



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№7/2015

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



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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

#### Редакционная коллегия:

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

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

**Главный редактор**  
Ю. К. АБАЕВ

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



#### Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.  
ГАЕВСКИЙ И. В.  
ГЕРАСИМЕНКО М. А.  
ДЕМИДЧИК Ю. Е.  
ДЕРКАЧ Ю. Н.  
КРАПИВИНА С. В.  
КРАСНЫЙ С. А.  
ЛОСИЦКИЙ И. Г.  
ЛЫЗИКОВ А. Н.  
ПИНЕВИЧ Д. Л.

СИКОРСКИЙ А. В.  
СИРЕНКО В. И.  
СНЕЖИЦКИЙ В. А.  
СТРИЖАК А. А.  
ЧАСНОЙТЬ Р. А.  
ШИЛО В. Д.  
ШРУБОВ В. И.  
ЩАСТНЫЙ А. Т.  
ЮРКЕВИЧ И. В.

**Дорогие коллеги!**

Методы диагностики и лечения болезней постоянно совершенствуются, но заболеваемость не уменьшается. Скорее наоборот, чем совершеннее медицина, тем больше недугов. В наше время чтобы стать пациентом не обязательно заболеть, достаточно быть женщиной или достичь определенного возраста. В результате 70% населения индустриально развитых стран принимают лекарства. Это не только итог сознательной работы медиков, но и результат активной деятельности фарминдустрии. Именно этим объясняется широкое распространение гормонозаместительной терапии в постменопаузе, оказавшейся на поверку вредной, или возведение остеопороза в ранг важнейшей болезни.

Необходимость продвижения новых медикаментов толкает транснациональные фармацевтические компании на открытие несуществующих болезней (часто это естественные возрастные изменения). Авторитетный *British Medical Journal* насчитал их более 200. Среди них: морщины, облысение, целлюлит, образование серы в ушах, синдром хронической усталости, зашлакованность организма, остеохондроз и даже аллергия на XXI век. Последнее ухищрение — женское оргазмическое расстройство (П. А. Воробьев, 2011).

Мировая фарминдустрия активно поддерживает информацию о распространении болезней, якобы грозящих уничтожением человечества: губчатой энцефалопатии (коровье бешенство), атипичной пневмонии (SARS), птичьего и свиного гриппа. Сценарий раскручивания «новой» инфекции типичен. Вначале запугивание пандемией с огромным количеством смертей, затем требование немедленного финансирования масштабных противоэпидемических мероприятий, изготовления дорогостоящих вакцин, лекарственных препаратов, средств диагностики и защиты. Характерен пример с птичьим гриппом, инфекцией, вызываемой мутлирующим вирусом гриппа, родиной которого «назначили» Китай. На экранах телевизоров ежедневно появлялись ролики: люди в защитных костюмах и респираторах ловят активно сопротивляющихся кур, гусей и уток, что-то поливают дезинфицирующим раствором, подбирают от чего-то сдохшую ворону. Каждое сообщение о заболевании — как вести с фронта. О том, что вскоре диагнозы снимались и больные выздоравливали, говорилось вскользь. Главное — заявить о новом случае инфицирования, именно эта информация сохранялась в сознании людей. В итоге уничтожены миллионы домашних птиц в Китае, Таиланде, Турции, России, Украине. Экономике нанесен значительный урон. Вместе с тем подобных сюжетов не было в США, Германии, Швеции, Швейцарии, хотя через эти страны проходит путь миграции птиц с севера Африки в Европу. И вот результат: американские куриные окорочка заполнили рынки «обескуренных» стран и все заинтересованные получили свою «долю пирога». Пока информационные агентства сообщали о распространении птичьего гриппа, от обычного гриппа ежегодно умирало полмиллиона человек, а от птичьего в течение 10 лет зафиксировано 250 летальных исходов.

Повышение АД и остеопения повсеместно представлены в популяции, но лишь достигнув определенной величины, являются симптомами заболевания. Трудно провести условную линию, превращающую непрерывную функцию в дихотомию «нормальный—ненормальный». В интересах производителей лекарств эту линию провести так, чтобы в категорию «ненормальный уровень показателя» попало как можно больше населения. Есть серьезное подозрение, что главный мотив к снижению диагностического порога гипертонической болезни — заинтересованность фарминдустрии.

Яркий пример «создания» болезни и борьбы с ней — ожирение. В США страховка рисковая — чем выше риск заболеть, тем больше за нее платят. Что нужно, чтобы максимальное количество здоровых людей имело высокий риск заболеть ожирением? Включить вес в показатель риска. В 1995 г. Национальный институт здравоохранения США (NIH) предложил новый более низкий критерий ожирения. В результате число больных ожирением увеличилось с 70,6 млн до 101 млн, а у многих тысяч людей «повысился» риск его развития (В. В. Власов, 2006).

Изобретение мифических болезней — хорошо налаженный бизнес. В медицине регулярно «открываются» заболевания, которых либо не существует, либо заболеванием объявляется то, что прежде им не считалось. При этом ангажированные СМИ, запугивая население выдуманными болезнями, дают один рецепт: заплати за лечение и спасешься. В результате огромные средства уходят на «борьбу» с мнимыми недугами. Как тут не вспомнить слова великого реформатора П. А. Столыпина: «Дорого обходится вера в чужие пророчества, чертовщину и мистику».

С уважением

Ю. К. Абеев

## Клиническая медицина

**Олизарович М. В.** Изменение размеров грыж межпозвоночных дисков у пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза ..... 4

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Окулич В. К., Кабанова А. А., Сенькович С. А., Плотников Ф. В.** Резистентность к антибиотикам госпитальных изолятов золотистого стафилококка, образующих биопленку ..... 11

## Лекции и обзоры

**Сорока Н. Ф., Григорчук И. П.** Иммуноглобулин G4-связанное заболевание ..... 17

## Дискуссии

**Хурса Р. В.** Квази-гипертензия при суточном мониторинге артериального давления ..... 27

**Пальцев А. И.** Вопросы здоровья и болезни, диагностики и лечения с историко-философских позиций ..... 35

## Обмен опытом

**Карман А. В., Красный С. А., Леусик Е. А.** Использование шкалы PI-RADS для определения показаний к повторной биопсии простаты ..... 42

**Капацевич С. В., Кисурин Е. В., Барабанова Э. В., Науменко Д. В.** Методы визуализации диссекции брахиоцефальных артерий ..... 48

## Случаи из практики

**Сорока Н. Ф., Григорчук И. П.** Клиническое наблюдение иммуноглобулин G4-связанного заболевания ..... 54

## Срочные публикации

**Захаревич В. И.** Фармакокинетика и фармакодинамика колистина у пациентов, получающих непрерывную почечную заместительную терапию ..... 59

**Жуковец А. Г., Тризна Н. М., Белоцерковский И. В.** Перспективы развития дерматоскопической диагностики злокачественных опухолей кожи ..... 63

## История медицины

**Кульпанович О. А., Щавелева М. В.** Развитие амбулаторно-поликлинической службы в Беларуси ..... 66

**Корсун Е. В., Малышко М. А.** Фитотерапия партизан в годы Великой Отечественной войны ..... 75

## Юбилей

**Христофор Христофорович Лавинский** (к 75-летию со дня рождения) ..... 79

## Clinical Medicine

**Olizarovich M. V.** Size dynamics of herniated discs of lumbar spine in patients with neurological symptoms

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Okulich V. K., Kabanova A. A., Senkovich S. A., Plotnikov F. V.** Antibiotics resistance of *Staphylococcus aureus* hospital isolates forming biofilm

## Lectures and Reviews

**Soroka N. F., Grigortchouk I. P.** Immunoglobulin G4 related disease

## Discussions

**Khursa R. V.** Quasi-hypertension according 24-hour arterial blood pressure monitoring data

**Paltsev A. I.** Aspects of health and disease, diagnosis and treatment from historical and philosophic points

## Sharing Experience

**Karman A. V., Krasny S. A., Leusik E. A.** Use of PI-PADS scale for identifying indications for prostate re-biopsy

**Kapatsevich S. V., Kisurin E. V., Barabanova E. V., Naumenko D. V.** Methods of visualization of dissection of brachiocephalic arteries

## Case Reports

**Soroka N. F., Grigortchouk I. P.** Case of Immunoglobulin G4 related disease

## Urgent Publications

**Zakharevich V. I.** Colistin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients on permanent renal substitutive therapy

**Zhukovets A. G., Trizna N. M., Belotserkovsky I. V.** Future of skin cancer dermatoscopic diagnosis

## History of Medicine

**Kulpanovich O. A., Shchavaleva M. V.** Development of ambulatory-polyclinic service in Belarus

**Korsun E. V., Malyshko M. A.** Partisan phytotherapy during Great Patriotic War

## Anniversaries

**Khristofor Kh. Lavinsky** (to the 75th anniversary)



М. В. ОЛИЗАРОВИЧ

## ИЗМЕНЕНИЕ РАЗМЕРОВ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА

Гомельский государственный  
медицинский университет,  
Гомельская областная клиническая больница

**Цель исследования.** Оценить изменение размеров грыж поясничных межпозвонковых дисков (МПД).

**Материал и методы.** Проведен анализ карт стационарного пациента, амбулаторных карт, протоколов КТ и МРТ 86 пациентов с различными видами неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза (НППО). Оценены изменения размеров выпячивания поясничных МПД за период 6 мес — 11 лет (в среднем  $2,9 \pm 0,5$  года).

**Результаты.** Установлено, что наиболее часто у женщин грыжа МПД формировалась на уровне  $L_{V}-S_{I}$  — 14 (32,6%) случаев и  $L_{IV}-L_{V}$  — 11 (25,6%) случаев. У мужчин превалировала локализация грыжи на двух позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) — 14 (32,6%) случаев и на уровне  $L_{V}-S_{I}$  — 11 (25,6%) случаев.

При многоуровневых грыжах поясничных МПД изменение размера выпячивания отмечалось у мужчин на верхнем уровне в 15 (78,9%) случаях, на нижнем — в 18 (94,7%). У лиц женского пола изменение размера выпячивания МПД установлено на верхнем уровне в 9 (64,3%) случаях, на нижнем — в 11 (78,6%).

Резкое (более 7 мм) увеличение размера протрузии МПД выявлено у 3 (15,8%) мужчин на верхнем уровне, у 1 (5,3%) — на нижнем. У женщин — только на нижнем уровне — 2 (14,3%) случая.

**Заключение.** Установлены различия в динамике размеров грыж МПД в зависимости от уровня. Изменения размера выпячивания МПД на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  отмечались у 22,1% пациентов, на  $L_{IV}-L_{V}$  — у 53,5%,  $L_{V}-S_{I}$  и  $L_{VI}-S_{I}$  — у 67,4% пациентов.

**Ключевые слова:** грыжа межпозвонковых дисков, многоуровневое выпячивание поясничных МПД, секвестрация.

Болевой синдром в поясничной области (дорсопатия) занимает 3-е место по частоте обращений за медицинской помощью после простудных заболеваний и малых травм и является наиболее частой причиной ограничения физической активности у пациентов моложе 45 лет [1]. Пик жалоб на боли в поясничной области приходится на зрелый, трудоспособный возраст — от 30 до 45 лет [2]. Однако этот симптом не имеет возраст-

ных границ и ему подвержены как дети, так и лица пожилого и старческого возраста.

Наиболее частой причиной болей в поясничном отделе позвоночника является остеохондроз, который может сопровождаться выпячиванием межпозвонковых дисков (МПД) в позвоночный канал [2, 3].

