведенного лечения: ЛТ против РПЭ	0,548 (0,519)*	0,132—2,280 (0,163—1,654)*	0,4 (0,3)*
Возраст: младше 70 лет против ≥ 70 лет	0,59 (1,22)*	0,07—05,014 (0,387—3,848)*	0,6 (0,7)*

* Без применения PS в качестве коварианты.

PCB в зависимости от суммы баллов Глисона

Сумма Глисона	Показатель выживаемости				P _{Log-rank}
	медиана, мес.	5-летняя, %±SE	7-летняя, %±SE	9-летняя, %±SE	
≤6	Не достигнута	97,2±0,01	95,1±0,02	94,2±0,02	0,04
7	Не достигнута	84,1±0,08	84,1±0,08	84,1±0,08	

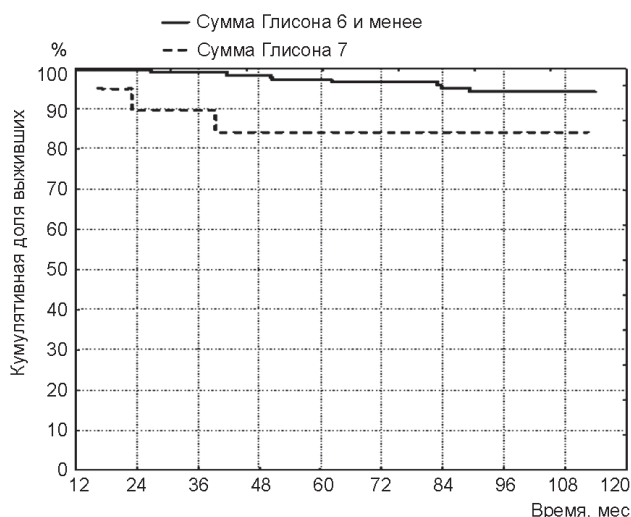


Рис. 1. PCB в общей когорте пациентов в зависимости от суммы Глисона (P_{Log-rank}=0,04)

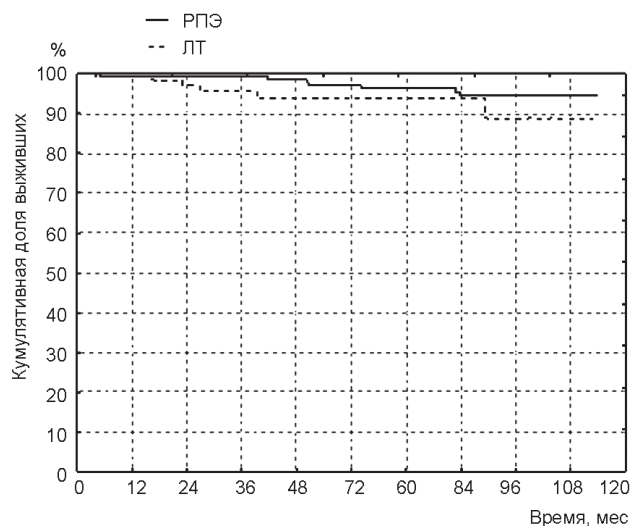


Рис. 2. PCB в общей когорте пациентов в зависимости от вида проведенного лечения (P_{Log-rank}=0,3)

лиз отдаленных результатов в зависимости от суммы Глисона и метода лечения. Выявлено, что у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой (сумма Глисона ≤6) показатели PCB для РПЭ и ЛТ, статистически значимо не различались: 9-летняя PCB у пациентов, перенесших РПЭ и ЛТ, составила соответственно 94,2±0,02% и 92,0±0,06% (P=0,8).

Напротив, у пациентов с умереннодифференцированным раком (сумма Глисона 7) получена существенная разница в показателе PCB в пользу хирургического метода лечения. 8-летняя PCB у пациентов данной подгруппы, перенесших РПЭ, составила 100% (медиана наблюдения 92,7 мес), в то время как после лучевого лечения 8-летняя PCB была равна 64,8±0,17% (медиана наблюдения — 75,7 мес) (P=0,04).

В настоящем исследовании выполнен сравнительный анализ отдаленных результатов радикального хирургического и лучевого лечения пациентов, страдающих РПЖ с благоприятным и промежуточным прогнозом. Согласно полученным данным, оба метода продемонстрировали удовлетворительные показатели PCB и в общей когорте пациентов статистически значимо между собой не различались. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ряде других подобных исследований. В частности,

по данным A. V. D'Amico и соавт., сравнивших безрецидивную выживаемость пациентов после хирургического и лучевого (включая брахитерапию) лечения, в группе низкого риска не было получено каких-либо различий в отдаленных результатах в зависимости от вида проведенного лечения [7]. В другом исследовании M. J. Zelefsky и соавт., используя в качестве конечной точки безметастатическую выживаемость, также показали отсутствие различий в указанном показателе между лучевым и хирургическим методами лечения у пациентов с низким онкологическим риском [11]. В то же время авторы выявили существенную разницу показателей выживаемости у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом в пользу хирургического лечения (ОР для РПЭ против ЛТ составило 0,35). В настоящем исследовании при проведении подгруппового анализа также выявлено статистически значимое преимущество хирургического метода у пациентов из группы промежуточного риска с суммой Глисона 7 (ОР для суммы Глисона ≤6 против 7 составило 2,1, 95% ДИ (1,12—4,2), P=0,04), в то время как в случае высокодифференцированного рака данные различия не прослеживались.

Возраст пациента является важным фактором, влияющим как на прогноз заболевания сам

по себе, так и на выбор метода лечения. Данный факт вносит систематическую ошибку отбора, делающую затруднительным анализ его истинного влияния на прогноз. В настоящем исследовании даже после коррекции систематической ошибки возраст не явился предиктором РСВ.

Согласно полученным данным, большинство пациентов с низким и промежуточным риском не умерли от прогрессирования РПЖ в период наблюдения, медиана которого составила почти 90 мес. В связи с вышеуказанным при отсутствии разницы в онкологическом исходе между различными методами лечения и удовлетворительными показателями выживаемости на первый план могут выступать функциональные результаты лечения, качество жизни пациентов, а также затраты на проведение самой терапии. В данном аспекте перспективным является применение брахитерапии с высокой мощностью дозы в качестве монотерапии при низком риске или ее комбинации с дистанционной ЛТ у пациентов с промежуточным прогнозом. Использование данной техники позволяет провести точное подведение высокой дозы излучения к предстательной железе с минимальным воздействием на окружающие ткани, а также значительно сократить сроки лечения [12].

В ы в о д ы

1. Раково-специфическая выживаемость (PCB) пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ) или лучевой терапии (ЛТ) по поводу впервые выявленного рака предстательной железы (РПЖ) с низким и промежуточным риском прогрессирования в общей когорте не различалась в зависимости от вида проведенного лечения (ОР 0,5, 95% ДИ (0,132—2,280), $P=0,4$). 5-летняя и 9-летняя PCB составила соответственно $96,0\pm 0,021\%$ и $93,2\pm 0,02\%$.

2. По результатам регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, независимым фактором, влиявшим на показатель PCB в общей когорте пациентов, получивших радикальное лечение по поводу РПЖ, являлась степень злокачественности опухоли (сумма баллов Глисона ≤ 6 против 7, ОР 2,1 (95% ДИ (1,12—4,2), $P=0,04$). 9-летняя PCB в случаях высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы простаты составила соответственно $97,2\pm 0,01\%$ и $84,1\pm 0,08\%$ ($P=0,04$).

3. В подгруппе пациентов с умереннодифференцированным РПЖ (сумма Глисона 7) хирургическое лечение было ассоциировано со статистически значимо лучшими отдаленными ре-

зультатами по сравнению с 3D-конформной ЛТ: 8-летняя PCB при выполнении РПЭ и ЛТ составила соответственно 100% и $64,8\pm 0,17\%$ ($P=0,04$).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003—2012) / Под ред. О. Г. Суконко.— Минск, 2013.
2. Mohler J. L., Kantoff P. W., Armstrong A. J., et al. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*— 2014.— Vol. 12, № 5.— P. 686—718.
3. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364, № 18.— P. 1708—1717.
4. Wilt T. J., Brawer M. K., Jones K. M., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 367.— P. 203—213.
5. Hadley J., Yabroff K. R., Barrett M. J., et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.*— 2010.— Vol. 102.— P. 1780—1793.
6. Grimm P., Billiet I., Bostwick D., et al. // *BJU Int.*— 2012.— Vol. 109 (Suppl. 1).— P. 22—29.
7. D'Amico A. V., Whittington R., Malkowicz S. B., et al. // *JAMA.*— 1998.— Vol. 280.— P. 969—974.
8. Pound C. R., Partin A. W., Eisenberger M. A., et al. // *JAMA.*— 1999.— Vol. 281, № 17.— P. 1591—1597.
9. Sooriakumaran P., Nyberg T., Akre O., et al. // *BMJ.*— 2014.— Vol. 26.— P. 348.
10. Rubin D. B. // *Ann. Intern. Med.*— 1997.— Vol. 127, № 8 (Pt 2).— P. 757—763.
11. Zelefsky M. J., Eastham J. A., Cronin A. M., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol. 28.— P. 1508—1513.
12. Yoshioka Y., Suzuki O., Otani Y., et al. // *J. Contemp. Brachyther.*— 2014.— Vol. 6.— P. 91—98.

Поступила 04.02.15.

COMPARATIVE ANALYSIS OF REMOTE OUTCOMES OF RADICAL PROSTATECTOMY AND 3D-CONFORM BEAM THERAPY FOR PROSTATE CARCINOMA

S. A. Krasny, P. D. Demeshko

Objective. A comparative analysis of remote outcomes of treating patients suffering from prostate carcinoma (PC) characterized by a low or intermediate risk for progressing depending on various predictive factors was carried out.

Materials and methods. The data of 212 patients with clinically localized (cT2) PC characterized by a low or intermediate risk for progressing having undergone open retropubic radical prostatectomies (RPEs) or beam therapy (BT) according to the radical program at the RSPC of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Aleksandrov from 2005 to 2008 served the material of the study.

Results. The general cohort survey median was 89.9 months. During the period twelve deaths caused by PC were registered. The cancer-specific survival (CSS) values did not differ depending of the treatment received (BT or RPS) the relative risk (RR) being 0.548, 95% CI 0.132—2.280 ($p=0.4$). The Gleason scale points sum (≤ 6 vs. 7) were the only CSS predictor (RR 3.830, 95% CI 1.022—14.359; $p=0.046$). The patients demonstrated the intermediate risk the RPEs were associated with reliably better outcomes as compared with those on BT only when the adenocarcinoma was moderately differentiated (the Gleason scale point sum 7).

Key words: prostate carcinoma, beam therapy, radical prostatectomy.

Адрес для корреспонденции:

Демешко Павел Дмитриевич.
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
223040, Минский р-н, а/г Лесной; сл. тел. (8-017) 287-95-86.