Остеохондроз позвоночника — хронический дистрофический процесс, проявляющийся снижением гидрофильности и изменением структуры МПД, грыжевидным выпячиванием в позвоночный канал, реактивными изменениями в прилежащей костной ткани, сопровождающийся артрозом дугоотростчатых суставов [4].

Неврологические проявления остеохондроза позвоночника составляют до 80% от всех заболеваний периферической нервной системы [2, 5].

Диагностика поясничного остеохондроза основывается на исследовании клинической картины у пациента и данных дополнительных методов обследования, из которых наиболее информативными являются КТ и МРТ [6, 7].

Некоторые авторы пришли к выводу, что патологические изменения позвоночника, диагностированные параклиническими методами, во многих случаях остаются клинически незначимыми [3, 5]. И, напротив, при незначительных морфологических изменениях позвоночных и невралгических структур, выявленных при рентгенографии, КТ, МРТ, может наблюдаться ярко выраженный болевой синдром и другие неврологические проявления поясничного остеохондроза (НППО) [2, 8].

Сопоставление динамики размеров грыж поясничных МПД по данным КТ и МРТ с клиническими проявлениями и их соотношение с учетом правил топической диагностики будет способствовать постановке правильного диагноза.

Цель настоящего исследования — оценить изменение размеров грыж поясничных МПД у пациентов с НППО.

### Материал и методы

Проведен анализ карт стационарного пациента, амбулаторных карт, протоколов КТ и МРТ 86 пациентов с различными видами НППО, лечившихся и обследованных в Гомельской областной консультативной поликлинике и нейрохирургическом отделении Гомельской областной клинической больницы в 2007—2014 гг.

Применяли стандартную схему, включающую оценку ортопедического и неврологического статуса. Пациенты обследованы на КТ или МРТ в динамике, при этом временной промежуток составил 6 мес — 11 лет (в среднем  $2,9 \pm 0,5$  года).

Диагноз устанавливали согласно классификации, разработанной в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии [9], с учетом статистической классификации МКБ-10.

Для обработки полученных результатов, проверки статистических гипотез и расчета вероятностей ошибочного отклонения нулевой гипотезы  $P$  использовали специализированное программное обеспечение STATISTICA версии 11.0 с инструментом «Difference tests». Для данного исследования принят уровень статистической значимости  $P=0,05$ . Учитывали также абсолютные числа и относительные величины в процентах.

### Результаты и обсуждение

Данные по половозрастному составу, анамнезу и клинической картине представлены по времени выполнения первого обследования.

Обследованную группу составили 43 (50,0%) мужчины и столько же женщин в возрасте от 29 до 64 лет, средний возраст —  $46,4 \pm 7,2$  года. Преобладали лица трудоспособного возраста — 80 (93,0%) человек, преимущественно городские жители — 70 (81,4%) человек.

Данные о характере труда получены у 61 (70,9%) пациента. Среди них тяжелым физическим трудом занимались 3 (4,9%) человека, легким и умеренным физическим — 33 (54,1%),

интеллектуальную или сидячую работу выполняли 17 (28,8%) пациентов, 4 (6,6%) официально не работали, на пенсии были 3 (4,9%).

**Неврологические расстройства, выявленные при первом обращении.** Результаты клинического обследования представлены в табл. 1. Согласно полученным данным, у женщин превалировала радикулопатия  $L_V$  — 18 (41,9%) случаев, у мужчин чаще выявлялась радикулопатия  $L_{IV}$  — 13 (30,2%) случаев и радикулопатия  $L_V$  — 11 (25,6%) случаев. При анализе количества радикулоишемий установлено, что у мужчин чаще встречалась радикулоишемия  $L_V$ ,  $S_1$  — 4 (9,3%) случая, у женщин превалирование одного из вариантов данной патологии не установлено.

Выявленные патогенетические варианты НППО представлены в табл. 2.

Данные свидетельствуют о том, что преобладающим был компрессионный вариант развития НППО — 62,8% случаев. Реже всего выявлялся компрессионно-ишемический тип — 9,3%.

**Тип выпавшей грыжи МПД при первичном обследовании.** МРТ и КТ использовали для окончательной диагностики заболевания и планирования дальнейшего лечения. МРТ выполнена 33 (38,4%) пациентам, КТ поясничного отдела позвоночника — 53 (61,6%).

При оценке изображения вариантом нормы считали выпячивание МПД до 3 мм, при большем размере выпячивание с учетом клинической картины диагностировали как грыжу МПД. У 5 пациентов на 1-м обследовании и у 4 — на 2-м грыжи МПД не выявлялись, но отмечалась

Таблица 1

### Неврологические проявления у обследованных пациентов

Синдром	Мужчины (n=43)		Женщины (n=43)		Всего...	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Люмбоишиалгия	2	4,6	1	2,3	3	3,4
Люмбоишиалгия двусторонняя	1	2,3	0	0	1	1,2
Радикулопатия $L_{II}$	1	2,3	0	0	1	1,2
Радикулопатия $L_{III}$	1	2,3	3	6,9	4	4,6
Радикулопатия $L_{IV}$	13	30,2	6	13,0	19	22,1
Радикулопатия $L_V$	11	25,6	18	41,9	29	33,7
Радикулопатия $S_1$	3	6,9	6	13,0	9	10,6
Радикулопатия $S_1$ двусторонняя	0	0	1	2,3	1	1,2
Бирадикулопатия $L_{III}$ и $L_{IV}$	0	0	1	2,3	1	1,2
Бирадикулопатия $L_{IV}$ и $L_V$	4	9,3	3	6,9	7	8,1
Бирадикулопатия $L_{IV}$ и $S_1$	0	0	1	2,3	1	1,2
Бирадикулопатия $L_V$ и $S_1$	0	0	1	2,3	1	1,2
Бирадикулопатия $L_{IV}$ справа и $L_V$ слева	1	2,3	0	0	1	1,2
Радикулоишемия $L_{III}$ , $L_{IV}$	0	0	1	2,3	1	1,2
Радикулоишемия $L_{IV}$ , $L_V$	1	2,3	1	2,3	2	2,3
Радикулоишемия $L_V$ , $S_1$	4	9,3	0	0	4	4,6
Радикуломиелоишемия	1	2,3	0	0	1	1,2

Таблица 2

**Патогенетические варианты НППО у обследованных пациентов**

Вариант	Количество пациентов	
	абс.	%
Компрессионный	54	62,8
Компрессионно-ишемический	8	9,3
Дисфиксационный	15	17,4
Асептико-воспалительный	9	10,5

клиническая картина НППО с рефлекторно-тоническими проявлениями. Эти пациенты также включены в исследование для оценки динамики формирования грыж МПД.

Установлены случаи множественных грыж поясничных МПД: локализация на 2 позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) у 23 (26,7%) человек, на 3 — у 9 (10,5%), на 4 — у 1 (1,2%).

Варианты выпадения грыж МПД на пояснично-крестцовом уровне представлены на рис. 1.

Как следует из рис. 1, наиболее часто при первом томографическом обследовании выявлялся срединный и срединно-боковой вправо варианты выпадения грыжи МПД — соответственно 32,6% и 31,4%. При повторном обследовании данное превалирование сохранилось — срединная грыжа диагностирована у 31,4% пациентов, срединно-боковая вправо — у 29,1%.

Наиболее редкой формой была фораминальная грыжа МПД с латерализацией вправо, которая при первом обследовании выявлена у 1 (1,2%) пациента, при повторном данный вариант грыжи не встречался.

**Уровень компрессии поясничного корешка при первом обследовании.** Локализацию сдавления спинномозговых нервов определяли по данным КТ и МРТ с учетом неврологической симптоматики, выявленной у пациента при полной оценке неврологического статуса.

Уровень ПДС со сформированными грыжами представлен в табл. 3.

Установлено, что наиболее часто у женщин грыжа МПД формировалась на уровне  $L_V-S_1$  — 14 (32,6%) случаев и  $L_{IV}-L_V$  — 11 (25,6%) случаев. У мужчин превалировали грыжи на двух ПДС — 14 (32,6%) случаев и на уровне  $L_V-S_1$  — 11 (25,6%) случаев.

Наиболее редкой была локализация грыжи на уровне  $L_{II}-L_{III}$ ,  $L_{III}-L_{IV}$  и четырехуровневая — по 1 (1,2%) случаю.

**Соотношение размеров грыж МПД и позвоночного канала.** Проведенный анализ соотношений величины грыжи и сагиттального размера позвоночного канала на уровне выпячивания (табл. 4) показал, что наибольшим был средний размер при парамедианных грыжах ( $6,8 \pm 2,2$  мм) с коэффициентом соотношения размеров выпячивания и канала 0,39.

**Динамика грыжевого выпячивания на уровне  $L_{III}-L_{IV}$ .** При анализе динамики переднезаднего размера выпячивания МПД в позвоночный канал проведена математическая оценка уровня диско-радикулярного конфликта. Данные КТ и МРТ свидетельствуют о величине грыжевого выпячивания и сагиттальном размере позвоночного канала на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  (табл. 5). Представлены размеры грыжевого

Таблица 3

**Уровни первично диагностированного выпячивания МПД**

Локализация грыжи МПД	Мужчины (n=43)		Женщины (n=43)	
	абс.	%	абс.	%
$L_{II}-L_{III}$	1	2,3	0	0
$L_{III}-L_{IV}$	0	0	1	2,3
$L_{IV}-L_V$	7	16,3	11	25,6
$L_V-S_1$	11	25,6	14	32,6
$L_V-L_{VI}$	0	0	2	4,7
Две грыжи	14	32,6	9	20,9
Три грыжи	4	9,3	5	11,6
Четыре грыжи	1	2,3	0	0
Без грыжи	5	11,6	1	2,3
Всего...	43	50,0	43	50,0

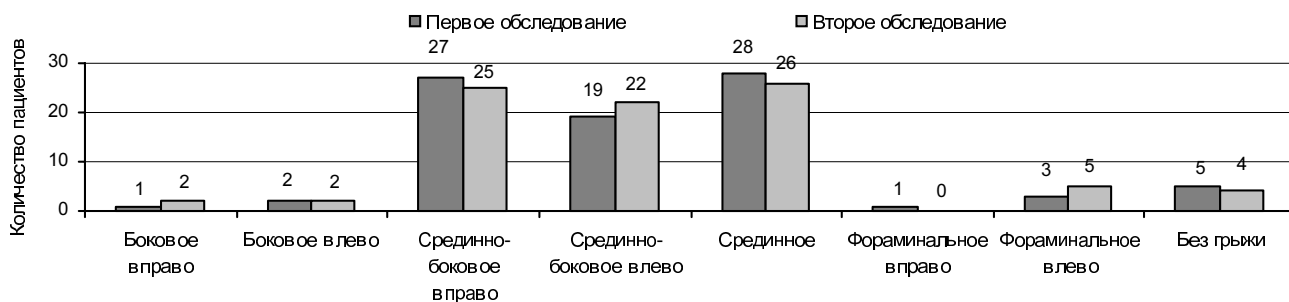


Рис. 1. Варианты грыж МПД у обследованных

выпячивания на уровне  $L_{III}-L_{IV}$ , установленные на 1-м обследовании пациентов.

Данные таблицы свидетельствуют о том, что по результатам 1-го обследования наиболее часто размер грыжи МПД на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  определяли у 8 (18,6%) мужчин в диапазоне 3—6 мм, у 3 (7,0%) женщин — 5—6 мм.