Д. М. НИТКИН, А. Д. ГАПОНЕНКО, А. И. ВИЛЮХА

ДИСТРЕПТАЗА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Хронический простатит является наиболее распространенным урологическим заболеванием, ухудшающим качество жизни мужчин и нередко приводящим к нарушениям половой функции и фертильности. Трудности терапии хронического простатита общеизвестны. Традиционные схемы лечения простатита включают антибактериальные препараты, противовоспалительные средства и средства, улучшающие микроциркуляцию. В последнее время в комплексном лечении хронического простатита актуальность приобретают ферментные препараты, обладающие фибринолитической и протеолитической активностью. В статье приводятся результаты проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования эффективности лекарственного средства «Дистрептаза» в комплексной терапии хронического бактериального простатита.

Ключевые слова: дистрептаза, лечение, хронический простатит.

Хронический простатит (ХП) — наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин, нередко протекающее скрыто и приводящее к нарушениям половой функции и фертильности. Согласно статистическим данным, простатитом болеют 25—40% мужчин, как правило, молодого и среднего, наиболее трудоспособного возраста [1, 2, 6]. Увеличение заболеваемости ХП у мужчин в последние десятилетия отмечается во всех странах мира. Это связано с широким распространением инфекций, передающихся половым путем, малоподвижным образом жизни, влиянием вредных факторов окружающей среды, бесконтрольным применением лекарственных средств, аллергизацией населения и другими факторами [1, 4]. Клинико-иммунологический анализ ХП позволяет констатировать, что это заболевание является хроническим воспалительным процессом, связанным с изменениями местного и системного иммунитета как клеточного, так и гуморального звеньев, факторов неспецифической защиты, с нередко формирующимся вторичным иммунодефицитным состоянием. Имеют значение рост инфекций, передаваемых половым путем, повышение агрессивности флоры, сапрофитирующей в урогенитальной системе, увеличение числа микроб-

ных штаммов, обладающих устойчивостью к антибактериальным препаратам [1, 2, 4, 6].

Клинические проявления данного заболевания нередко приобретают медицинскую и социальную значимость. В связи с длительным рецидивирующим течением, многообразием этиологических факторов и патогенетических механизмов развития ХП его лечение представляет значительные трудности. Большинство существующих в настоящее время традиционных методов лечения не обеспечивают необходимого терапевтического эффекта, отрицательно влияют на качество жизни многих пациентов. Однако развитие современной медицинской науки привело к появлению ряда новых принципов и методов лечения хронического простатита. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки. При этом использование принципов доказательной медицины при разработке новых методов лечения больных является обязательным. Среди современных методов лечения наиболее эффективными, согласно рекомендациям Национального института здоровья США (National Institute of the Health — NIH), и соответствующими критериям доказательной медицины считаются антибактериальные средства, альфа 1-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), энзимотерапия, иммунотерапия. Требованиям доказательной медицины в полной мере соответствуют только антибактериальные средства, альфа 1-адреноблокаторы и НПВС [1, 4, 7, 8].

Бактериальный ХП, то есть ХП категории II (NIH, 1995), рассматривается как воспалительное заболевание инфекционного генеза с возможным присоединением аутоиммунных нарушений, характеризующееся поражением как паренхиматозной, так и интерстициальной ткани предстательной железы [1, 2]. Относительно механизмов развития абактериального ХП (категория III) всесторонних и достоверных сведений пока не представлено. Начавшись как инфекционно-воспалительный процесс, в последующем ХП может поддерживаться за счет аутоиммунных механизмов. Чаще всего простатит развивается незаметно, на фоне застойных явлений в предстательной железе и протекает как вялотекущий хронический процесс, при котором вначале образуются расширенные полости в глубине железы вследствие закупорки выводящих протоков, а затем наступают рубцово-склеротические изменения. Обращено внимание на изменение у больных простатитом процессов микроциркуляции в железе, гормо-

нального и иммунного статуса, нарушение показателей спермограммы [1, 7].

Трудности терапии ХП общеизвестны. Очевидно, что она должна быть направлена на устранение инфекционного агента, нормализацию иммунного статуса, регрессию воспалительно-пролиферативных изменений и восстановление функциональной активности простаты. Особое внимание в комплексной терапии ХП уделяется улучшению микроциркуляции в предстательной железе и кровообращения в малом тазу [1, 2]. Для восстановления кровообращения в малом тазу и микроциркуляции в простате у больных с ХП патогенетически обосновано применение ферментных препаратов, обладающих фибринолитической активностью. С целью торможения развития и достижения регрессии продуктивного компонента ХП, а также профилактики замещения паренхимы простаты фиброзной тканью наиболее эффективным представляется использование протеолитических ферментных препаратов [3, 5].

В современном арсенале средств для энзимотерапии достойное место занимает препарат «Дистрептаза», который представляет собой уникальный дуэт протеолитического (стрептодорназа) и фибринолитического (стрептокиназа) ферментов. В одном суппозитории содержится 15 000 МЕ стрептокиназы и 1250 МЕ стрептодорназы, а также вспомогательные вещества. Стрептокиназа является сильнейшим из известных в настоящее время активаторов протеолитической системы крови человека ферментов и повсеместно применяется как базовый тромболитический препарат, например, при лечении инфаркта миокарда с рекомендуемой дозой 1 500 000 МЕ. В одном суппозитории дистрептазы содержится доза стрептокиназы в 100 раз меньше, что препятствует системному тромболитическому действию и возникновению кровотечения при применении препарата *per rectum*. Стрептокиназа обладает фибринолитическим действием ввиду активации проэнзима плазминогена, который под ее воздействием переходит в свою активную форму — плазмин. Последний трансформирует фибринную пленку в растворимую форму, тем самым растворяет ее и сгустки крови.

Стрептодорназа — эндонуклеаза (фермент дезоксирибонуклеаза) — приводит к разрушению ДНК, нуклеотидов и нуклеозидов, в результате чего растворяются «мостики» нуклеопротеинов мертвых и коагулированных клеток, облегчается резорбция поврежденных клеток и олигопротеинов, активизируется фагоцитоз, но при этом не влияет на структуру и функцию живых здоровых клеток. В присутствии стрептокиназы и стрепто-

дорназы значительно возрастает концентрация фагоцитов, улучшается их подвижность, увеличивается процент заверщенного фагоцитоза. Таким образом, применение суппозитория дистрептазы приводит к быстрому лизису лейкоцитарных масс, улучшению кровообращения и микроциркуляции в очаге воспаления, увеличению концентрации антибактериальных и других лекарственных средств в очаге воспаления, быстрой ликвидации инфильтрации, отека и клинических проявлений воспаления, предупреждению развития склеротических процессов [5].

В связи с вышеизложенным представляется весьма интересным изучение клинической эффективности лекарственного средства «Дистрептаза» в комплексной терапии у пациентов с ХП. С этой целью на базе клиники урологии и нефрологии БелМАПО проведено проспективное открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в которое были включены 60 пациентов с клинически подтвержденным хроническим бактериальным простатитом.

Материал и методы

Группу исследования составили 60 пациентов в возрасте 25—53 года (средний возраст — $38,5 \pm 7,1$ года) с установленным диагнозом «хронический бактериальный простатит».

Критерии включения в исследование:

— возраст 25—60 лет;

— отсутствие терапии хронического бактериального простатита в течение последних 6 мес;

— установленный клинический диагноз «хронический бактериальный простатит» (клиника, шкала симптомов хронического простатита NIH-CPSI, пальцевое ректальное исследование, обследование на ИППП методом ПЦР, исследование секрета простаты, посев его на микрофлору, уровень простатоспецифического антигена (ПСА) у пациентов старше 40 лет, УЗИ простаты).

— информированное согласие пациента.

В исследование не включались пациенты со значением ПСА более 4,0 нг/мл, а также с диагностированными инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем (хламидии, уреоплазмы, микоплазмы и трихомонады).

Продолжительность исследования составила 3 мес, в течение которых было выполнено 3 визита. На визите скрининга (1-й визит) оценивали соответствие пациента критериям включения и исключения. Симптомы ХП оценивали по шкале NIH-CPSI. Выполнены клинические анализы крови и мочи, исследования на ИППП (хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, трихомо-

нады) в соскобе эпителия уретры методом ПЦР, микроскопическое и бактериологическое исследование секрета предстательной железы с определением вида патогенных возбудителей хронического бактериального простатита и чувствительности их к антибактериальным препаратам, УЗИ простаты.

Пациенты случайным образом были распределены на 2 группы, сопоставимые по степени тяжести и прогнозу заболевания. Контрольную группу составили 30 пациентов, получавших стандартную терапию в соответствии с протоколами лечения: антибактериальная терапия согласно чувствительности выделенной микрофлоры 14 сут, НПВС (диклофенак 100 мг в сутки) 7 сут, средства, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин внутрь 100 мг 3 раза в сутки), 14 сут. Основную группу составили 30 пациентов, получавших помимо стандартной терапии лекарственное средство «Дистрептаза» в виде ректальных суппозиторий по 1 свече ректально на ночь 14 сут.

Все пациенты, включенные в исследование, — мужчины наиболее трудоспособного, молодого и среднего возраста, с более чем годовым анамнезом хронического простатита, с явлениями дизурии слабой и средней степени тяжести, с наличием болевого синдрома в области промежности, нижних отделах живота и наружных половых органах, с четко выраженными изменениями структуры предстательной железы по данным пальцевого ректального и ультразвукового исследования, с наличием или без нарушений эректильной и копулятивной функций. Распределение больных по возрасту и длительности анамнеза ХП представлено в табл. 1.

Второй визит осуществлялся через 1 мес от начала лечения: проводили те же обследования и тесты.

Третий визит осуществлялся через 3 мес от начала терапии: регистрировали выраженность симптомов ХП по шкале NIH-CPSI.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: динамика симптомов заболевания (шкала NIH-CPSI: суммарный балл, домены: «Боль и дискомфорт»; «Мочеиспускание»; «Качество жизни»); динамика воспалительных изменений секрета простаты; эрадикация бактериальной флоры (путем выполнения контрольных бактериологических исследований секрета простаты). Эффективность терапии оценивалась как «хорошая» при значительном уменьшении симптомов заболевания, нормализации лабораторных показателей; как «удовлетворительная» — при относительном улучшении симптоматики заболевания без достижения нормализации лабораторных параметров; как «неудовлетворительная», если уровень контрольных параметров оставался прежним или ухудшался.

Переносимость назначенной терапии оценивали по регистрации побочных реакций.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и парных значений. Достоверностью различий между средними значениями признаков считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На визите скрининга жалобы пациентов носили разнообразный характер. Преобладали жалобы (41 (68,3%) пациент) на болевой синдром и (или) дискомфорт в области промежности, мошонки или лона. На дизурию (учащенное, с режками, затрудненное мочеиспускание) жаловались 26 (43,3%) пациентов. Среднее значение качества жизни по шкале NIH-CPSI у пациентов, включенных в исследование, составило 4,3. При этом ни один пациент не был удовлетворен качеством жизни. После распределения по группам значимые различия по симптоматике не отмечены.

При микроскопии секрета предстательной железы воспалительные изменения (содержание

Таблица 1

Распределение обследованных пациентов по возрасту и длительности анамнеза

Показатель	Основная группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)
Возраст:		
25—30 лет	3 (10,0%)	2 (6,7%)
31—40 лет	13 (43,3%)	11 (36,7%)
41—50 лет	9 (30,0%)	10 (33,3%)
51—60 лет	5 (16,7%)	7 (23,3%)
Длительность анамнеза:		
до 3 лет	16 (53,3%)	13 (43,3%)
3—5 лет	9 (30,0%)	8 (26,7%)
более 5 лет	5 (16,7%)	9 (30,0%)

лейкоцитов более 10 в поле зрения) выявлены у всех 60 пациентов; количество лецитиновых зерен также было снижено у всех пациентов.

Бактериальная этиология заболевания подтверждена результатами бактериологического исследования секрета простаты. В микробном пейзаже преобладали *St. haemolyticus*, *E. Coli*, *Enterobacter* и ассоциации микроорганизмов. При этом доминировал гемолитический стафилококк — у 27 (45,0%) пациентов (в основной группе у 13 (21,7%), в контрольной — у 14 (23,3%)). Второе место в структуре инфекционных агентов заняла кишечная палочка — 22 (36,7%) пациента (в основной группе — у 7 (11,7%), в контрольной — у 15 (25,0%)). Третье место — энтеробактер — выявлен у 6 (10,0%) пациентов (в основной группе — у 4 (6,7%), в контрольной — у 2 (3,3%)). Микробные ассоциации выявлялись у 5 (8,3%) пациентов (в основной группе — у 3 (5,0%), в контрольной — у 2 (3,3%)). Наибольшая чувствительность выявлена к фторхинолонам (ципрофлоксацин и левофлоксацин), а также к аминогликозидам (амикацин).

При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы отмечались ее болезненность, отечность одной из долей, сглаженность междолевой борозды, снижение тонуса. По данным УЗИ простаты отмечена неоднородность эхоструктуры органа в виде участков повышенной эхогенности и кальцинатов.

Выраженность симптомов ХП оценивали по шкале NIH-CPSI. При этом определяли динамику в баллах в 3 контрольных точках (1-й, 2-й, 3-й визиты) по основным доменам шкалы NIH-CPSI («Боль и дискомфорт», «Мочеиспускание», «Качество жизни»), а также динамику суммарного балла (табл. 2).

На скрининговом визите суммарный балл по шкале NIH-CPSI у пациентов, включенных в исследование, в среднем составил 26,3 балла, при

этом в основной группе 26,6, в контрольной — 25,9 балла, что по тяжести соответствовало умеренной симптоматике. В ходе лечения уровень выраженности симптомов хронического бактериального простатита снизился в обеих группах по всем исследуемым доменам, однако характер этого снижения отличался по группам.

В основной группе ко второму визиту имело место значительное улучшение оценки пациентами боли и дискомфорта с 15,3 до 11,4 балла и симптомов, связанных с мочеиспусканием, с 7,1 до 6,3 балла. Эта динамика отразилась на улучшении качества жизни пациентов с 4,2 до 3,9 балла. Положительная динамика сохранилась к 3-му визиту и достигла по домену «Боль и дискомфорт» 9,1 балла, «Мочеиспускание» — 5,3 балла и «Качество жизни» — 2,8 балла. Изменения носили достоверный характер ($P < 0,05$) по сравнению с 1-м визитом, что указывает на стойкий эффект терапии в течение 3 мес.

В контрольной группе также отмечена положительная динамика по шкале NIH-CPSI ко второму визиту: по домену «Боль и дискомфорт» — с 13,8 до 12,1 балла, по домену «Мочеиспускание» — с 7,7 до 6,1 балла и по домену «Качество жизни» — с 4,4 до 3,2 балла. Однако к 3-му визиту средний балл по оценке боли/дискомфорта и качества жизни составил 13,4 балла и 4,2 балла соответственно, по сравнению с показателями на 1-м визите различия перестали быть достоверными ($P > 0,05$).

Статистический анализ сравнения основной и контрольной групп выявил достоверные отличия по динамике суммарного балла шкалы NIH-CPSI, что стало возможным за счет достоверных отличий по доменам «Боль и дискомфорт» и «Качество жизни» к 3-му визиту ($P < 0,05$). Достоверные отличия по оценке жалоб, связанных с мочеиспусканием, не отмечены ($P > 0,05$). Таким образом, в основной группе облегчение

Таблица 2

Динамика выраженности симптомов ХП (балл) по шкале NIH-CPSI

Показатель	Основная группа (D)				Контрольная группа (C)				P D _{vs} C (V3)
	1-й визит (V1)	2-й визит	3-й визит (V3)	P V1 _{vs} V3	1-й визит (V1)	2-й визит	3-й визит (V3)	P V1 _{vs} V3	
Суммарный балл по NIH-CPSI	26,6±1,7	21,5±0,9	17,2±0,8	<0,05	25,9±1,3	21,4±1,3	23,1±1,7	<0,05	<0,05
Боль и дискомфорт	15,3±0,9	11,4±0,6	9,1±0,4	<0,05	13,8±0,7	12,1±0,6	13,4±0,9	>0,05	<0,05
Мочеиспускание	7,1±0,4	6,3±0,2	5,3±0,3	<0,05	7,7±0,3	6,1±0,4	5,4±0,5	<0,05	>0,05
Качество жизни	4,2±0,2	3,9±0,1	2,8±0,2	<0,05	4,4±0,1	3,2±0,3	4,2±0,3	>0,05	<0,05

симптомов хронического бактериального простатита было более выраженным и носило более стойкий характер, нежели в контрольной группе, что говорит об эффективности сочетания стандартной терапии с ферментной терапией лекарственным средством «Дистрептаза».

Ко 2-му визиту в секрете предстательной железы у 17 (56,6%) пациентов основной группы отмечено снижение количества лейкоцитов до нормальных значений, при этом в контрольной группе этот результат был достигнут только у 11 (36,7%) пациентов, различия достоверны ($P < 0,05$). Это может указывать на то, что в экспериментальной группе снижение интенсивности воспалительного процесса было более выражено. Содержание липоидных телец является показателем секреторной функции предстательной железы. Увеличение количества липоидных телец свидетельствует о благоприятной тенденции восстановления нормальной секреторной функции предстательной железы. У всех пациентов основной группы произошла нормализация указанного критерия через 1 мес от начала терапии.

Бактериологическое исследование секрета простаты, выполненное на 2-м визите, выявило эрадикацию патогенных микроорганизмов у 37 (61,7%) пациентов с простатитом в обеих группах: у 22 (73,3%) — в основной группе и у 15 (50,0%) — в контрольной; различия являются достоверно значимыми ($P < 0,05$). Данный факт может свидетельствовать о лучшей микроциркуляции антибактериальных субстанций в ткани простаты на фоне фибринолитической и протеолитической ферментной терапии.

В конце исследования на основании динамики симптомов и клинико-лабораторных показателей эффективность терапии оценена как «хорошая» у 11 (36,7%) пациентов основной группы и у 7 (23,3%) обследованных контрольной, как «удовлетворительная» — у 12 (40,0%) и 10 (33,3%) пациентов соответственно, как «неудовлетворительная» — у 7 (23,3%) и 13 (43,4%) обследованных соответственно.

За время исследования аллергических реакций и других побочных эффектов применявшихся лекарственных препаратов не зарегистрировано.

В результате проведенного исследования показано, что лекарственное средство «Дистрептаза» (комбинированный ферментный препарат, содержащий стрептокиназу 15 000 МЕ и стрептодорназу 1250 МЕ в виде суппозитори-

ев) является эффективным и безопасным средством для фибринолитической и протеолитической терапии при хроническом бактериальном простатите. Применение дистрептазы в комплексной терапии привело к эффективному и стойкому снижению выраженности клинических симптомов хронического бактериального простатита и уменьшению клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в предстательной железе у большинства (76,7%) пациентов основной группы, что достоверно эффективней по сравнению со стандартной схемой терапии, применение которой позволило достичь аналогичных результатов у 56,6% пациентов ($P < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Логвинов Л. А. Клинико-морфологическая характеристика хронического простатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.
2. Мазо Е. Б., Попов С. В. // *Врачебн. сословие.* — 2004. — № 1—2. — С. 18—28.
3. Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В., Сегал А. С. // *Иммунология.* — 2006. — Т. 27, № 2. — С. 119—121.
4. Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В., Раснер П. И. // *Рус. мед. журн.* — 2008. — Т. 16, № 17. — С. 1134—1138.
5. Россихин В. В., Мысько С. Я., Клепиков С. В. *Дистрептаза в андрологической практике: уникальность действия — в дуэте компонентов // Эксперим. и клин. фармакология.* — 2012.
6. Селиванов С. П., Гудков А. В. и др. *Скрининг заболеваний предстательной железы.* — М., 2012. — С. 53.
7. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., et al. *EAU Guidelines for the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections.* — Eur. Association Urol., 2014.
8. Naber K. G. // *BJU Intl.* — 2008. — Vol. 101 (Suppl. 3). — P. 7—10.

Поступила 23.03.15.

DISTREPTAZA IN COMPLEX MANAGEMENT OF CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

D. M. Nitkin, A. D. Gaponenko, A. I. Vilyukha

Chronic prostatitis is the most common urological disease worsening the quality of life of modern men and often leads to disorders of the sexual function and fertility. Difficulties in the chronic prostatitis treatment are well known. The traditional therapy schemes include antibiotics, anti-inflammatory remedies, and drugs to improve the microcirculation. Recently, the enzyme drugs with fibrinolytic and proteolytic activities acquire relevance in the treatment of chronic prostatitis. The article presents the results of a prospective open randomized controlled clinical trial of Distreptaza efficacy in management of chronic bacterial prostatitis.

Key words: Distreptaza, treatment, chronic prostatitis.

Адрес для корреспонденции:

Ниткин Дмитрий Михайлович.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, Минский р-н, а/г Лесной; сл. тел. (8-017) 265-25-61.



Ю. А. ГОНЧАРОВА, Н. Ф. СОРОКА

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ СУСТАВОВ И ОКОЛОСУСТАВНЫХ СТРУКТУР

Минский консультационно-диагностический центр,
Белорусский государственный медицинский
университет

Жалобы пациентов на боли или дискомфорт в области суставов являются весьма распространенными во врачебной практике. Причиной суставного синдрома может быть как патология самого сустава, так и изменения околосуставных мягких тканей, поэтому в каждом конкретном случае требуется тщательная дифференциальная диагностика.

Показано, что ультразвуковое исследование (УЗИ) является весьма информативным методом диагностики патологии околосуставных структур (сухожилия, связки, околосуставные сумки, подкожно-жировая клетчатка, нервные стволы), распространенных поражений и определения избыточной жидкости в суставе. При определении состояния внутрисуставных структур (синовиальная оболочка, гиалиновый хрящ, мениски) информативность УЗИ варьирует.