Данные о динамике размера выпячивания МПД на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  представлены в табл. 6. Изменение размера выпячивания на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  произошло у 19 (22,1%) пациентов. При этом значимое увеличение (на 3—4 мм) выявлено у 7,0% мужчин и у 4,7% женщин. Уменьшение размера на данном уровне в период проведения исследования было несущественным (1—2 мм) как у мужчин (7,0%), так и у женщин (9,3%).

Компьютерные томограммы пациента мужского пола, 59 лет, демонстрирующие увеличение за 6 мес фораминальной грыжи МПД на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  справа, приведшее к развитию радикулопатии  $L_{III}$  справа, представлены на рис. 2.

**Изменение размеров грыжевого выпячивания на уровне  $L_{IV}-L_{V}$ .** Размеры выпячивания МПД на уровне  $L_{IV}-L_{V}$  представлены в табл. 7.

Наиболее часто размер грыжи МПД на уровне  $L_{IV}-L_{V}$  как у мужчин, так и у женщин составлял 5—6 мм (соответственно 39,5% и 18,6%), при этом у мужчин чаще, чем у женщин ( $P < 0,05$ ).

Разница в размерах выпячивания на данном уровне за период исследования представлена в табл. 8. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение размера выпячивания МПД на уровне  $L_{IV}-L_{V}$  определялось у 46 (53,5%) пациентов. При этом резкое увеличение размера (более 7 мм) выявлено только у мужчин — 3 (8,0%) человека. У женщин в 5 (11,7%) случаях установлено увеличение грыжи на 3—6 мм. Существенное уменьшение размера (на 5—6 мм) на этом уровне отмечалось только у 2 (4,7%) женщин. У мужчин склонность к существенному лизису грыжи МПД на этом уровне не наблюдалась.

На рис. 3 представлены КТ мужчины 59 лет, демонстрирующие увеличение размера боко-

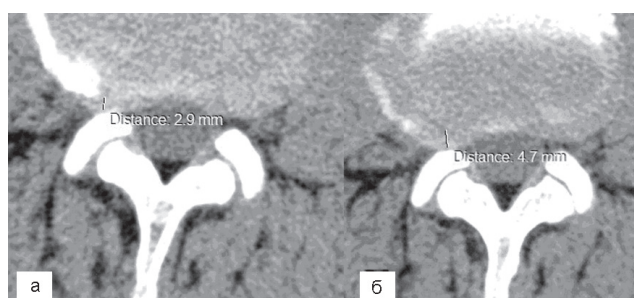


Рис. 2. КТ диска  $L_{III}-L_{IV}$ : а — первое обследование; б — контроль через 6 мес

Таблица 4

#### Размеры грыжи и позвоночного канала

Тип грыжи МПД	Средний размер грыжи, мм	Средний сагиттальный размер канала на уровне грыжи, мм	Соотношение размеров
Фораминальная	3,7±0,8	16,5±3,6	0,22
Парамедианная	6,8±2,2	17,5±2,8	0,39
Срединная	5,7±1,5	15,6±3,4	0,37

Таблица 5

#### Размеры выпячивания МПД на уровне $L_{III}-L_{IV}$ , выявленные при первичном обследовании

Размер грыжи, мм	Мужчины (n=43)		Женщины (n=43)		Всего...	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 3 или нет грыжи	34	79,1	37	86,0	71	82,6
3—4	4	9,3	2	4,7	6	7,0
5—6	4	9,3	3	7,0	7	8,1
7—9	1	2,3	1	2,3	2	2,3

Таблица 6

#### Динамика размеров грыжи на уровне $L_{III}-L_{IV}$

Изменение размера грыжи, мм	Уменьшение		Увеличение	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1—2	3 (7,0%)	4 (9,3%)	4 (9,3%)	2 (4,7%)
3—4	0 (0)	1 (2,3%)	3 (7,0%)	2 (4,7%)

Таблица 7

Размеры первичной грыжи МПД на уровне  $L_{IV}-L_V$ 

Размер грыжи, мм	Мужчины (n=43)		Женщины (n=43)		Всего...	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 3 или нет грыжи	15	34,9	24	55,8	39	45,3
3—4	5	11,6	6	14,0	11	12,8
5—6	17	39,5	8	18,6	25	29,1
7—9	6	14,0	4	9,3	10	11,6
10 и более	0	0	1	2,3	1	1,2

вой грыжи МПД  $L_{IV}-L_V$  на 4 мм за 6 мес, что потребовало хирургического вмешательства.

**Динамика грыжевого выпячивания на уровне  $L_V-S_1$  и  $L_{VI}-S_1$ .** Размеры выпячивания на нижнем пояснично-крестцовом сегменте изучены совместно для МПД  $L_V-S_1$  и  $L_{VI}-S_1$ , так как в исследованной группе встретилось только 6 пациентов с люмбализацией  $S_1$ , которые не подлежали отдельной математической оценке из-за малого числа случаев. Данные представлены в табл. 9.

Согласно данным первой томографии, наиболее часто размер грыжи МПД на уровне  $L_V-S_1$  и  $L_{VI}-S_1$  составлял у мужчин и женщин 5—6 мм — соответственно 30,2% и 20,9%.

Изменение размера выпячивания МПД на уровнях  $L_V-S_1$  и  $L_{VI}-S_1$  за период наблюдения указано в табл. 10.

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение размера выпячивания МПД на данных уровнях произошло у 58 (67,4%) пациентов. При этом у лиц обоего пола выявлено по 1 (2,3%) случаю резкого (более 7 мм) увеличения размера протрузии МПД. Существенное уменьшение размера (на 7—9 мм) на этом уров-

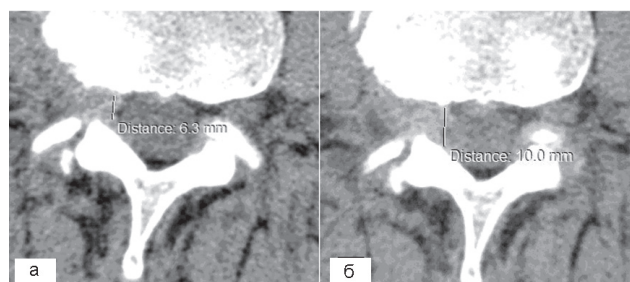


Рис. 3. КТ диска  $L_{IV}-L_V$ : а — первое обследование; б — второе обследование (через 6 мес)

не определялось только у 1 (2,3%) женщины. У 5 (11,7%) мужчин выявлен умеренный лизис выпячивания (на 3—6 мм).

Томограммы пациента мужского пола, 45 лет, у которого за 2 года грыжа МПД  $L_V-S_1$  слева увеличилась на 6 мм, представлены на рис. 4.

Таким образом, число пациентов с изменением размера выпячивания на уровне МПД  $L_{IV}-L_V$  (53,5%) и МПД  $L_V-S_1$  совместно с  $L_{VI}-S_1$  (67,4%) превышало таковое с изменением на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  (22,1%),  $P < 0,05$ .

**Динамика множественных грыж на поясничном уровне.** Для дополнительного анализа выделена подгруппа (33 человека) с множе-

Таблица 8

Изменение размера грыжи МПД на уровне  $L_{IV}-L_V$ 

Изменение размера грыжи, мм	Уменьшение		Увеличение	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1—2	3 (7,0%)	7 (16,3%)	10 (23,3%)	7 (16,3%)
3—4	2 (4,7%)	1 (2,3%)	4 (9,3%)	3 (7,0%)
5—6	0 (0)	2 (4,7%)	2 (4,7%)	2 (4,7%)
7—9	0 (0)	0 (0)	1 (2,3%)	0 (0)
10 и более	0 (0)	0 (0)	2 (4,7%)	0 (0)

Таблица 9

Размеры грыжи МПД на уровне  $L_V-S_1$  и  $L_{VI}-S_1$  при первом обследовании

Размер грыжи, мм	Мужчины (n=43)		Женщины (n=43)		Всего...	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 3 или нет грыжи	14	32,6	18	41,9	32	37,2
3—4	6	14,0	6	14,0	12	14,0
5—6	13	30,2	9	20,9	22	25,6
7—9	7	16,3	8	18,6	15	17,4
10 и более	3	7,0	2	4,7	5	5,8



Таблица 10

Изменение размеров грыжи на уровне  $L_V-S_I$  и  $L_{VI}-S_I$ 

Изменение размера грыжи, мм	Уменьшение		Увеличение	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1—2	7 (16,3%)	5 (11,6%)	8 (18,6%)	8 (18,6%)
3—4	3 (7,0%)	3 (7,0%)	9 (29,9%)	5 (11,6%)
5—6	2 (4,7%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)	2 (4,7%)
7—9	0 (0)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)

ственными грыжами поясничных МПД (табл. 11). Как следует из таблицы, наиболее часто у мужчин верхнее выпячивание МПД имело размеры 3—4 мм — 9 (47,4%) человек, величина нижнего чаще составляла 5—6 мм — 9 (47,4%) человек.

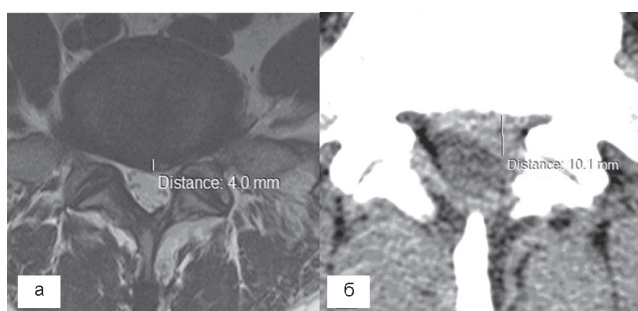


Рис. 4. Томограммы МПД  $L_V-S_I$ :  
а — МРТ при первом обследовании;  
б — КТ при втором обследовании через 2 года

У женщин как на верхнем, так и на нижнем уровне превалировало выпячивание МПД размером 3—4 мм — соответственно 50,0% и 42,9%.

Динамика размеров грыжи при многоуровневых выпадениях изучена отдельно для верхнего и нижнего патологически измененных ПДС (табл. 12). При анализе данных установлено, что изменение размера выпячивания МПД отмечалось у мужчин на верхнем уровне в 15 (78,9%) случаях, на нижнем — в 18 (94,7%). У женщин изменение размера выпячивания МПД установлено на верхнем уровне в 9 (64,3%) случаях, на нижнем — в 11 (78,6%).

Резкое (более 7 мм) увеличение размера протрузии МПД выявлено у 3 (15,8%) мужчин на верхнем уровне, у 1 (5,3%) — на нижнем. У женщин — только на нижнем уровне — 2 (14,3%) пациентки.