Таким образом, УЗИ является высокоинформативным методом визуализации. Однако при его проведении важно учитывать его диагностические возможности метода и четко формировать диагностические задачи.

Ключевые слова: патология, сустав, околосуставные структуры, диагностика, ультразвуковое исследование.

Жалобы пациентов на боли или дискомфорт в области суставов являются весьма распространенными во врачебной практике. Причиной суставного синдрома может быть как патология самого сустава, так и изменения околосуставных мягких тканей. Каждый случай суставного синдрома у пациента представляет собой диагностическую задачу, подчас весьма непростую, поскольку клинические проявления различных заболеваний суставов бывают весьма схожими.

Необходимость проведения дифференциальной диагностики суставного синдрома встречается в практике разных специалистов, но прежде всего в повседневной работе терапевта, ревматолога, травматолога и хирурга. Причиной широкой распространенности суставно-

го синдрома является фактор повышенной механической нагрузки на ткани суставов. Постоянно происходящие в суставах процессы повреждения и репарации создают благоприятные условия для возникновения, развития или проявления уже существующих патологических процессов. Суставной синдром может быть вызван патологией иммунной и эндокринной систем, нарушениями обмена веществ, генетически обусловленными или возрастными изменениями тканей. Следовательно, суставной синдром многолик и в каждом конкретном случае требует тщательной дифференциальной диагностики. Для того чтобы всесторонне оценить имеющиеся болезненные проявления в области суставов и разобраться в истинных причинах патологии в каждом отдельном случае, используют комплекс исследований, состоящий из клинических, лучевых и лабораторных методов [1].

В настоящее время лучевые методы являются неотъемлемой частью диагностического процесса. К ним относятся рентгенография, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия. Все они являются визуализирующими, позволяют непосредственно увидеть и локализовать патологию. Каждый из методов основан на использовании излучения определенного вида, следовательно, имеет свои особенности, преимущества и недостатки. Для того чтобы выбрать оптимальный метод в каждом конкретном случае, надо четко формулировать диагностическую задачу и учитывать диагностические возможности методов. Визуализирующие возможности и особенности «картинки» определяются физическими характеристиками излучения, лежащего в основе метода.

Ультразвук — это высокочастотное излучение, с помощью которого можно хорошо видеть исследуемую структуру в мельчайших деталях. Вторая важная характеристика ультразвукового излучения — мягкость. Ультразвуковые волны быстро угасают и не проходят через плотные ткани, что ограничивает использование метода. С другой стороны, именно мягкость излучения делает его совершенно безвредным для пациента и позволяет многократно повто-

рять исследование. Таким образом, метод ультразвуковой диагностики идеально подходит для исследования поверхностно расположенных мягких тканей. В области сустава это, прежде всего, околоуставные структуры. Для их оценки ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора. Применение его для исследования внутрисуставных структур имеет значительные ограничения — можно увидеть только те из них, которые расположены достаточно поверхностно и не закрыты костными выступами.

Ультразвуковая диагностика в ревматологии начала применяться только с 90-х годов прошлого века. К этому времени была доказана ее надежность в диагностике и большие возможности в выявлении патологии околоуставных тканей. Специальная методика ультразвуковой диагностики — доплерография позволяет не только увидеть патологические изменения в доступных осмотру тканях, но и определить наличие или отсутствие в них активного воспалительного процесса. Учитывая чувствительность ультразвукографии к воспалению, этот метод обследования играет важную роль в оптимизации диагноза, определении характера терапии, степени прогрессирования и контроля течения болезни [2, 3]. Ультразвуковой метод можно использовать также для зрительного контроля при проведении пункции суставов, диагностических и лечебных биопсий околоуставных сумок [4, 5].

Возможности УЗИ в диагностике патологии внутрисуставных структур

Самым распространенным заболеванием суставов является остеоартрит (остеоартроз), при котором в патологический процесс вовлекаются все структуры сустава, включая суставной хрящ, мениски, субхондральную кость, связочный аппарат, синовиальную оболочку. К сожалению, используемая в ежедневной клинической практике обычная рентгенография суставов не позволяет оценить состояние многих структур артрозного сустава. При ультразвуковом же исследовании врач «видит» больше, хотя и не все [6]. У пациентов с ревматоидным артритом основная цель лечения заключается в достижении ремиссии болезни. Однако состояние ремиссии заболевания понимается по-разному. В настоящее время нет общепризнанного определения этого клинического состояния.

При помощи ультразвука можно установить наличие синовита, повреждения костной ткани в виде эрозий. Становится понятным, что роль УЗИ важна не только для установления диагноза, контроля течения болезни, но и для своевременного обнаружения обострения процесса после ремиссии [7].

Синовиальная оболочка — неотъемлемая часть, внутренняя «выстилка» всех синовиальных суставов. Обычно на схематических изображениях сустава ее обозначают отчетливыми цветными линиями. Но реально синовия настолько тонка, что при УЗИ в норме не визуализируется. Жидкость, вырабатываемая синовиальной оболочкой, служит смазкой для сустава и источником питания для гиалинового хряща. В норме в суставе находится незначительное количество жидкости, невидимой при УЗИ.

Универсальной реакцией синовии на любые неблагоприятные воздействия является образование избыточного количества жидкости. Этот избыток растягивает капсулу сустава, заполняет завороты и хорошо определяется при УЗИ. Продолжительное или повторяющееся неблагоприятное воздействие приводит к постепенной гипертрофии синовиальной оболочки, что также хорошо визуализируется. Причем степень утолщения может варьировать от неравномерного пристеночного утолщения до разрастаний, заполняющих просвет заворотов.

УЗИ является более чувствительным методом выявления синовита по сравнению с клиническим исследованием и позволяет обнаружить минимальные изменения синовиальной оболочки (выпот, гипертрофия) даже при отсутствии клинических проявлений [4, 8—10].

Гиалиновый хрящ покрывает суставные поверхности костей, смягчает и распределяет механическую нагрузку в суставе. Толщина гиалинового хряща значительно варьирует и определяется местной нагрузкой.

Необходимость оценки состояния гиалинового хряща чаще всего возникает у пациентов с остеоартритом. Дегенеративные изменения хряща прогрессируют от разволокнения и истончения до полного разрушения, что четко определяется при УЗИ (рис. 1). Важно помнить, что дегенеративные изменения, лежащие в основе остеоартрита, являются диффузными и охватывают весь внутрисуставной хрящ. Поэтому по состоянию отдельных, доступных осмот-

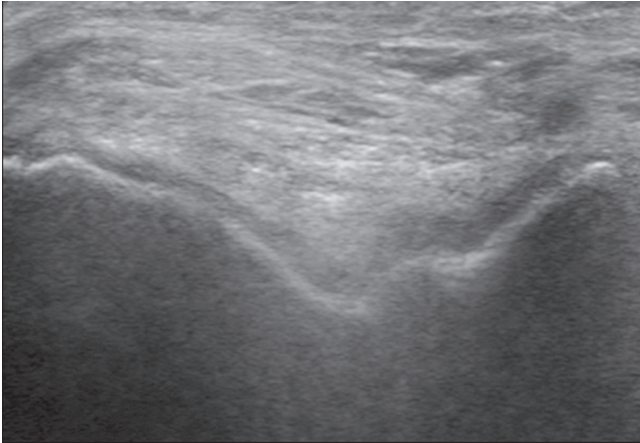


Рис. 1. Дегенеративные изменения гиалинового хряща. Гиалиновый хрящ неравномерной толщины, с признаками разволокнения (нечеткий контур). Субхондральная пластинка неровная и нечеткая

ру участков можно судить и о состоянии хрящевой пластинки всего сустава [8, 9, 11, 12].

Гиалиновый хрящ в центральных отделах сустава затенен костными краями и УЗИ недоступен. Это означает, что локальные изменения хряща (ишемический остеонекроз, травматическое повреждение) в этих «слепых» зонах с помощью ультразвука определить невозможно.

Мениски и внутрисуставные связки (на примере коленного сустава). Мениски — внутрисуставные фиброзно-хрящевые структуры, предназначенные для восполнения конгруэнтности суставных поверхностей и абсорбции нагрузки на суставной хрящ. Внутрисуставные связки выполняют функцию дополнительного стабилизатора сустава. Эти структуры находятся в его глубине, и большая их часть недоступна ультразвуковому осмотру. Исключение составляют небольшие периферические зоны менисков и краевые участки крестообразных связок.

Основными патологическими изменениями этих структур, требующими диагностики, являются разрывы, которые могут возникать в любом месте и сопровождать любой патологический процесс в суставе. При УЗИ можно обнаружить повреждения менисков только в небольшой периферической видимой зоне, основная, центральная часть этих структур закрыта краями костей и ультразвуковому анализу недоступна [8, 9, 13].

Костная пластинка суставных концов костей. Костная ткань является непреодолимой преградой для ультразвука. Оценка состояния костей при УЗИ ограничена осмотром толь-

ко их наружного слоя, а именно кортикальной пластинки. При исследовании суставов — это околосуставные области и края суставных щелей.

В норме контур околосуставных поверхностей ровный и четкий. Любые его изменения, такие как краевые костные разрастания (остеофиты) и дефекты кости (эрозии), хорошо видны в местах, доступных ультразвуковому осмотру. Ультразвуковая оценка состояния околосуставной и внутрисуставной костной пластинки может быть полезна для поиска эрозий при ранней диагностике ревматоидного артрита и определения взаимоотношений остеофитов с окружающими структурами при локальных болях в зоне интереса.

Большая часть внутрисуставной костной поверхности ультразвуку недоступна из-за затенения костными краями. Патологию этой части кости (внутрисуставные переломы, глубоко расположенные эрозии, очаги остеонекроза) при УЗИ определить невозможно [9, 11, 13].

Свободные внутрисуставные тела («суставные мыши») — структуры, свободно перемещающиеся в полости сустава. По тканевому составу — это хрящевые, костные или костно-хрящевые тела. Они являются результатом повреждения и секвестрации внутрисуставных структур (гиалиновый хрящ, кость, узлы синовиального хондроматоза). «Суставные мыши» обычно депонируются в карманах и заворотах, образованных синовиальной оболочкой. При их ущемлении между суставными поверхностями в процессе движения происходит блокада сустава.

УЗИ позволяет увидеть внутрисуставные тела в поверхностно расположенных, доступных осмотру заворотах и сумках, сообщающихся с полостью сустава. Крупные размеры и наличие дополнительной жидкости в суставе значительно повышают возможности их визуализации [8, 9].

Возможности УЗИ в диагностике патологии околосуставных структур

Связки и сухожилия — основные стабилизаторы сустава. Во время движения они испытывают значительную механическую нагрузку и повреждаются больше и чаще других суставных и околосуставных структур. Постоянные процессы микротравматизации и последующей репарации делают сухожильно-связочный

аппарат наиболее уязвимым при развитии дегенеративных и воспалительных изменений. Патологические изменения именно этих структур часто являются причиной болей в области суставов.

УЗИ позволяет диагностировать частичные и полные разрывы сухожилий и связок (рис. 2), изменения структуры дегенеративного характера (тендиноз, лигаментопатия), патологию сухожильных влагалищ (теносиновит, паратенонит — рис. 3), патологическую подвижность сухожилий (подвывих, дислокация) в результате разрушения фиксирующих структур.

Особый вид патологических изменений сухожилий — изменения в области прикрепления их к кости, энтезах. Энтезопатии могут развиваться в результате различных по своей природе повреждающих воздействий. Воспалительные эн-

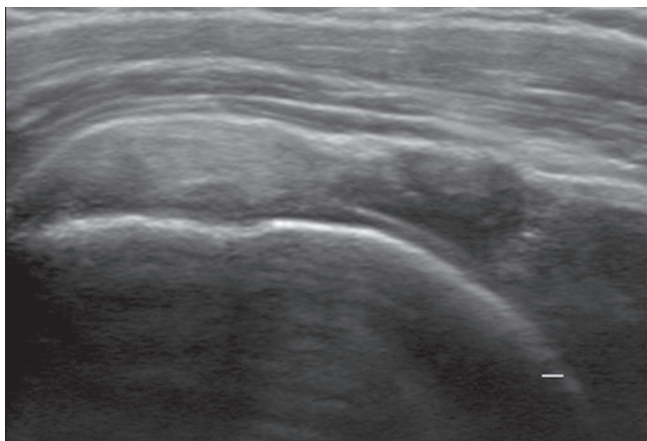


Рис. 2. Разрыв сухожилия надостной мышцы. Место разрыва сухожилия заполнено жидкостью, на снимке определяется как тканевый дефект

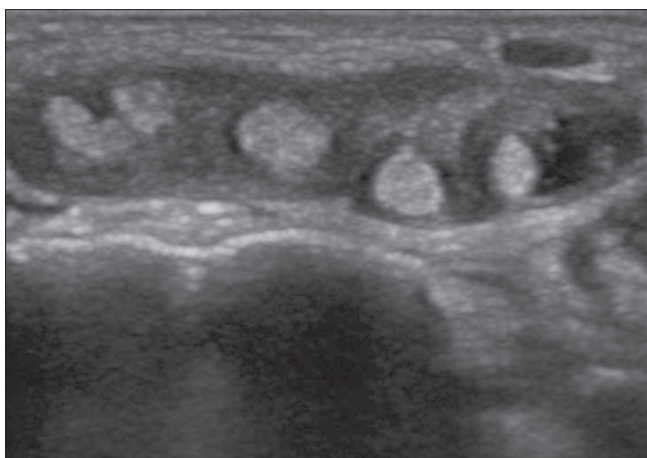


Рис. 3. Теносиновит разгибателей пальцев. Утолщение синовиальной оболочки (в норме не видна) имеет вид муфты, охватывающей сухожилия разгибателей пальцев. Клинически проявляется припухлостью на тыльной поверхности лучезапястного сустава

тезопатии или энтезиты часто являются визитной карточкой группы заболеваний, объединенных термином «спондилоартриты» [4, 10, 14].

Благодаря поверхностному положению связки и сухожилия хорошо видны при УЗИ, но видимые изменения этих структур неспецифичны. Сухожильно-связочные структуры отвечают на неблагоприятное воздействие набором универсальных изменений. Эти изменения развиваются при самых различных патологических процессах и могут быть оценены только в свете дополнительной клинической и лабораторной информации.

Околосуставные сумки — это щелевидные пространства между трущимися рядом расположенными околосуставными структурами (сухожилие/сухожилие, сухожилие/кость, кость/кожа). Они содержат небольшое количество жидкости, предназначенной для уменьшения трения. В норме околосуставные сумки при УЗИ не видны.

При неблагоприятном воздействии (механическая перегрузка, воспаление) околосуставная сумка может значительно увеличиваться в размере за счет избыточной жидкости или утолщения синовии и вызывать болезненные ощущения. Патологические изменения околосуставных сумок хорошо видны при УЗИ. Метод позволяет не только установить причину видимой припухлости или пальпируемого уплотнения, но и обнаружить изменения глубоко расположенных, недоступных клиническому исследованию сумок, с большой степенью вероятности дифференцировать жидкостное и тканевое содержимое (рис. 4). Для

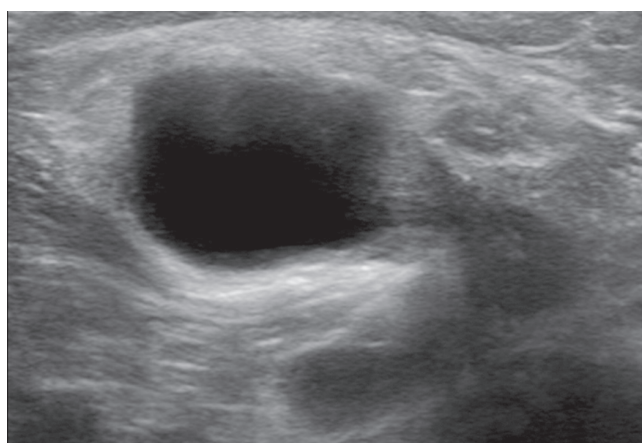


Рис. 4. Киста Бейкера. Подколенная сумка расширена за счет жидкостного содержимого. Полость сумки сообщается с полостью сустава и является запасным резервуаром для избытка внутрисуставной жидкости

определения субстрата внутрисуставного содержимого (геморрагический, воспалительный экссудат) требуется проведение аспирационной биопсии [4, 8].

Подкожно-жировая и соединительная ткань. Каждый сустав окружен кожей и жировой клетчаткой. Любые патологические изменения, типично возникающие в этой ткани, могут проявляться в области сустава, вызывать деформацию, болезненные ощущения и имитировать суставной синдром. Наиболее часто встречающиеся изменения подкожно-жировой клетчатки в области суставов, требующие уточнения, — это отек, липомы и сосудистые образования [8, 9]. Изменения в подкожно-жировой клетчатке и соединительной ткани имеют достаточно специфическую ультразвуковую картину и легко диагностируются при УЗИ.

Нервные стволы. Область сустава всегда является зоной повышенного риска травматизации проходящих здесь нервных стволов. Наиболее типичные механизмы травмы — это компрессия в костно-фиброзном канале при патологии рядом расположенных структур или механическое повреждение о костные выступы при чрезмерной подвижности нерва. На неблагоприятное воздействие нервный ствол отвечает универсальной реакцией отека и утолщения.

Изменения нервных стволов могут быть определены при УЗИ. Метод позволяет обнаружить проявления компрессионной невропатии срединного нерва в области лучезапястного сустава (запястный канал), локтевого нерва в области локтевого сустава (кубитальный канал), большеберцового нерва в области голеностопного сустава (тарзальный канал). Возможности метода ограничены патологией достаточно крупных периферических нервов на фоне выраженных клинических и электромиографических проявлений. УЗИ также позволяет определить причину внешней компрессии нерва в пределах костно-фиброзного канала (гигрома, синовит, теносиновит, остеофиты, варикоз и т. д.). [8, 9].

Возможности УЗИ в определении активности воспалительного процесса

Активный воспалительный процесс неизбежно сопровождается расширением сосудов и усилением кровотока. Этот процесс может быть определен при помощи специальной доплерографической методики в процессе ультразвукового исследования. Допплерография позволяет выявлять движение (кровоток) и обозначать его цветом. Околосуставные ткани с обычным кровоснабжением при доплеровском исследовании демонстрируют единичные цветовые сигналы или остаются черно-белыми, а области активного воспаления интенсивно окрашиваются цветом [4, 5, 11].

Точность результатов исследования зависит от класса ультразвукового аппарата. Адекватно оценить наличие и степень воспалительного процесса в тканях можно только на аппаратах экспертного класса с очень чувствительной доплеровской установкой. На более простых аппаратах это исследование качественно провести невозможно.

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что УЗИ является информативным методом диагностики патологии тканей и структур, окружающих сустав, а именно сухожилий, связок, околосуставных сумок, подкожно-жировой клетчатки, нервных стволов. Поверхностное расположение и проницаемость для ультразвуковых волн делают их идеальным объектом исследования. Таким образом, УЗИ является методом выбора для диагностики патологии околосуставных структур.

Информативность данного метода для определения состояния внутрисуставных структур (синовиальная оболочка, гиалиновый хрящ, мениски) варьирует в широких пределах и во многом определяется диагностической задачей исследования. Метод информативен для диагностики распространенных поражений и определения избыточной жидкости в суставе. Возможности метода в выявлении локальной патологии имеют значительные ограничения, поэтому отрицательный результат исследования не может служить гарантией отсутствия патологии сустава.

Информацию о возможностях УЗИ в диагностике патологии суставов и околосуставных структур можно представить в виде таблицы.

УЗИ — высокоинформативный метод визуализации. Для того, чтобы использовать его диагностический потенциал в полном объеме, необходимо учитывать диагностические возможности метода и четко формулировать диагностические задачи исследования в каждом конкретном случае.

Возможности УЗИ для выявления патологии разных структур сустава

Внутрисуставные и околосуставные структуры	Диагностические возможности УЗИ		Информативность УЗИ
	патология	локализация	
Синовиальная оболочка	Выпот. Гипертрофия синови	Синовиальные завороты	Информативно
Гиалиновый хрящ	Изменение структуры. Истончение	Периферические отделы (фрагментарно)	Зависит от диагностической задачи
Мениски	Изменение структуры. Разрывы	-//-	Неинформативно
Кость	Эрозии. Остеофиты	-//-	Зависит от диагностической задачи
Внутрисуставные свободные тела	Внутрисуставные свободные тела	Синовиальные завороты	Зависит от размеров и расположения
Сухожилия и связки	Изменение структуры. Разрывы	Поверхностное расположение	Информативно
Околосуставные сумки	Расширение	-//-	-//-
Подкожно-жировая клетчатка	Изменение структуры. Очаговые образования	-//-	-//-
Нервные стволы	Изменение структуры. Очаговые образования	-//-	-//-
Активность воспалительного процесса		Синовиальная оболочка. Энтезы	Информативно на аппаратах экспертного класса

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорока Н. Ф., Ягур В. Е. Клиническое исследование суставов при ревматических заболеваниях: Руководство для врачей.— Минск, 2006.

2. Keen H. I., Wakefield R. J., Conaghan P. G. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2014.— Vol. 32, № 5 (Suppl. 85).— P. 13—16.

3. Sudol-Szopinska I., Zaniwicz-Kaniewska K., Saied F., et al. // *Pol. J. Radiol.*— 2014.— Vol. 79.— P. 59—63.

4. Grassi W., Salaffi F., Filippucci E. // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*— 2005.— Vol. 19.— P. 467—485.