Значимого уменьшения размера (более 5 мм) при множественных грыжах у мужчин не уста-

Таблица 11

## Размеры множественных грыж при первом обследовании

Размер грыжи, мм	Уровень грыжи МПД	Мужчины (n=19)		Женщины (n=14)		Всего...	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
3—4	Верхний	9	47,4	7	50,0	16	48,5
	Нижний	6	31,6	6	42,9	12	36,4
5—6	Верхний	7	36,8	5	35,7	12	36,4
	Нижний	9	47,4	2	14,3	11	33,3
7—9	Верхний	3	15,8	2	14,3	5	15,2
	Нижний	3	15,8	5	35,7	8	24,2
10 и более	Верхний	0	0	0	0	0	0
	Нижний	1	5,3	1	7,1	2	6,1

Таблица 12

## Изменение размеров при множественных грыжах МПД

Изменение размера грыжи, мм	Уровень грыжи МПД	Уменьшение		Увеличение	
		мужчины (n=19)	женщины (n=14)	мужчины (n=19)	женщины (n=14)
1—2	Верхний	3 (15,8%)	2 (14,3%)	2 (10,5%)	3 (21,4%)
	Нижний	3 (15,8%)	3 (21,4%)	4 (21,1%)	3 (21,4%)
3—4	Верхний	1 (5,3%)	0 (0)	5 (26,3%)	2 (14,3%)
	Нижний	3 (15,8%)	1 (7,1%)	4 (21,1%)	1 (7,1%)
5—6	Верхний	0 (0)	1 (7,1%)	1 (5,3%)	1 (7,1%)
	Нижний	0 (0)	0 (0)	3 (15,8%)	3 (21,4%)
7—9	Верхний	0 (0)	0 (0)	2 (10,5%)	0 (0)
	Нижний	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3%)
10 и более	Верхний	0 (0)	0 (0)	1 (5,3%)	0 (0)
	Нижний	0 (0)	0 (0)	1 (5,3%)	0 (0)

## Уровни хирургического вмешательства у пациентов

Уровень вмешательства	Мужчины (n=17)		Женщины (n=13)		Всего...	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
L <sub>III</sub> —L <sub>IV</sub>	2	11,8	0	0	2	6,7
L <sub>IV</sub> —L <sub>V</sub>	4	23,5	1	7,7	5	16,7
L <sub>V</sub> —S <sub>I</sub>	8	47,1	6	46,2	14	46,7
L <sub>V</sub> —L <sub>VI</sub>	0	0	2	15,4	2	6,7
Многоуровневая секвестрэктомия	3	17,6	4	30,8	7	23,3

новлено на обоих уровнях. Среди лиц женского пола выявлен только 1 (7,1%) случай уменьшения размера протрузии верхнего патологического измененного ПДС — более чем на 5 мм.

**Оценка случаев, потребовавших хирургического вмешательства.** Показания к хирургическому лечению выявлены у 30 пациентов: 17 мужчин и 13 женщин. Случаи НППО, потребовавшие секвестрэктомии, представлены в табл. 13. Как видно, наиболее часто операцию проводили на уровне ПДС L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> — у 47,1% мужчин и у 46,2% женщин. Доля многоуровневых вмешательств была больше (P<0,05) у женщин, чем у мужчин — соответственно 30,8% и 17,6%.

## Выводы

1. У лиц женского пола обследованной группы с НППО наиболее часто грыжа МПД формировалась на уровне L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> (32,6%) и L<sub>IV</sub>—L<sub>V</sub> (25,6%). У мужчин превалировала локализация грыжи на двух ПДС (32,6%) и на уровне L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> (25,6%).

2. Наиболее часто размер грыжи МПД на уровне L<sub>III</sub>—L<sub>IV</sub> составлял у мужчин 3—6 мм (18,6%), у женщин — 5—6 мм (7,0%), на уровне L<sub>IV</sub>—L<sub>V</sub> у лиц обоего пола — 5—6 мм — соответственно 39,5% и 18,6%. На уровне L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> и L<sub>VI</sub>—S<sub>I</sub> у мужчин и у женщин превалировал размер 5—6 мм — соответственно 30,2% и 20,9%.

3. Установлены различия в динамике размеров грыж МПД в зависимости от уровня. Изменение размеров выпячивания МПД на уровне L<sub>III</sub>—L<sub>IV</sub> отмечалось у 22,1% пациентов, на уровне L<sub>IV</sub>—L<sub>V</sub> — у 53,5%, L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> и L<sub>VI</sub>—S<sub>I</sub> — у 67,4% пациентов.

4. В случае многоуровневого поражения резкое (более 7 мм) увеличение размера протрузии МПД выявлено у 15,8% мужчин на верхнем уровне, у 5,3% — на нижнем. У женщин такое увеличение размера встретилось только на нижнем уровне — 14,3%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мирджурев Э. М., Хикматова Н. А. // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси.* — 2009. — № 4. — С. 103—105.

2. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Данилов А. Б. и др. *Болевые синдромы в неврологической практике.* — М., 1999. — С. 93—108.

3. Луцк А. А. // *Международ. неврологич. журн.* — 2009. — № 3 (25). — С. 17—19.

4. Никифоров А. С., Мендель О. И. // *Укр. мед. часопис.* — 2009. — Т. V/VI, № 3 (71). — С. 29—35.

5. Маркин С. П. // *Рос. мед. журн.* — 2009. — № 11. — С. 15—19.

6. Есин Р. Г., Есин О. Р., Ахмадеева Г. Д., Салихова Г. В. *Боль в спине.* — М., 2010.

7. Ширшов А. В., Пирадов М. А. // *Рос. мед. журн.* — 2004. — № 4. — С. 212—213.

8. Парфенов В. А. // *Рос. мед. журн.* — 2007. — № 4. — С. 17—21.

9. Антонов И. П. // *Журн. невропатологии и психиатрии.* — 1985. — № 4. — С. 481—487.

Поступила 23.02.15.

## SIZE DYNAMICS OF HERNIATED DISCS OF LUMBAR SPINE IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL SYMPTOMS

M. V. Olizarovich

**Objective.** An analysis of the dynamics of the lumbar intervertebral disc herniation size was the aim of the study.

**Materials and methods.** The inpatient and outpatient charts, CT and MRI protocols of 86 patients with various types of neurological manifestations of osteochondrosis were analyzed. The resize protrusions of lumbar intervertebral discs had been evaluated for the time period of 6 months up to 11 years (median 2.9±0.5 years).

**Results.** The most common women's hernia intervertebral discs were found to form at the L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> level (14 cases or 32.6%) and at the L<sub>IV</sub>—L<sub>V</sub> level (11 cases or 25.6%). In men hernias of two intervertebral discs (14 cases or 32.6%) and at the L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> level (11 cases or 25.6%) prevailed. In case of multilevel lumbar hernias intervertebral disc resizing protrusion was observed in men at the top level in 15 (78.9%) cases, on the ground level — in 18 (94.7%) cases. In females resizing protrusion intervertebral disc established at the top level in 9 (64.3%) cases, at the ground level — in 11 (78.6%) cases. A sharp (more than 7 mm) increase of the protrusion size of the intervertebral disc was found in 3 (15.8%) men at the top level, at the bottom level in 1 (5.3%) men. Women demonstrated a similar increase in size only at the lower level (2 cases or 14.3%).

**Conclusion.** Distinction in the dynamics of sizes of the hernias in the intervertebral disc was determined to depend on the level. The sizes of the protrusion of the intervertebral discs at the L<sub>III</sub>—L<sub>IV</sub> levels changed in 22.1% of patients, at the L<sub>IV</sub>—L<sub>V</sub> level — in 53.5%, at the L<sub>V</sub>—S<sub>I</sub> and L<sub>VI</sub>—S<sub>I</sub> levels — in 67.4% of patients.

**Key words:** hernia of intervertebral disc, multilevel lumbar protrusion of intervertebral disc, sequestrectomy.

Адрес для корреспонденции:

Олизарович Михаил Владимирович.

Гомельский государственный медицинский университет.

246000, Гомель, ул. Ильича, 288; сл. тел. (8-0232) 37-74-55.



В. К. ОКУЛИЧ, А. А. КАБАНОВА, С. А. СЕНЬКОВИЧ,  
Ф. В. ПЛОТНИКОВ

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА, ОБРАЗУЮЩИХ БИОПЛЕНКУ

Витебский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Определить резистентность к антибиотикам (АБ) изолятов *S. aureus*, способных формировать биопленку (БП).

**Материал и методы.** В ходе проведенного исследования изучали свойства *S. aureus* ATCC 6538, а также 57 клинических изолятов. Определяли минимальную подавляющую концентрацию АБ (помефлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефалексин, цефотаксим, амикацин, ванкомицин, тигециклин) для планктонных форм бактерий и бактерий в составе БП.

**Результаты.** Выявлено, что представители *S. aureus* формировали биопленку в 65% случаев (37 изолятов).

При изучении чувствительности бактерий в составе БП выявлено, что МПК<sub>90</sub> изученных АБ увеличилась в 2,5—300 раз по сравнению с планктонными формами *S. aureus*. Изоляты *S. aureus* в составе биопленки оказались наиболее чувствительны к тигециклину — 100% чувствительных изолятов. Менее чувствительны изоляты в составе БП к фторхинолонам: ципрофлоксацин — 86%, левофлоксацин — 64%, моксифлоксацин и помефлоксацин — по 43%. В значительной степени снизилась чувствительность микроорганизмов в составе БП по сравнению с планктонными формами к амикацину (со 100% до 36% чувствительных изолятов) и ванкомицину (со 100% до 0% чувствительных изолятов). Такая же тенденция наблюдалась у цефалексина и цефотаксима — соответственно с 79% до 14% и с 72% до 28% чувствительных изолятов.

**Заключение.** Определение чувствительности бактерий в составе БП к антибактериальным препаратам необходимо для назначения рациональной антибактериальной терапии пациентам с хирургической инфекцией, а также с целью разработки протоколов эмпирической антибактериальной терапии. Изоляты *S. aureus* в составе БП наиболее чувствительны к тигециклину (100%) и представителю фторхинолонов — ципрофлоксацину (86%).

**Ключевые слова:** резистентность, микробная биопленка, антибиотики.

ВОЗ признает борьбу с устойчивостью к противомикробным препаратам одной из приоритет-

ных проблем современного здравоохранения [1]. Формирование и распространение в стационарах устойчивых к антимикробным препаратам (в том числе к дезинфицирующим средствам) вариантов бактерий являются основными причинами вспышек нозокомиальных инфекций [2, 3]. Осуществление мониторинга резистентности к антибактериальным средствам клинически значимых микроорганизмов — неотъемлемое звено системы инфекционного контроля во всех странах, где реализуется стратегия по сдерживанию распространения резистентности микробов к антибактериальным средствам [1, 4, 5].

По данным исследований последних лет, бактерии рода *Staphylococcus* являются одними из доминирующих патогенов в этиологической структуре внутрибольничных инфекций [2, 4, 6]. Широкое и часто бесконтрольное использование антимикробных препаратов в медицинской практике способствует возникновению генетически измененных устойчивых вариантов бактерий [3, 7, 8].

Недостаточная эффективность проводимого лечения хирургической инфекции в определенной мере объясняется наличием у микроорганизмов действенных механизмов защиты от внешних повреждающих факторов. Повсеместное применение в медицинской практике антибактериальных препаратов широкого спектра действия способствует селекции резистентной флоры. В последнее десятилетие изучению механизмов выживания бактерий придается особое значение.

В настоящее время многие микробиологи признали, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существуют в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ — биопленок (БП) [5]. Биопленка — микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ и демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфических генов [6].

БП является сложной трехмерной биологической структурой высшей организации жизнедеятельности микробов, в чем-то напоминающей многоклеточный организм, обладающий очень важной особенностью — успешное противостоя-

ние внешним факторам агрессии. С помощью конфокальной сканирующей лазерной микроскопии установлено, что структура БП не является гомогенным монослоем микробных клеток [7]. Ее матрикс состоит из смеси полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот и других веществ. Бактериальные экзополисахариды — главный компонент матрикса БП, который некоторые авторы называют также гликокаликсом или слизистым чехлом. Основным его компонентом является связанная вода. Все биопленки высоко гидратированы, некоторые до 73% состоят из внеклеточного материала, включая водные каналы и экзополисахариды. У большинства видов экзополисахаридный матрикс состоит из альгината и является преимущественно анионным. Матрикс является трехмерной структурой, которая окружает, закрепляет и защищает прикрепленные к различным поверхностям микроколонии бактерий [8].