5. Wakefield R. J., Brown A. K., O'Connor P. J., Emery P. // *Arthrit. Rheum.*— 2003.— Vol. 48.— P. 285—288.

6. Roemer F. W., Eckstein F., Hayashi D., Guermazi A. // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*— 2014.— Vol. 28, № 1.— P. 31—60.

7. Ben Abdelghani K., Miladi S., Souabni L., et al. // *Diagn. Interv. Imag.*— 2015.— Vol. 96, № 1.— P. 3—10.

8. Bianchi S., Martinoli C. *Ultrasound of the Musculoskeletal System.*— Berlin — Heidelberg, 2007.

9. Wakefield R. J., D'Agostino M. A. *Essential Application of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology.*— Saunders Elsevier, 2010.

10. Filippucci E., Iagnocco A., Riente L., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 24.— P. 1—5.

11. Gibbon W. W. // *Semin. Musculoskel. Radiol.*— 2004.— Vol. 8.— P. 313—328.

12. Grassi W., Filippucci E., Farina A. // *Semin. Arthrit. Rheum.*— 2005.— Vol. 34.— P. 19—23.

13. Grassi W., Filippucci E., Carotti M., Salaffi F. // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*— 2003.— Vol. 17.— P. 17—32.

14. Kane D., Grassi W., Sturrock R., Balint P. V. // *Rheumatology.*— 2004.— Vol. 43.— P. 829—838.

Поступила 20.01.15.

MUSCULOSKELETAL ULTRASOUND IN DIAGNOSIS OF ARTICULAR AND PERIARTICULAR STRUCTURE PATHOLOGY

Yu. A. Goncharova, N. F. Soroka

Patients are used to complain of painful joints or articular discomfort rather often. The articular syndrome development can be caused by the joint pathology as well as by the periarticular soft tissues changes requiring a thorough differential diagnosis for every individual. The ultrasound investigation has been shown to be informative in diagnosing periarticular structure (tendons, ligaments, bursa, subcutaneous fat, nerve stems) pathologies and disseminated lesion and in identifying excessive liquid in the joint. The ultrasound informative value varies when the periarticular structure (synovial membrane, hyaline cartilage, menisci) state is to be defined. Therefore, ultrasound is a highly informative technique of visualization. However, the diagnostic capacities and targets should be shaped clearly while applying the technique.

Key words: pathology, joint, periarticular structures, diagnosis, ultrasound investigation.

Адрес для корреспонденции:

Гончарова Юлия Анатольевна.
Минский консультационно-диагностический центр.
220045, г. Минск, ул. Семашко, 10;
сп. тел. (8-017) 272-49-74.



А. К. УСОВИЧ

ЗОЯ ИЗМАЙЛОВНА ИБРАГИМОВА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Витебский государственный
медицинский университет

Старшее и среднее поколения выпускников Витебского медицинского университета начали свой путь в овладении медициной с вводных лекций профессора анатомии Зои Измайловны Ибрагимовой. Она родилась 25 декабря 1914 г. в Самаре (Россия). Там училась в средней школе, закончила ее в 1931 г. в Фергане (Узбекистан). Затем поступила в Маргеланское отделение Ферганского педагогического института. В 1932 г. перевелась на естественно-биологический факультет Узбекского государственного университета (Самарканд), который закончила в 1936 г.

По окончании университета поступила в аспирантуру на кафедру нормальной анатомии Самаркандского медицинского института к профессору Б. Г. Туркевичу — ученику известного белорусского эмбриолога С. И. Лебединки. Б. Г. Туркевич изучал развитие и строение косточек среднего уха, а также костного лабиринта внутреннего уха в эмбриогенезе человека, некоторых млекопитающих животных и птиц.

Занимаясь в аспирантуре под руководством Б. Г. Туркевича (впоследствии он стал ее мужем), Зоя Измайловна выполнила и в 1940 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Особенности анатомического строения костного лабиринта человека». Благополучное начало ее научной деятельности и неподдельный интерес к теме выполняемых исследований на всю жизнь определили ее собственное научное направление. Обучение она совмещала с выполнением обязанностей ассистента кафедры. Работала ассистентом, затем доцентом. Параллельно в 1942—1944 г. была преподавателем кафедры нормальной анатомии, эвакуированной в Самарканд Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова под руководством академика РАМН В. Н. Тонкова. Продолжала исследование костного лабиринта и в 1946 г. в Ленинграде за-

щитила докторскую диссертацию «Костный лабиринт млекопитающих и его значение в систематике». В 1947 г. З. И. Ибрагимова утверждена в ученом звании профессора.

В октябре 1946 г. Зоя Измайловна возглавила кафедру нормальной анатомии Ярославского медицинского института, которой после возвращения в Минск профессора Д. М. Голуба временно руководил его ученик доцент И. М. Турецкий.

«...молодая, энергичная, настойчивая — она со всей душой отдалась работе... Было расширено помещение кафедры..., началось массовое изготовление препаратов. Все сотрудники получили диссертационные темы» (Из воспоминаний о З. И. Ибрагимовой доцента Ярославского мединститута Н. А. Левина).

С апреля 1952 г. по 1983 г. З. И. Ибрагимова заведовала кафедрой анатомии человека Витебского медицинского института. Зоя Измайловна активно взялась за расширение материальной базы и кадрового состава кафедры. На кафедре начались полноценные научные исследования, организован СНК.

Профессор З. И. Ибрагимова была прекрасным педагогом и лектором, умеющим привить любовь к своему предмету, обладала хорошими организаторскими способностями. В течение многих лет была председателем методической комиссии биологических дисциплин в институте.

В 1960 г. ее усилиями кафедра разместилась на 1-м этаже нового учебного корпуса института. Сюда был переведен весь фонд музейных препаратов, и музей получил возможность значительно расшириться (до 150 м²). Среди 100 анатомических музеев СССР он вошел в десятку самых оснащенных и систематизированных.

Профессора З. И. Ибрагимову признавали крупным специалистом в области анатомии внутреннего уха. Ее исследования по морфологии костного лабиринта были известны как в СССР, так и за рубежом, и вошли в учебник анатомии человека для студентов медицинских вузов. Она предложила новый метод приготовления коррозионных препаратов костного лабиринта акриловыми смолами. Об ее известнос-

ти как специалиста по морфологии внутреннего уха свидетельствует такой пример: на Всемирном конгрессе анатомов в Ленинграде в 1970 г., профессор Юнг из Вашингтона преподнес Зое Измайловне специальный сувенир — коррозионный препарат лабиринта.

Выполненные под руководством З. И. Ибрагимовой научные исследования кровоснабжения органов слуха и равновесия показали, что морфологическая дифференцировка сосудистых структур происходит на ранних стадиях внутриутробного развития и к моменту рождения они оказываются сформированными. В ходе онтогенеза основные характеристики строения кровеносных сосудов и их ветвей не претерпевают значительных изменений. С возрастом уменьшается количество сосудистых разветвлений, появляются малососудистые зоны, усиливается извитость основных артериальных и венозных сосудов. Установлено, что сосудистая система играет определяющую роль в становлении и развитии органов слуха и равновесия, обеспечивает опережающее их формирование в процессе онтогенеза, обладает значительными возможностями для перераспределения крови за счет многочисленных межсосудистых связей. Доказано, что организация сосудистых систем внутреннего уха у птиц, млекопитающих животных и человека одинакова. Установлено, что вены внутреннего и среднего уха человека широко анастомозируют и, соединяясь в коллекторы, обеспечивают отток крови в разные синусы, чем обеспечивается надежность функционирования венозных сосудов всех частей органов слуха и равновесия.

Описаны пять вариантов отхождения лабиринтной артерии от сосудов вертебрально-базиллярного бассейна и два типа ветвления артерии во внутреннем слуховом проходе, имеющие значение для понимания механизмов становления и развития вестибулокохлеарных расстройств периферической локализации. Выявленные анастомозы между ветвями лабиринтной артерии во внутреннем слуховом проходе и ветвями наружной сонной артерии в губчатой ткани каменистой части височной кости позволили сделать вывод о том, что существовавшие представления об изолированности лабиринтной артерии не совсем правомочны.

Для изучения иннервации перепончатого лабиринта разработан метод его извлечения из костного футляра с последующей идентификацией нервных структур методами импрегнации азотнокислым серебром. Установлено, что уровни отхождения дендритов спирального и вестибулярного узлов, их топография в соединительнотканной основе статических образований лабиринта, синаптическая связь с рецепторными клетками, обуславливающими специфические функции вестибулярного и слухового лабиринтов, имеют индивидуальные морфологические характеристики.

В целом результаты изучения структурной организации органов слуха и равновесия, особенности и принципы их кровоснабжения и иннервации явились базой для экспериментально-морфологического изучения вестибулярной и слуховой систем при нарушениях мозгового кровообращения стволочной локализации сосудистой и нервной этиологии.

З. И. Ибрагимова участвовала в работе 5 Всесоюзных съездов морфологов, международного симпозиума «Лабиринт» в Сараево (Югославия), многочисленных международных и республиканских конференциях. Она является автором более 70 научных работ. Подготовила 6 кандидатов наук.

З. И. Ибрагимова организовала и до 1982 г. руководила Витебским отделением Всесоюзного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, была членом головного и республиканского правлений общества.

Зоя Измаиловна награждена орденом «Знак почета», медалями «30 лет Победы в Великой отечественной войне» и «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», Почетными Грамотами Верховных Советов Узбекской и Белорусской ССР, знаком «Отличнику здравоохранения», грамотами различных государственных уровней. Она избиралась депутатом Витебского городского Совета депутатов.

Последние годы жизни Зоя Измаиловна жила в Ленинграде. Умерла в 1991 г. Похоронена на Северном кладбище Санкт-Петербурга.

Адрес для корреспонденции:

Александр Константинович Усович.

Витебский государственный медицинский университет.

210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; сп. тел. (8-0212) 60-14-41.

В. С. УЛАЩИК

ВЕЛИКИЕ ИМЕНА В ИСТОРИИ ФИЗИОТЕРАПИИ. СООБЩЕНИЕ 19. Н. И. ГРАЩЕНКОВ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Институт физиологии НАН Беларуси

Статья посвящена известному общественному деятелю, крупному ученому и организатору науки, академику Н. И. Гращенкову. Кроме биографических сведений в работе описывается его вклад в развитие неврологии и нейрохирургии, дается анализ выполненных им фундаментальных работ по физиотерапии и рефлексотерапии.

Ключевые слова: Н. И. Гращенков, неврология, физические методы лечения, рефлексотерапия.

«Талантливый человек талантлив во всем» — гласит народная мудрость. Эти слова в полной мере могут быть отнесены к Николаю Ивановичу Гращенкову, являвшемуся известным ученым, крупным организатором медицинской науки и здравоохранения, общественным деятелем. Как справедливо отмечал академик А. М. Вейн, биография его вместила в себя дела, которые могли, казалось, сделать десяток людей, а сделал он один. Свой след Н. И. Гращенков оставил и в физической медицине, прежде всего в области рефлекторной физиотерапии.