Характерное свойство всех микроорганизмов в составе БП — их поразительная устойчивость к физическим и биохимическим воздействиям, в том числе антибиотикорезистентность (АБ-резистентность) [9]. Несмотря на то что этот феномен признан много лет, его биологическое обоснование до сих пор до конца не объяснено. В пределах БП могут происходить физиологические изменения, включающие реакцию общего стресса, закрытие ключевых метаболических процессов и индукцию защитных механизмов [10]. Популяция клеток в составе БП гетерогенна, содержит быстро- и медленно растущие бактерии. Ряд из них устойчивы к антибиотикам (АБ) за счет экспрессии инактивирующих ферментов, другие не экспрессируют подобные факторы. Общая резистентность зависит от взаимодействия между целой популяцией клеток и терапией, направленной против мультиклеточного сообщества.

Клетки бактерий в БП имеют сложную полиморфную организацию с определенной цитоархитектоникой, выявляются клетки с сильно измененной морфологией, мертвые клетки [11]. Многоуровневая топография влияет на метаболизм и физиологическую активность клеток. Периферические слои более аэрированы по сравнению с центральными, где образуются благоприятные условия для анаэробов [12]. Сниженный метаболизм микроорганизмов в БП ведет к развитию АБ-резистентности, так как антибактериальные препараты наиболее эффективны в отношении метаболически активных клеток [13].

Исследования показали, что  $\beta$ -лактамы антибиотиков деактивируются в поверхностных слоях БП значительно быстрее, чем проникают че-

рез матрикс БП, сформированных  $\beta$ -лактамазопозитивными *Klebsiella pneumoniae*. Положительно заряженные молекулы аминогликозидов притягиваются к негативно заряженным полимерам матрикса, снижая скорость их проникновения, что дает время бактериям выработать адаптивный стрессовый ответ. Исследования показали, что скорость проникновения аминогликозидов через матрикс БП значительно снижалась из-за связи с внеклеточным альгинатом, однако затем в значительной степени восстанавливалась при добавлении альгинатлиазы. Отмечено, что слизь, полученная из БП, значительно снижает активность гликопептидов, даже по отношению к планктонным формам [14].

Применявшийся для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, пенициллин стал также первым препаратом, к которому быстро развилась устойчивость. Модифицированным антибиотиком, призванным игнорировать появление у стафилококков пенициллиназ (1959), явился метициллин. Однако уже через 3 года появились устойчивые к метициллину штаммы (*methicillin-resistant S. aureus* — *MRSA*). Установлено, что *MRSA* вышли за пределы больниц, превратившись в патоген окружающей среды с повышенной вирулентностью и трансмиссивными характеристиками (*CA-MRSA*). На генетическом уровне резистентность стафилококка связана с наличием так называемого *mec*-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec* — *SCCmec*). Основными компонентами *mec*-комплекса являются структурный ген *mecA*, кодирующий синтез дополнительного пенициллиназосвязывающего белка ПСБ2а, обладающего низкой афинностью к  $\beta$ -лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы); *mec1* и *mecR1* — регуляторные элементы, контролирующие транскрипцию *mecA*, а также *mec*-ассоциированные ДНК. За развитие метициллинрезистентности непосредственно отвечает *mecA*. Ситуация с распространением *MRSA* при внебольничных инфекциях остается малоизученной. Однако очевидно, что *CA-MRSA* представляют серьезную проблему для клинической медицины. Существует также вероятность увеличения циркуляции полирезистентных штаммов *MRSA* в амбулаторных условиях как вследствие распространения нозокомиальных возбудителей за пределы лечебных учреждений, так и при приобретении внебольничными *MRSA* детерминант резистентности к антибактериальным препаратам других групп [15, 16].

Резистентные к метициллину стафилококки помимо устойчивости к  $\beta$ -лактамам антибиотикам за счет изменения клеточной стенки могут быть резистентны к фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам, рифампицину. В стационарах, где MRSA приобрели мультирезистентность, эффективность антибактериальной терапии существенно снижена. В этих случаях гликопептидные антибиотики (ванкомицин, тейкопланин) являются препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных резистентными стафилококками. Терапевтическая эффективность гликопептидов существенно снижается в тех случаях, когда требуется высокая пенетрационная способность антибиотика (инфекции ЦНС, остеомиелит, эндокардит). При эндокардите или других ангиогенных инфекциях область поражения миокарда либо инородное тело в кровотоке немедленно покрываются пленкой, состоящей из фибрина и фибринектина. В случае бактериемии БП быстро колонизируется стафилококками, при этом сами стафилококки принимают участие в ее росте, формируя очаг инфекции и условия для последующего гематогенного распространения.

Цель исследования — определить резистентность к антибиотикам изолятов *S. aureus*, способных формировать биопленки.

### Материал и методы

В ходе проведенного исследования изучены свойства *S. aureus* ATCC 6538, а также 57 клинических изолятов, полученных в микробиологической лаборатории РНПЦ «Инфекция в хирургии» (РНПЦИХ). Забор микробиологического материала проводили в ожоговом, реанимационном и в отделении гнойной хирургии Витебской областной клинической больницы в 2011—2014 гг.

Для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для планктонных форм бактерий использовали метод серийных разведений в жидкой питательной среде. С целью определения МПК для бактерий в составе БП последнюю формировали в полистироловом планшете. Эмпирически выявлено, что при использовании разработанного метода [17] в лунке формируется БП с концентрацией  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл. Затем готовили раствор антибиотика в бульоне Мюллера—Хинтона в 11 последовательных разведениях. В 11 лунок планшета с БП вносили по 200 мкл раствора АБ в последовательных разведениях. Отрицательным контролем служила 12-я лунка планшета с БП. Планшет с БП и АБ инкубировали в термостате при  $37^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. В лунках планше-

та визуально определяли наличие роста. Минимальное разведение АБ, при котором не наблюдается рост бактерий, является МПК данного антибиотика для бактерий в составе БП.

Для определения толщины БП с помощью световой микроскопии готовили ее препарат. Для этого делали взвесь микроорганизмов в бульоне Мюллера—Хинтона с плотностью 0,5 ед. опт. плот., определенной с помощью денситометра, что соответствует концентрации микроорганизма  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл. В чашку Петри с покровным стеклом вносили 1 мл микробной взвеси и 10 мл бульона Мюллера—Хинтона и инкубировали в термостате при  $37^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Затем стекло осторожно извлекали из чашки Петри, высушивали при комнатной температуре. В результате формировалась БП микроорганизмов на покровном стекле. Затем его фиксировали к предметному стеклу бесцветным лаком. Препарат обрабатывали аэрозольным фиксатором и высушивали 20—30 мин. БП окрашивали в течение 15 мин смесью насыщенного водного раствора Конго красного и 10% Твин 80, промывали проточной водой и высушивали. В течение 6 мин окрашивали 10% карболовым фуксином, повторно промывали проточной водой и высушивали. Далее готовили микроскоп к определению толщины БП. Под объектив 100 без иммерсии светового микроскопа «Leica DFC 295» при увеличении  $\times 1000$  устанавливали камеру Горяева, заполненную красителем Конго красным. Определяли точки фокусировки сверху и снизу, отмечая при этом показатели на микровинте микроскопа. Вычисляли разность между высшей и низшей точками фокусировки. При использовании иммерсионного объектива необходимо учитывать индекс рефракции, равный 1,33. Вычисляли цену деления микровинта по высоте камеры Горяева, равной 0,1 мм. Под объектив помещали приготовленный препарат окрашенной БП. Определяли точки фокусировки сверху и снизу, отмечая при этом показатели на микровинте микроскопа, вычисляли разность. Умножали цену деления на разность точек фокусировки препарата и определяли толщину БП.

Для изучения эффективности применения антибактериальных препаратов сравнивали МПК антибиотиков для планктонных форм бактерий и микроорганизмов в составе БП. Определяли  $\text{МПК}_{90}$  — минимальную подавляющую концентрацию антибиотика для 90% исследованных штаммов и  $\text{МПК}_{50}$  — минимальную подавляющую концентрацию антибиотика для 50% исследованных штаммов. В качестве критериев чувствительности изолята к АБ использовали рекомендации

Европейского комитета по тестированию анти-микробной резистентности (EUCAST).

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 Advanced и Microsoft Excel. Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро—Уилка. При распределении признака, отличном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического метода Спирмена. Значение коэффициента корреляции  $r=0,7—0,99$  расценивали как сильную корреляцию,  $0,3—0,69$  — корреляцию средней силы,  $0—0,29$  — слабую. Различия признавались статистически значимыми при  $P<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В 2014 г. в микробиологической лаборатории РНПЦИХ у пациентов отделения гнойной хирургии выделены 293 изолята *S. aureus*, из которых 31,7% составляли MRSA, у пациентов ожогового отделения — 196 изолятов, из которых 79,9% — MRSA. С помощью разработанных методов культивирования и исследования микробных БП изучены свойства 57 клинических изолятов (из них 40,35% MRSA), выделенных у пациентов РНПЦИХ, а также стандартного штамма *S. aureus* ATCC 6538.

При изучении частоты встречаемости способности формировать БП выявлено, что представители *S. aureus* образовывали ее в 65% случаев (37 изолятов).

При изучении результатов измерения толщины микробных БП обнаружено, что изоляты *S. aureus* формировали ее с толщиной матрикса  $56,0 \pm 2,3$  мкм. Большое количество межклеточного матрикса и, соответственно, значительная толщина БП могут

существенно препятствовать проникновению анти-септиков и АБ к бактериям в составе БП, что приводит к снижению чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам.

При использовании стандартных методов определения резистентности к АБ изоляты *S. aureus* оказались наиболее чувствительны к ванкомицину, тигециклину, амикацину (100% чувствительных изолятов), а также к фторхинолонам: моксифлоксацин, левофлоксацин — по 100% чувствительных изолятов, ципрофлоксацин — 93%, ломефлоксацин — 86%. Несколько большая резистентность обнаружена к антибактериальным препаратам цефалоспоринового ряда. Так, чувствительность к цефалексину составила 79%, к цефотаксиму — 72%. Результаты представлены в табл. 1.

Изоляты *S. aureus* в составе БП оказались наиболее чувствительными к тигециклину — 100% чувствительных изолятов, менее чувствительны изоляты в составе БП к фторхинолонам: ципрофлоксацин — 86%, левофлоксацин — 64%, моксифлоксацин и ломефлоксацин — по 43%. В значительной степени снизилась чувствительность микроорганизмов в составе БП по сравнению с планктонными формами к амикацину (со 100% до 36% чувствительных изолятов) и ванкомицину (со 100% до 0% чувствительных изолятов). Такая же тенденция наблюдалась для цефалексина и цефотаксима — чувствительность микроорганизмов в составе БП снизилась по сравнению с планктонными формами с 79% до 14% и с 72% до 28% чувствительных изолятов соответственно. Результаты представлены в табл. 2.

При изучении чувствительности бактерий в составе БП выявлено, что МПК<sub>90</sub> изученных АБ увеличилась в 2,5—300 раз по сравнению с планктонными формами *S. aureus*. Результаты представлены на рисунке.

Таблица 1

### Чувствительность клинических изолятов планктонных форм *S. aureus*

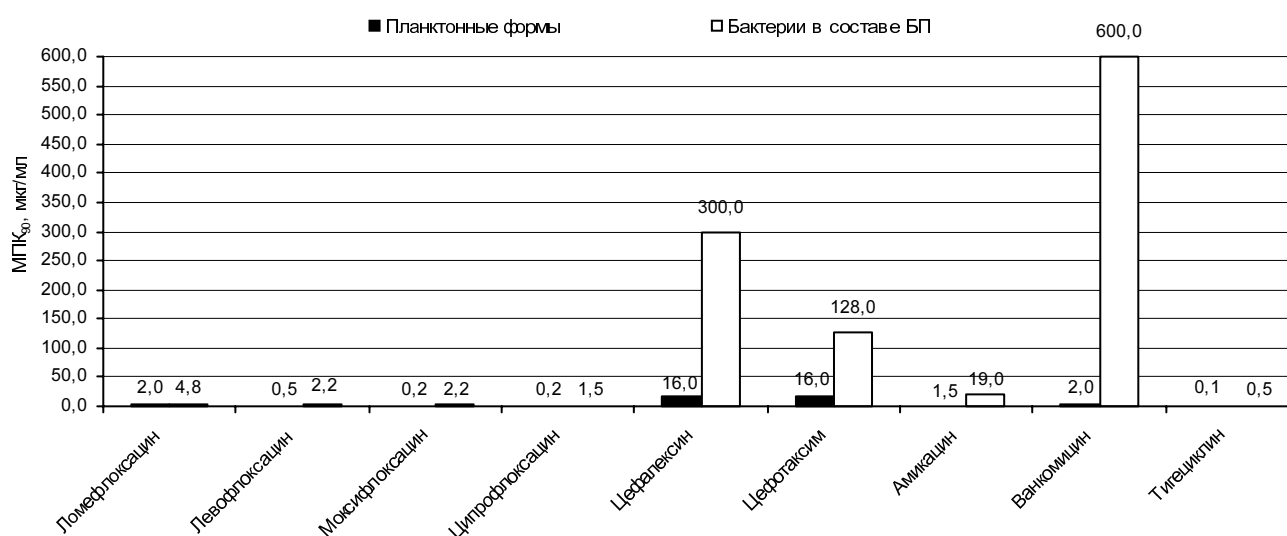
АБ	S, %	I, %	R, %	МПК <sub>50</sub> , мкг/мл	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл	Среднегеометрическая МПК, мкг/мл	Min/max	Квартили
Ломефлоксацин	86	7	7	0,5	2,0	0,48	0,1/5,0	0,2; 1,0
Левофлоксацин	100	0	0	0,1	0,5	0,15	0,05/0,5	0,1; 0,5
Ципрофлоксацин	93	0	7	0,1	0,2	0,15	0,05/8,0	0,1; 0,2
Моксифлоксацин	100	0	0	0,1	0,2	0,134	0,1/0,2	0,1; 0,2
Цефалексин	79	0	21	0,5	16,0	1,05	0,25/16,0	0,25; 8,0
Цефотаксим	72	0	28	1,0	16,0	2,2	0,5/32,0	1; 16,0
Амикацин	100	0	0	1,0	1,5	1,06	0,4/8,0	0,8; 1,5
Ванкомицин	100	0	0	1,0	2,0	0,9	0,5/2,0	0,5; 2,0
Тигециклин	100	0	0	0,05	0,05	0,022	0,01/0,05	0,01; 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: S — чувствительные микроорганизмы; I — микроорганизмы с промежуточной резистентностью; R — резистентные микроорганизмы.

Таблица 2

Чувствительность клинических изолятов *S. aureus* в составе БП

АБ	S, %	I, %	R, %	МПК <sub>50</sub> , мкг/мл	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл	Среднегеометрическая МПК, мкг/мл	Min/max	Квартили
Ломефлоксацин	43	0	57	2,2	4,8	2,07	0,6/19,0	0,25; 1,5
Левифлоксацин	64	21	15	0,5	2,2	0,58	0,2/4,5	1,1; 4,5
Ципрофлоксацин	86	0	14	1,1	1,5	0,9	0,2/19,0	0,4; 1,1
Моксифлоксацин	43	21	36	0,8	2,2	0,58	0,025/3,1	0,5; 1,1
Цефалексин	14	0	86	112,5	300,0	45,8	2,4/600,0	4,8; 150,0
Цефотаксим	28	0	72	4,5	128,0	8,8	0,6/300,0	1,2; 64,0
Амикацин	36	28	36	9,0	19,0	8,4	0,5/38,0	4,8; 19,0
Ванкомицин	0	0	100	19,0	600,0	37,6	4,5/600,0	4,8; 300,0
Тигециклин	100	0	0	0,5	0,5	0,26	0,1/0,5	0,1; 0,5

МПК<sub>90</sub> антибиотиков для планктонных форм *S. aureus* и бактерий в составе БП

При анализе зависимости резистентности к АБ от толщины сформированной БП выявлена достоверная сильная положительная корреляция между ее толщиной и количеством антибактериальных препаратов, к которым микроорганизм резистентен ( $r=0,72$ ,  $P<0,05$ ). Также обнаружена достоверная положительная корреляция между толщиной БП и значениями МПК для амикацина ( $r=0,61$ ,  $P<0,05$ ), левифлоксацина ( $r=0,77$ ,  $P<0,05$ ), ципрофлоксацина ( $r=0,69$ ,  $P<0,05$ ) и моксифлоксацина ( $r=0,72$ ,  $P<0,05$ ).

В составе БП изоляты *S. aureus* показали 100% резистентность к ванкомицину, значение МПК колебалось от 4,5 до 600 мкг/мл, что согласуется с данными S. Chopra и соавт., D. Kotulova и соавт., которые установили отсутствие терапевтической эффективности ванкомицина в отношении микроорганизмов, образующих БП, а также рост МПК<sub>90</sub> более 1024 мкг/мл [18, 19]. МПК<sub>90</sub> ванкомицина оказалась в 300 раз больше минимальной концентрации для резистентных штаммов.

Несмотря на то что МПК отдельных фторхинолонов для *S. aureus* в составе БП увеличилась

в 10 раз, они показали промежуточную эффективность: 43—86% чувствительных изолятов. Данные литературы указывают на повышение МПК более 8 мкг/мл, что несколько выше полученных результатов [20, 21].

Также выявлено, что моксифлоксацин и левифлоксацин более эффективны в отношении планктонных форм бактерий, чем ципрофлоксацин, однако при определении чувствительности *S. aureus* в составе БП ципрофлоксацин был в 2 раза эффективнее.

МПК<sub>90</sub> левифлоксацина оказалась на 0,2 мкг/мл выше минимальной концентрации для резистентных штаммов, МПК<sub>90</sub> ципрофлоксацина — в 1,5 раза выше минимальной концентрации для резистентных штаммов. МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина оказалась в 2,2 раза выше минимальной концентрации для резистентных штаммов. МПК<sub>90</sub> цефалексина и цефотаксима была соответственно в 75 и 32 раза выше минимальной концентрации, определенной для резистентных штаммов.

Снижение чувствительности к амикацину связано, вероятно, с положительным зарядом мо-

лекулы, что приводит к связыванию с отрицательно заряженным матриком. МПК<sub>90</sub> амикацина оказалась в 1,2 раза выше минимальной концентрации для резистентных штаммов.

Наибольшей эффективностью в отношении *S. aureus* в составе БП обладал тигециклин — 100% чувствительных изолятов, несмотря на 10-кратное увеличение МПК по сравнению с планктонными формами. МПК<sub>90</sub> тигециклина была в пределах чувствительности. Данные литературы также свидетельствуют об эффективности тигециклина в отношении биопленочных форм *S. aureus* [22].

Таким образом, определение чувствительности бактерий в составе БП к антибактериальным препаратам необходимо для назначения рациональной антибактериальной терапии пациентам с хирургической инфекцией, а также с целью разработки протоколов эмпирической антибактериальной терапии. Изоляты *S. aureus* в составе БП наиболее чувствительны к тигециклину (100% исследуемых изолятов), а также к представителям фторхинолонов (ципрофлоксацин — 86% исследуемых изолятов).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам / ВОЗ, Европейский региональный комитет. 61-я сессия — Баку, Азербайджан, 2011 г. // Документация ВОЗ (Резолюция EUR/RC61/R6) [Электронный ресурс].— Режим доступа [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0015/150612/RC61\\_Res\\_r06.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/150612/RC61_Res_r06.pdf).— Дата доступа: 10.09.2013.
2. Алексеева И. Г., Благодирова А. С., Ковалишена О. В. // Ремециум Приволжье.— 2010.— № 1.— С. 48—50.
3. Гудкова Е. И., Адарченко А. А., Чистенко Г. Н. и др. // Бел. мед. журн.— 2005.— № 2.— С. 4—7.
4. Гудкова Е. И., Адарченко А. А., Слабко И. Н. и др. // Мед. новости.— 2003.— №3.— С. 11—15.
5. Титов Л. П., Ермакова Т. С., Горбунов В. А. // Здравоохранение.— 2009.— № 10.— С. 63—66.
6. Hidron A. I., Edward J. R., Patel J., et al. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*— 2008.— Vol. 29, № 11.— P. 996—1011.
7. Ильина Т. С., Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. // *Генетика*.— 2004.— Т. 40, № 11.— С. 1445—1456.
8. Сидоренко С. В. // *Клинич. микробиология и антибактериальная химиотерапия*.— 2001.— Т. 3, № 4.— С. 301—315.
9. *Антибактериальная терапия: Практическое руководство* / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова.— М., 2000.
10. Титов Л. П. // *Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам: Материалы Респ. науч.-практ. конф.*— Минск, 2006.— С. 7—17.
11. Moons P., Michiels C. W., Aersten A. // *Crit. Rev. Microbiol.*— 2009.— Vol. 35, № 3.— P. 157—168.
12. Hunter R. C., Hitchcock A. P., Dynes J. J., et al. // *Environ. Sci. Technol.*— 2008.— Vol. 42, № 23.— P. 8766—8772.
13. Hasset D. J., Sutton M. D., Schurr M. J. et al. // *Trends Microbiol.*— 2009.— Vol. 17, № 3.— P. 130—138.
14. Shanahan C. A., Strobel S. A. // *Org. Biomol. Chem.*— 2012.— Vol. 10, № 46.— P. 9113—9129.
15. Prevost G., Couppie P., Prevost P., et al. // *J. Med. Microbiol.*— 1995.— Vol. 42.— P. 237—245.
16. Страчунский Л. С., Белькова Ю. А., Дехнич А. В. // *Клинич. микробиология и антибактериальная химиотерапия*.— 2005.— Т. 7, № 1.— С. 32—46.
17. Плотников Ф. В., Окулич В. К., Кабанова А. А., Шилин В. Е. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*.— 2014.— № 2.— С. 52—60.
18. Chopra S., Harjai K., Chhibber S. // *J. Antibiot. (Tokyo)*.— 2015.— Vol. 68, № 1.— P. 15—22.
19. Kotulova D., Slobodnikova L. // *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.*— 2010.— Т. 59, № 2.— S. 80—87.
20. Giacometti A., Cirioni O., Ghiselli R., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2005.— Vol. 49, № 10.— P. 4042—4045.
21. Desrosiers M., Bendoyah Z., Barbeau J. // *Am. J. Rhinol.*— 2007.— Vol. 21, № 2.— P. 149—153.
22. Simonetti O., Cirioni O., Mocchegiani F., et al. // *Int. J. Mol. Sci.*— 2013.— Vol. 14, № 8.— P. 16321—16332.

Поступила 13.05.15.

### ANTIBIOTICS RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS HOSPITAL ISOLATES FORMING BIOFILM

V. K. Okulich, A. A. Kabanova, S. A. Senkovich, F. V. Plotnikov

**Objective.** The objective of the research consisted in determination of antibiotics resistance of *S. aureus* isolates capable to form biofilm.