Биографические сведения. Н. И. Гращенков родился 26 марта 1901 г. в селе Заборье Мстиславского уезда Могилевской губернии (ныне Смоленская область Российской Федерации) в крестьянской семье. После окончания двухклассного народного училища в 1913 г. уехал в имение Коптеевка Могилевской губернии к помещику Цехановецкому, у которого прослужил в качестве мальчика-посыльного до 1915 г.

В сентябре 1915 г. отправился на фронт добровольцем, служил в 51-й стрелковой дивизии 2-го Кавказского стрелкового корпуса. За проявленные храбрость и героизм был произведен вначале в ефрейторы, а затем в старшие унтер-офицеры, награжден георгиевской медалью «За храбрость». С мая 1917 г., вернувшись с фронта, Н. И. Гращенков принимал активное участие в переломных событиях того бурного времени, служил в органах рабоче-крестьянской милиции.

После окончания гражданской войны в 1921 г. Н. И. Гращенков сдал вступительные экзамены

и был зачислен на I курс медицинского факультета Смоленского университета, в 1922 г. переведен на медицинский факультет Московского университета, который закончил в 1926 г., и продолжил учебу в ординатуре клиники нервных болезней. После учебы в ординатуре был назначен деканом медицинского факультета МГУ и по совместительству работал заместителем директора Института нейропсихиатрической профилактики. В 1930 г. после реорганизации медицинского факультета МГУ в 1-й Московский медицинский институт Н. И. Гращенков стал его директором. В 1932 г. он назначен на пост директора Института высшей нервной деятельности. Все эти годы Н. И. Гращенков вел интенсивные научные исследования в области физиологии и патологии нервной системы. В 1933 г. по совокупности научных работ ему присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, а в 1934 г. он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Экспериментальное изучение патогенеза эпилепсии».

В 1935—1937 г. Н. И. Гращенков по рекомендации И. П. Павлова и Л. А. Орбели направлен в научную заграничную командировку, работал на кафедрах физиологии в Кембриджском, Лондонском и Оксфордском университетах, Лондонском институте медицинских исследований (Англия), затем в Рокфеллеровском институте медицинских исследований и физиологической лаборатории Йельского университета (США). Он посетил ряд научных центров в Голландии, Франции и Германии. После возвращения на Родину (весна 1937 г.) он продолжил работу в должности заведующего отделом физиологии и патологии чувств Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ) и доцента кафедры нервных болезней 1-го Московского медицинского института. В 1937—1939 гг. Н. И. Гращенков был первым заместителем наркома здравоохранения СССР и около года исполнял обязанности наркома здравоохранения. В 1938 г. Николаю Ивановичу присвоено звание профессора кафедры нервных болезней. В конце 1939 г. он назначен директором ВИЭМ, избран членом-корреспондентом АН СССР. Вместе с К. М. Быковым он курировал проблему «Биологическое действие физических факторов».

С началом Великой Отечественной войны Н. И. Гращенков исполнял обязанности консультанта по нейрохирургии и неврологии в 33-й армии Западного фронта, являлся членом

Госпитального совета Наркомздрава СССР, а на практике — оперировал раненых с черепно-мозговой травмой, изучал терапевтическую эффективность советского пенициллина. Огромный опыт, накопленный им в это время, нашел отражение в нескольких монографиях, посвященных клинике и лечению военной травмы спинного мозга и позвоночника и пораженной нервной системы. Он принимал активное участие в создании в декабре 1944 г. Академии медицинских наук СССР, был избран в первый состав ее академиков и стал директором Института неврологии АМН СССР.

В ноябре 1947 г. Н. И. Гращенков избран президентом АН БССР и работал в этой должности до 11 апреля 1951 г. Весь свой организаторский талант он направил на восстановление научного потенциала и материальной базы АН Беларуси и к 1950 г. Академия наук не только полностью восстановила сеть научных учреждений, существовавших до войны, но и увеличила ее. В этот период он много времени уделял работе Института теоретической медицины, развитию в Институте неврологии, ортопедии и физиотерапии, научных исследований в области нейрохирургии и курортологии. Кроме того, он проводил большую педагогическую работу, будучи профессором кафедры нервных болезней МГМИ.

Под руководством Н. И. Гращенкова АН БССР большое внимание уделяла пополнению своего состава ведущими учеными, подготовке научных кадров через аспирантуру, развитию фундаментальных исследований, а также внедрению результатов научных исследований в народное хозяйство. Это положительно сказывалось на ее авторитете и повышении ее роли в послевоенном хозяйственном и культурном строительстве. Однако Н. И. Гращенкову не удалось преодолеть разногласия в руководстве академией, что вместе с ухудшением его здоровья послужило основанием для освобождения его 11 апреля 1951 г. от обязанностей президента АН БССР.

По возвращении в Москву Николай Иванович стал заведовать кафедрой нервных болезней Центрального института усовершенствования врачей, а в 1958 г. был назначен директором клиники нервных болезней Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. Как писал А. М. Вейн, праздником для клиники были лекции Николая Ивановича, на которых присутствовали все сотрудники. Читал он их ярко, темпераментно, всегда было много истории, пробле-

мы рассматривались широко с позиций, которые теперь обозначаются как нейронауки.

В 1959 г. Н. И. Гращенков направлен в Женеву в качестве помощника (заместителя) генерального директора Всемирной организации здравоохранения. Благодаря его усилиям отечественные ученые стали шире привлекаться к работе над проектами, осуществляемыми ВОЗ. В 1961 г. Н. И. Гращенков вернулся в Москву, где продолжил исследовательскую деятельность в лаборатории АН СССР по изучению нервных и гуморальных регуляций, был избран заместителем академика-секретаря отделения физиологии АН СССР. В этот период он большое внимание уделял развитию исследований по рефлексорной физиотерапии.

Труд Н. И. Гращенкова высоко оценен государством. Он награжден орденами Ленина (1945), Красного Знамени (1943), Трудового Красного Знамени (1945, 1949) и многими медалями. Был избран членом-корреспондентом АН СССР, академиком АМН СССР и АН БССР.

7 октября 1965 г. на шестьдесят пятом году жизни Н. И. Гращенков скоропостижно умер. Похоронен в Москве на Новодевичьем кладбище.

Научная деятельность. Н. И. Гращенков опубликовал более 300 научных трудов, в том числе ряд учебников, руководств и монографий по клинической нейрофизиологии, нейрохирургии, неврологии и физиотерапии. Как отмечал М. Планк, «каждый выдающийся исследователь вносит свое имя в историю науки не только собственными открытиями, но и теми открытиями, к которым он побуждает других». Под его руководством защищено более 40 диссертаций, в том числе 14 докторских. Среди его учеников наиболее видными представителями были Г. Н. Кассиль, Л. Б. Перельман, А. Д. Соловьев, Б. М. Гехт, А. М. Вейн и многие другие.

Большая часть его научных трудов посвящена физиологии и патологии нервной системы. Материалы исследований по физиологии органов чувств, в частности по кожной рецепции и взаимодействию анализаторов, обобщены им в концепции функциональной асинапсии и подробно изложены в монографии «Межнейронные аппараты связи — синапсы и их роль в физиологии и патологии» (1948). Он предложил классификацию диэнцефальных синдромов и методы их лечения, включая физические. Совместно с сотрудниками детально изучал функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой си-

стемы. Были разработаны многочисленные функциональные пробы, получившие распространение в клинической медицине. За работу «Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии» (1964) АН СССР присудила ему золотую медаль им. И. М. Сеченова. Несколько работ И. Н. Гращенков посвятил вопросам этиологии, эпидемиологии, клиники и лечения комариного (японский) и клещевого энцефалитов. В них он обобщил материалы ряда экспедиций в районы, эндемичные по этим заболеваниям. Интересные данные были получены и во время экспедиционных исследований в районе Беловежской пуши. Его работа «Комариный (японский) энцефалит» (1947) была первой в СССР монографией, подробно освещающей данное заболевание. Этой проблеме посвящена и его монография «Очерки вирусных поражений нервной системы» (1951).

Н. И. Гращенков изучал особенности диагностики огнестрельных ранений периферических нервов, головного и спинного мозга, методы их лечения сульфаниламидными препаратами, антибиотиками и физическими методами. Он описал анаэробную инфекцию головного мозга как новую клиническую форму раневой инфекции. Под его руководством разрабатывались вопросы патогенеза и комплексного лечения ряда нервно-мышечных заболеваний (миастения, миотония, миоплегия и миопатия). Совместно с Л. С. Штерн выполнил оригинальные исследования по проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Характерной чертой научной деятельности Н. И. Гращенкова является постоянное стремление поставить на службу клинике новейшие достижения физиологии, физики и химии. Это нашло отражение в ряде работ по использованию в неврологической клинике метода изотопной индикации, изучению роли микроэлементов в патологии, флюоресцентного анализа и новейших методов исследования метаболизма физиологически активных веществ.

Николай Иванович был одним из авторов учебника нервных болезней, выдержавшего несколько изданий, редактором многотомного руководства по неврологии и учебных пособий по неврологии и нейрохирургии.

Как ученый Н. И. Гращенков обогатил своими трудами прежде всего такие области науки, как нейрофизиология и неврология. Вместе с тем его имя вошло в анналы истории физиотерапии.

Н. И. Гращенков большое внимание уделял разработке и использованию физических методов в комплексном лечении нервных и нейрохирургических болезней. Вместе с сотрудниками он изучал эффективность ряда физиотерапевтических методов при лечении дизэнцефального синдрома, травм и ранений периферических нервов и спинного мозга, эпилепсии и др. Под его руководством разработан способ исправления аномалий рефракций, основанный на использовании гальванического тока (1959).

Большой заслугой Н. И. Гращенкова и его сотрудников является развитие носовой рефлекторной терапии, в том числе и внутриназального электрофореза лекарственных веществ. Предложенный Бонье метод носовой рефлексотерапии получил развитие в СССР благодаря Н. И. Гращенкову и его последователям. О такой форме рефлекторной физиотерапии, как внутриназальный лекарственный электрофорез, он впервые сообщил в 1947 г. на Всесоюзном съезде физиологов, биохимиков и фармакологов. Исследования школы Н. И. Гращенкова позволяют говорить о некоторой специфичности рефлекторных ответов при носовой рефлексотерапии по сравнению с воздействием на другие рефлексогенные зоны и оправдывают самостоятельное терапевтическое значение слизистой оболочки носа. Эти воззрения способствовали активному использованию назорефлекторной терапии в лечении различных заболеваний. Н. И. Гращенков и его сотрудники продемонстрировали следующие преимущества этого метода: а) простота и доступность; б) отсутствие каких-либо неприятных субъективных ощущений; в) отсутствие противопоказаний; г) возможность применения в условиях сельской больницы и поликлиник; д) быстрое наступление терапевтического эффекта. Используя различные лекарственные вещества (тиамин, эфедрин, новокаин, атропин и др.), они доказали эффективность метода при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, головных болях различного происхождения, невралгии тройничного нерва, бронхиальной астме, стенокардии, токсикозах беременности и др. Метод сохраняет свое значение для клинической практики и сегодня.