**Materials and methods.** While studying the *S. aureus* ATCC 6538 isolate as well as 57 other clinic isolates characteristics were determined. The antibiotics (Lomefloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Cephalexin, Cefotaxime, Amikacin, Vancomycin, Tigecycline) minimal inhibitory concentrations (MIC) for the plankton-like bacteria and bacteria the biofilm contained were determined.

**Results.** The *S. aureus* isolates were found to form a biofilm in 65% of cases (37 isolates). When the sensitivity of the bacteria contained in the biofilm was studied the MIC<sub>90</sub> for the antibiotics used was found to increase by 2.5 to 300 times as compared with that of the plankton-like *S. aureus*. The *S. aureus* isolates contained in the biofilm were most sensitive to Tigecycline — 100% of isolates were sensitive. The *S. aureus* isolates contained in the biofilm were somewhat less sensitive to fluoroquinolones: to Ciprofloxacin — 86%, to Levofloxacin — 64%, to Moxifloxacin and Lomefloxacin — 43%. Sensitivity of the microorganisms contained in the biofilm became evidently lower to Amikacin (instead of 100% of the sensitive isolates only 36% of the sensitive isolates were identified) and to Vancomycin (instead of 100% of the sensitive isolates 0% of the sensitive isolates were identified) as compared with the plankton-like forms. A similar trend was observed with Cephalexin and Cefotaxime — 14% vs. 79% and 28% vs. 72%, respectively.

**Conclusion.** For prescribing a rational antibacterial therapy to patients having surgical infections and for developing protocols of empiric antibacterial therapy it is necessary to determine the sensitivity of the bacteria contained in the biofilm to various antibacterial products. The *S. aureus* isolates contained in the biofilm are most sensitive to Tigecycline (100%) as well as to fluoroquinolones (Ciprofloxacin — 86%).

**Key words:** resistance, microbe biofilm, antibiotics.

#### Адрес для корреспонденции:

Окулич Виталий Константинович.  
Витебский государственный медицинский университет.  
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27; сл. тел. (8-212) 60-13-95.





Н. Ф. СОРОКА, И. П. ГРИГОРЧУК

## ИММУНОГЛОБУЛИН G4-СВЯЗАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Белорусский государственный  
медицинский университет

*Представлен обзор литературы касательно иммуноглобулин G4-связанного заболевания (IgG4-связанное заболевание). Приведена основная концепция данной патологии, излагаются диагностические критерии, терминология заболевания. Рассматривается эпидемиология болезни. Подробно изложены клинические проявления IgG4-связанного заболевания, симптоматика при поражении поджелудочной железы, гепатобилиарного тракта, слюнных желез, глазницы, лимфатических узлов, клетчатки забрюшинного пространства, аорты, средостения, мягких тканей, кожи, центральной нервной системы, молочной железы, почек, предстательной железы, легких, верхних дыхательных путей, щитовидной железы. Приведены характерные изменения лабораторных тестов. Подчеркнуто, что для диагностики IgG4-связанного заболевания важнейшее значение имеет иммуногистохимический анализ с количественным определением IgG4+ плазматических клеток. Изложены современные подходы к лечению IgG4-связанного заболевания, показано, что основой лечения в настоящее время является применение глюкокортикоидов. Обсуждаются вопросы перспектив изучения IgG4-связанного заболевания.*

**Ключевые слова:** IgG4-связанное заболевание, глюкокортикоидные гормоны.

Иммуноглобулин G4-связанное заболевание (IgG4-связанное заболевание) представляет собой новую нозологическую форму, предложенную сравнительно недавно, которая характеризуется поражением различных органов и систем с повышением у большинства пациентов содержания IgG4 в сыворотке крови [1].

Японская исследовательская группа по изучению этого заболевания достигла консенсуса в определении основной концепции патологии и сформулировала ее следующим образом:

1) IgG4-связанное заболевание характеризуется увеличением или развитием узловых/гиперпластических изменений в различных органах, возникающих одновременно или в разные промежутки времени, причиной возникновения которых является выраженная инфильтрация лимфоцитами и IgG4+ плазматическими

клетками с образованием фиброза неясной этиологии;

2) IgG4-связанное заболевание может поражать различные органы, включая поджелудочную железу, желчные протоки, слезные и слюнные железы, щитовидную железу, легкие, печень, почки;

3) изменения в органах могут развиваться синхронно или нет;

4) клинические симптомы варьируют в зависимости от пораженного органа или органов с развитием у некоторых пациентов серьезных осложнений в виде симптомов обструкции или компрессии вследствие органомегалии или гипертрофии, а также дисфункции органа, вызванной клеточной инфильтрацией или фиброзом;

5) IgG4-связанное заболевание возникает в основном у мужчин среднего и пожилого возраста;

6) у многих пациентов с IgG4-связанным заболеванием эффективна терапия глюкокортикоидами;

7) выраженность фиброза при этом заболевании зависит от поражения конкретного органа [2].

### Терминология

Ранее для описания IgG4-связанного заболевания использовали различные термины, включая «IgG4-связанное склерозирующее заболевание», «IgG4-связанное аутоиммунное заболевание», «IgG4-связанное системное заболевание», «IgG4-ассоциированный мультифокальный системный фиброз», «системный IgG4-плазмоцитарный синдром (SIPS)», «IgG4-связанный мультиорганный лимфопрлиферативный синдром (IgG4-MOLPS)». Исследователи, изучавшие IgG4-связанное заболевание, после детального анализа терминологии и сущности заболеваний, обозначенных этими терминами, пришли к выводу, что речь идет об одной и той же патологии и предложили для ее обозначения термин «IgG4-связанное заболевание» [3]. Номенклатура клинических проявлений со стороны различных органов и систем организма при IgG4-связанном заболевании [3, 4] представлена в табл. 1.

**Номенклатура клинических проявлений со стороны различных органов и систем при IgG4-связанном заболевании**

Ткань, орган	Классический термин	IgG4-связанный термин
Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит (АИП)	IgG4-связанный панкреатит (АИП 1-го типа)
Желчные протоки, желчный пузырь и печень	Склерозирующий холангит	IgG4-связанный склерозирующий холангит IgG4-связанный холецистит IgG4-связанная гепатопатия
Щитовидная железа	Тиреоидит Риделя Тиреоидит Хашимото	IgG4-связанное заболевание щитовидной железы
Слюнные и слезные железы	Болезнь Микулича Опухоль Кюттнера	IgG4-связанный дакриoadенит IgG4-связанный сиаладенит IgG4-связанный паротит IgG4-связанное заболевание подчелюстных желез
Глазница	Опухоль глазницы	IgG4-связанное офтальмологическое заболевание IgG4-связанная воспалительная псевдоопухоль глазницы IgG4-связанное панорбитальное воспаление IgG4-связанный орбитальный миозит
Легкие, средостение, плевра	Интерстициальная пневмония	IgG4-связанное заболевание легких IgG4-связанный медиастит IgG4-связанный плеврит
Почки	Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)	IgG4-связанное заболевание почек ТИН в рамках IgG4-связанного заболевания Мембранозный гломерулонефрит в рамках IgG4-связанного заболевания
Забрюшинное пространство, артерии	Ретроперитонеальный фиброз Лимфоплазмочитарный аортит Воспалительная аневризма аорты	IgG4-связанный ретроперитонеальный фиброз IgG4-связанный аортит/периаортит IgG4-связанный периаартериит
Кожа	Псевдолимфома кожи	IgG4-связанное заболевание кожи
Гипофиз	Аутоиммунный гипофизит	IgG4-связанный гипофизит
Менингеальная оболочка	Гипертрофический пахименингит	IgG4-связанный пахименингит
Лимфатические узлы		IgG4-связанная лимфаденопатия
Молочная железа		IgG4-связанный мастит
Предстательная железа		IgG4-связанный простатит
Другие		IgG4-связанное периневральное заболевание IgG4-связанный мезентерит IgG4-связанный эпидидимоорхит IgG4-связанная паратестикулярная псевдоопухоль IgG4-связанный перикардит

**Эпидемиология**

IgG4-связанное заболевание встречается чаще у мужчин среднего и пожилого возраста. В отношении распространенности этой патологии имеются ограниченные сведения. Наибольшее количество эпидемиологических исследований проведено в Японии и сфокусировано на аутоиммунном панкреатите. Частота встречаемости (преваленс) аутоиммунного панкреатита в Японии составила 0,8 случая на 100 000 человек. Заболеваемость (инциденс) — 0,28—1,08 на 100 000. Ежегодно диагностируют 336—1300 новых случаев. В Японии примерно у 26 000 пациентов IgG4-связанное заболевание развилось в последние 20 лет [1].

**Диагностические критерии**

Сегодня имеется алгоритм (гайдлайн) диагностики IgG4-связанного заболевания. Ниже приведены клинические и лабораторные данные, при наличии которых врач должен подумать о возможности развития у пациента IgG4-связанного заболевания.

Клинические признаки, *высоко значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- симметричное припухание слезных, околоушных или подчелюстных желез;
- аутоиммунный панкреатит;
- воспалительная псевдоопухоль;
- ретроперитонеальный фиброз;

• подозрение в отношении болезни Кастлемана.

Лабораторные данные, *высоко значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- уровень IgG4 в сыворотке крови более 135 мг/дл;
- соотношение IgG4+ клетки/IgG+ клетки более 40% по данным биопсии.

Клинические данные, *значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- одностороннее увеличение одной из следующих желез — слезные, околоушные или подчелюстные;
- псевдоопухоль орбиты;
- склерозирующий холангит;
- простатит;
- гипертрофический пахименингит;
- интерстициальный пневмонит;
- интерстициальный нефрит;
- тиреоидит/гипофункция щитовидной железы;
- гипофизит;
- воспалительная аневризма аорты.

Лабораторные данные, *значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- гипергаммаглобулинемия неясного генеза;
- гипокомплементемия или присутствие иммунных комплексов;
- повышение уровня IgE или эозинофилов;
- опухолеподобное изменение или припухание лимфатических узлов, выявленное при применении скинтиграфии с галлием или FDG-PET.

В табл. 2 и на рисунке представлены диагностические критерии IgG4-связанного заболевания [5].

При вовлечении в процесс таких органов, как поджелудочная железа, головной мозг, ткани орбиты, клетчатка брюшинного пространства, осуществить взятие биопсии технически сложно. Однако гистологическое исследование в подобных случаях чрезвычайно важно для проведения дифференциального диагноза и исключения в первую очередь опухолей пораженных органов и тканей. Поскольку инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками может встречаться при других заболеваниях (ревматоид-

Таблица 2

### Диагностические критерии IgG4-связанного заболевания

Обследование	Характерные признаки	Диагноз IgG4-связанного заболевания
Клиническое (1)	Диффузное/локализованное увеличение или опухолевидное образование в одном или нескольких органах	Достоверный: 1 + 2 + 3
Гематологическое (2)	Повышение содержания IgG4 в сыворотке крови (>135 мг/дл)	Вероятный: 1 + 3
Гистологическое (3)	Выраженная лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация и фиброз. Инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками (индекс IgG4+/IgG+ клетки >40% и >10 IgG4+ плазматических клеток в поле зрения)	Возможный: 1 + 2

1	+	2	+	3	=	Диагноз IgG4-связанного заболевания
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл		Гистопатология: индекс IgG4/IgG >40% и >10 IgG4+ клеток в поле зрения		Достоверный
Органоспецифические критерии IgG4-связанного заболевания (например, аутоиммунного панкреатита, болезни Микулича)						Достоверный
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови <135 мг/дл		Гистопатология: индекс IgG4/IgG >40% и >10 IgG4+ клеток в поле зрения		Вероятный
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл		Гистопатология недоступна или нехарактерна		Возможный
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови <135 мг/дл		Гистопатология недоступна или нехарактерна		Нет

Схема диагностического поиска IgG4-связанного заболевания

ный синовит, воспалительные процессы кожи, полости рта и другие), разработаны строгие количественные гистологические критерии.