Под руководством Н. И. Гращенкова впервые в СССР проведены исследования по изучению физиологических механизмов иглотерапии и других вариантов рефлексотерапии. В руково-

димой им лаборатории был накоплен огромный опыт использования иглокалывания и пунктурной физиотерапии у больных с пояснично-крестцовым радикулитом, невралгией тройничного нерва, артериальной гипертензией, бронхиальной астмой, неврастенией, астеническим синдромом и некоторыми другими заболеваниями. Доказана важная роль биологически активных веществ и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых отношений в механизмах терапевтического действия иглотерапии. Его вместе с профессорами В. Г. Вограликом, Н. И. Русецким и Э. С. Тыкочинской по праву считают основоположниками отечественной иглорефлексотерапии.

Одним из важных направлений в работе Н. И. Гращенкова и его учеников было исследование проблемы физиологии и патологии сна. В выполненных исследованиях доказана существенная роль подкорковых образований, в частности межучного мозга, в развитии сна, участие в этом процессе вегетативной нервной системы, детализирована клиника, уточнен патогенез и разработаны методы лечения разных форм патологической сонливости с использованием физиотерапевтических факторов. Результаты этих и других нейрофизиологических исследований Н. И. Гращенкова нашли отражение в клинико-физиологических работах по электросонтерапии, а также в разработке ряда современных методов транскраниальной физиотерапии.

Таким образом, соединив в себе невролога, клинического физиолога и нейрохирурга, академик Н. И. Гращенков внес существенный вклад не только во многие области учения о мозге, но и в физиотерапию. Знакомство с Н. И. Гращенковым — крупным ученым и организатором науки, известным общественным деятелем —

убедительно подчеркивает, как важны для развития физической терапии исследования в смежных областях, на стыке наук. И еще. Биография Н. И. Гращенкова, надеюсь, демонстрирует молодым людям, что активная жизненная позиция раскрывает перед ученым широкие горизонты в научной деятельности. Н. И. Гращенков остается в памяти поколений не только как неповторимая личность, но и как автор многочисленных трудов по различным проблемам медицины.

Использованная литература

1. Академик Н. И. Гращенков: документы и материалы / Сост. Н. В. Токарев.— Минск, 2014.
2. Вейн А. М., Власов Н. А. Николай Иванович Гращенков (1901—1965).— М., 1985.
3. Герзмава О. Х. Н. И. Гращенков.— Тбилиси, 1984.
4. Гращенков Николай Иванович: к 60-летию со дня рождения и 35-летию врачебной, научной и педагогической деятельности // Журн. невропатологии и психиатрии.— 1961.— Т. 47, вып. 3.— С. 478—479.
5. Гращенков Николай Иванович: крупный советский невропатолог и нейрофизиолог // Большая мед. энциклопедия: в 36 т. / Гл. ред. А. Н. Бакулев.— М., 1958.— Т. 8.— С. 200—201.

Поступила 10.02.15.

GREAT NAMES IN HISTORY OF PHYSIOTHERAPY. REPORT 19. N. I. GRASHCHENKOV AND PHYSICAL METHODS OF TREATMENT

V. S. Ulashchyk

The article is dedicated to a well-known public figure, a leading scientist and a science administrator academician N. I. Grashchenkov. In addition to the biographic data, his contribution to neurology and neurosurgery advancement is presented, his fundamental works in physiotherapy and reflex therapy are evaluated.

Key words: N. I. Grashchenkov, neurology, physical methods of treatment, reflex therapy.

Адрес для корреспонденции:

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

Мудрые мысли знаменитых врачей



Его школа — вся русская хирургия.

В. А. Оппель
Пирогов был значительно выше того времени, в которое ему приходилось действовать. опередив свой век в науке, он опередил его в общественной деятельности.

С. П. Боткин

НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ ПИРОГОВ (1810—1881)

- ♦ Без вдохновения нет воли, без воли нет борьбы, а без борьбы — ничтожество и произвол.
- ♦ Без здравого смысла все правила нравственности ненадежны.
- ♦ Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с государственною, принесет, несомненно, пользу человечеству.
- ♦ Быть, а не казаться — девиз, который должен носить в своем сердце каждый гражданин, любящий свою родину. Служить правде как в научном, так и в нравственном смысле этого слова.
- ♦ Быть внимательным к мыслям больного человека — искусство нелегкое, ему нельзя научиться, если не упражняться с ранних лет.
- ♦ Быть счастливым счастьем других — вот настоящее счастье и земной идеал жизни всякого, кто посвящает себя медицинской науке.
- ♦ В воспитании нет ничего ничтожного.
- ♦ В науках прикладных служить истине не так легко. Тут доступ к правде затруднен не одними только научными препятствиями, то есть такими, которые могут быть и удалены с помощью науки. Нет, в прикладной науке, сверх этих препятствий человеческие страсти, предрассудки и слабости с разных сторон влияют на доступ к истине и делают ее нередко вовсе недоступною.
- ♦ Вести себя у постели больного следует так, чтобы не подрывать надежды, а вселять веру в скорое выздоровление.
- ♦ Война — это травматическая эпидемия.
- ♦ Воспитание после религии есть самая высокая сторона нашей общественной жизни.
- ♦ Воспитание человека — вот задача школы. Истинное просвещение — это могучий источник мужества и сил для борьбы за правду.
- ♦ Врачу необходимо общечеловеческое образование.
- ♦ Все высокое и прекрасное в нашей жизни, науке и искусстве создано умом с помощью фантазии, и многое — фантазией при помощи ума. Можно смело утверждать, что ни Коперник, ни Ньютон без помощи фантазии не приобрели бы того знания в науке, которым они пользуются.
- ♦ Все знают, что надо уважать старость, но не знают, что надо уважать молодость.
- ♦ Все мыслители, я думаю, пришли к тому заключению, что воспитание нужно начать с колыбели.
- ♦ Война — это травматическая эпидемия.
- ♦ Всякая школа славна не числом, а славою своих учеников.
- ♦ Где господствует дух науки, там творится великое и малыми средствами.
- ♦ Главное — не терять уверенность в значении дела, которому посвящена жизнь, в пользе, доставленной вами страждущим людям... Мы должны только знать и помнить, что взгляды и мнения судей не могут быть у всех одни и те же...
- ♦ Дело без внутреннего убеждения, выработанного наукой самосознания, все равно, что дерево без корня. Оно годится на дрова, но расти не будет.
- ♦ Для учителя такой прикладной науки как медицина необходима, кроме научных сведений и опытности, еще добросовестность, приобретаемая только трудным искусством самосознания, самообладания и знания человеческой природы.
- ♦ Должно помнить, что дар слова есть единственное и неоцененное средство проникать внутрь явления.
- ♦ Жить на белом свете — значит постоянно бороться и постоянно побеждать.
- ♦ Истинный предмет учения состоит в приготовлении человека быть человеком.
- ♦ Книга — это общество. Хорошая книга, как хорошее общество, просвещает и облагораживает чувства и нравы. Скажи мне, какие книги ты читаешь, и я скажу, кто ты.
- ♦ Кто хочет телесным наказанием пристыдить виновного, не значит ли — хочет стыдом действовать на человека, потерявшего стыд?
- ♦ Мое искреннее желание, чтобы мои ученики отнеслись ко мне с критикой, моя цель будет достигнута, когда они убедятся в том, что я действую последовательно; действую ли правильно — это другое дело; это смогут показать лишь время и опыт.
- ♦ Молодежь — барометр общества.
- ♦ Мы не должны дозволить никому переделывать историческую истину...

♦ *Надо быть выше бедствий. Трудно этого достигнуть. Если сам не задушишь твердой волей бедствия жизни, то они задушат тебя.*

♦ *Наука заставила меня любить истину, наука послужила к развитию во мне святой идеи о долге и обязанности до такой степени, что я самое чувство подчинил этой идее и готов умереть хладнокровно, когда этого будет требовать долг, возлагаемый на меня наукой.*

♦ *Науки не просто граничат одна с другой, а внедряются и проникают друг в друга.*

♦ *Начиная — нужно верить.*

♦ *Не медицина, а администрация играет главную роль в деле помощи раненым и больным на театре войны.*

♦ *Ничто великое в мире не обходилось без содействия фантазии.*

♦ *Односторонний специалист есть либо грубый эмпирик, либо ученый-шарлатан.*

♦ *Отделить учебное от научного в университете нельзя. Но научное и без учебного все-таки светит и греет, а учебное без научного — как бы ни была приманчива его внешность — только блесит.*

♦ *... отрицательные примеры зачастую имеют большую ценность, чем положительные...*

♦ *Покажите образованному в самом ограниченном масштабе на какой-нибудь частичке науки только на самом деле метод и механизм, каким современная наука доходит до ее результатов, — и остальное он добудет все сам, если он действительно ищет знания.*

♦ *Правда, хотя бы и жестоко выраженная, не должна быть страшна никому.*

♦ *При научных занятиях метод и направление — вот главное. А этому из одних лекций не научишься, из книг также. Не отыскав верного метода, не найдя направления, растеряешь множество времени и сам растеряешься.*

♦ *Пусть учится тот, кто хочет учиться, это его дело. Но кто хочет у меня учиться, тот должен чему-нибудь научиться — это мое дело.*

♦ *Религия везде, для всех народов, была только уздой.*

♦ *Розга исправляет только слабодушного, которого исправили бы и другие средства, менее опасные.*

♦ *Самый высокий талант легко опозорится, если слишком самоуверенный захочет с первого раза измерить свои силы в таком деле, которое требует огромных предварительных сведений, зрелости ума в суждении и опыта в жизни.*

♦ *Только тот постигал истину, кто внимательно изучал природу, людей и самого себя.*

♦ *Учитесь, читайте, размышляйте и извлекайте из всего самое полезное.*

♦ *Учиться и жить есть одно и то же.*

♦ *Фунт предупреждения стоит пуда лечения.*

♦ *Чем менее развоился внутренний быт ваш, тем неразрывнее связаны у вас мысль, слово и дело.*

♦ *Чтобы судить о ребенке справедливо и верно, нам нужно не переносить его из его сферы в нашу, а самим переселиться в его духовный мир.*

♦ *Я не верю в действие медицины самой по себе на уменьшение смертности масс и особенно в повальных болезнях. Будущее общественной медицины в руках государственной и научной администрации, а не врачебной техники. Только идя рука об руку с рациональными государственными распоряжениями во всех отраслях народного хозяйства и просвещения, медицина может содействовать уменьшению распространения и предотвращению болезненностей, и тогда этим косвенным путем, а не лечением может содействовать, наконец, и уменьшению смертности масс.*

♦ *Я положил за правило ничего не скрывать от учеников, и если не сейчас же, то потом и немедленно открывать перед ними сделанную ошибку.*

Подготовил В. С. Улащик

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 6 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 27.05.2015.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

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

Тираж 1823 экз. Зак. 3211

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.