### Клиника

При IgG4-связанном заболевании практически любой орган может быть вовлечен в патологический процесс. Клинические проявления заболевания зависят от пораженного органа и связаны во многом с его увеличением [1, 6].

IgG4-связанное заболевание обычно начинается подостро. У большинства пациентов отсутствуют общие, конституциональные симптомы. В поле зрения клиницистов такие пациенты попадают из-за увеличения и/или повреждения органа. Патологию часто обнаруживают случайно при проведении инструментального обследования или биопсии. Однако иногда IgG4-связанное заболевание вызывает массивное повреждение органа и его функциональную недостаточность.

Наиболее часто в процесс вовлекаются поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт, слюнные железы, глазницы, лимфатические узлы. Реже поражаются клетчатка брюшинного пространства, аорта, средостение, мягкие ткани, кожа, центральная нервная система, молочная железа, почки, предстательная железа, легкие, верхние дыхательные пути и щитовидная железа. В редких случаях заболевание остается локализованным в одной области. Изменения в других областях часто появляются с течением времени, иногда через много лет.

*Слезные и слюнные железы, ткани орбиты.* Слезные железы и мягкие ткани орбиты вовлекаются в процесс при IgG4-связанном заболевании часто и могут являться первыми проявлениями болезни. Типичными симптомами являются одно- или двустороннее увеличение мягких тканей орбиты без нарушения остроты зрения и симптомов сухого кератоконъюнктивита [7].

По-видимому, IgG4-связанное заболевание является причиной по крайней мере половины случаев так называемого идиопатического воспаления орбиты.

Часто вовлекаются в процесс подчелюстные железы. Патология известна как хронический склерозирующий сиаладенит или опухоль Кюттнера, при которой у пациента развивается одно- или двустороннее уплотнение и увеличение подчелюстных желез. Изолированно или

вместе с подчелюстными иногда поражаются околоушные железы [8].

Одновременно и симметрично могут поражаться слезные, околоушные и слюнные железы, и эту патологию называли болезнью Микулича. Сегодня ее рассматривают как часть IgG4-связанного заболевания [9].

Уточнены различия между болезнью Микулича и синдромом Шегрена. Существенно различаются гендерные характеристики пациентов: тогда как болезнь Микулича одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, синдромом Шегрена преимущественно страдают женщины. У пациентов с болезнью Микулича отсутствуют или незначительно выражены ксеростомия и ксерофтальмия, даже при значительном увеличении слезных и слюнных желез. При этих заболеваниях различаются иммунологические характеристики и ответ на лечение кортикостероидными гормонами [10].

*Поджелудочная железа.* Недавние исследования показали, что аутоиммунный панкреатит может протекать в 2 вариантах. Аутоиммунный панкреатит 1-го типа проявляется повышенными уровнями гамма-глобулинов, IgG и/или IgG4 в крови и характеризуется гистологическими изменениями, включая IgG4+ плазмоцитарную инфильтрацию, фиброз и облитерирующий флебит. В отличие от этого аутоиммунный панкреатит 2-го типа характеризуется идиопатическим центрально-протоковым панкреатитом или аутоиммунным панкреатитом с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями без повышения IgG и IgG4, без аутоантител и вовлечения в процесс других органов [11].

Аутоиммунный панкреатит 1-го типа считается панкреатической манифестацией IgG4-связанного заболевания. IgG4-связанный аутоиммунный панкреатит наиболее часто встречается у мужчин среднего и пожилого возраста, соотношение мужчины/женщины составляет 4—7,5/1. Этот вариант панкреатита характеризуется незначительно выраженными абдоминальными симптомами, обычно без острых атак панкреатита, диффузным увеличением поджелудочной железы, сужением панкреатического протока и безболевым обструктивной желтухой, которая нередко имитирует аденокарциному поджелудочной железы. Системные симптомы редки, в некоторых случаях отмечено развитие сахарного диабета 2-го типа и стеатореи.

Методы визуализации выявляют в типичных случаях увеличение поджелудочной железы, преимущественно головки, неравномерное сужение панкреатического протока. Наблюдается хороший ответ на применение стероидной терапии, однако при отмене лечения могут возникать рецидивы [12].

**Гепатобилиарная система.** Вовлечение в процесс желчевыводящих путей обнаружено у 50—90% пациентов с IgG4-связанным аутоиммунным панкреатитом. Редко патология билиарного тракта может встречаться изолированно от поражения поджелудочной железы. Проявлением холангита является обструктивная желтуха и/или лихорадка. Чаще всего поражается внепеченочный сегмент желчного протока, особенно его интрапанкреатическая часть [13].

Вовлечение в процесс желчного пузыря в виде диффузного некалькулезного холецистита обнаруживается у 25% пациентов с IgG4-связанным панкреатитом. Изменения со стороны печени наиболее часто протекают в форме очагового поражения, определяемого как воспалительная псевдоопухоль, что может проявляться нарушением функциональных тестов печени [14].

**IgG4-связанное заболевание почек.** Почки — один из наиболее частых органов-мишеней при IgG4-связанном заболевании. Развивается тубулоинтерстициальный нефрит с фиброзом и IgG4+ плазмноклеточной инфильтрацией. По сравнению с другими типами тубулоинтерстициального нефрита IgG4-связанный нефрит часто ассоциируется с внепочечными проявлениями, такими как панкреатит, сиаладенит, лимфаденопатия, а также с высокой частотой гипокомплементемии. Клинически вовлечение в процесс почек проявляется нарушением их функции с протеинурией или без нее. Может наблюдаться как подострая, так и прогрессирующая почечная недостаточность. Визуализация выявляет часто множественные узлы, которые не встречаются при других типах тубулоинтерстициального нефрита. Наиболее частыми морфологическими изменениями являются зональный тубулоинтерстициальный нефрит с IgG4+ плазмноклеточной воспалительной инфильтрацией, фиброзом и тубулярной атрофией. Хотя клубочки обычно не поражены, в редких случаях может отмечаться сопутствующая мембранозная нефропатия с субэпителиальными IgG4 иммунными комплексами,

резистентная к стероидной терапии [15]. Имеются разработанные критерии IgG4-связанного заболевания почек [16].

**IgG4-связанное заболевание легких.** Точно неизвестно, как часто в процесс при IgG4-связанном заболевании вовлекаются легкие. Из 114 больных с IgG4-связанным заболеванием у 16 (14%) имелась патология легких и плевры. Часто, у половины пациентов и более, отмечалась внутригрудная лимфаденопатия. У некоторых данная патология дебютирует сухим кашлем, одышкой, кровохарканьем, дискомфортом в грудной клетке, выпотом в плевральных полостях. Поскольку у 75% пациентов отсутствуют симптомы поражения легких, патология может быть заподозрена при рентгенологическом исследовании легких [17].

На основании рентгенологических данных IgG4-связанное заболевание с вовлечением в процесс легких может быть разделено на два типа: воспалительная псевдоопухоль и интерстициальный пневмонит. Реже встречаются патология центральных воздухоносных путей (трахеобронхиальный стеноз), фиброзирующий медиастенит и плеврит. В процесс может быть вовлечена как висцеральная, так и париетальная плевра, часто в форме фиброзного уплотнения с хронической воспалительной клеточной инфильтрацией. Клиническое течение IgG4-связанной патологии легких обычно легкое с хорошим эффектом стероидов и/или иммунодепрессантов [18].

**IgG4-связанная патология щитовидной железы.** IgG4-связанный тиреоидит, как представляется, является субтипом тиреоидита Хашимото и характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией, фиброзом, повышением уровня IgG4 в ткани щитовидной железы и высоким содержанием IgG4 в сыворотке крови. Он протекает часто с повышением уровней антитиреоидных антител, более выраженным, чем при не IgG4-связанном тиреоидите Хашимото. У 26,8% пациентов имеются признаки гипотиреоза [19].

Частью IgG4-связанного заболевания является тиреоидит Риделя (инвазивный фиброзный тиреоидит) [20].

**Ретроперитонеальный фиброз.** Ретроперитонеальный фиброз представляет собой хроническую воспалительную патологию с выраженным фиброзом в забрюшинной клетчатке. У пациентов с таким фиброзом ретроперито-

неальные массы покрывают абдоминальную аорту и сдавливают мочеточники, что ведет к обструкции. У 59% пациентов с ретроперитонеальным фиброзом повышен уровень IgG4 в сыворотке крови и наблюдаются гистопатологические признаки, характерные для IgG4-связанного заболевания [18].

*IgG4-связанный аортит/периаортит.* В недавних сообщениях описаны пациенты с воспалительными аневризмами абдоминальной или грудной аорты. Например, у 40% пациентов с воспалительными аневризмами брюшной аорты диагностировано IgG4-связанное заболевание с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови и инфильтрацией IgG4+ плазматическими клетками и облитеративным флебитом [21].

*IgG4-связанная лимфаденопатия.* Лимфаденопатия может развиваться после какого-либо экстранодального проявления IgG4-связанного заболевания, хотя иногда может быть и первым проявлением болезни. В процесс могут вовлекаться лимфоузлы разных групп, но чаще внутригрудные, внутрибрюшные и подмышечные. Лимфаденопатия может быть асимптомной или вызывать симптомы, связанные со сдавлением. Лимфоузлы обычно безболезненные, обнаруживаются случайно при визуализации у пациентов с установленным диагнозом IgG4-связанного заболевания.

У пациентов с данной патологией и генерализованной лимфаденопатией должны быть исключены лимфома, саркоидоз, болезнь Кастлемана и другие опухоли. В отличие от этих болезней лимфоузлы при IgG4-связанном заболевании увеличены незначительно, конституциональные симптомы, такие как лихорадка и потеря массы тела, обычно отсутствуют, уровень ЛДГ в норме или повышен незначительно. Для дифференциальной диагностики необходимо проведение биопсии лимфоузла со специальным окрашиванием на IgG4 [22].

### Лабораторная оценка

У большинства пациентов с IgG4-связанным заболеванием отмечается повышение содержания IgG4 в сыворотке крови, хотя в 30% случаев оно может оставаться нормальным. Более высокий уровень IgG4 наблюдается при мультиорганном поражении [23].

Опубликованы данные о том, что при IgG4-связанном аутоиммунном панкреатите клини-

ческие проявления различались в зависимости от концентрации IgG4 в сыворотке крови. По сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень IgG4, лица с увеличением этого параметра характеризовались большей активностью заболевания. У них чаще отмечалась желтуха в дебюте болезни, выявлялось диффузное увеличение поджелудочной железы при визуализации, значительно более высоким было накопление препарата в поврежденном органе при сцинтиграфии, чаще отмечались внепанкреатические проявления, в большинстве случаев требовалась длительная терапия [24].

Недопустимы абсолютизация трактовки повышения уровней IgG4 в сыворотке крови для диагностики IgG4-связанного заболевания, изолированная оценка этого критерия, поскольку, с одной стороны, у достаточной части пациентов с IgG4-связанным заболеванием содержание IgG4 в сыворотке крови остается в норме, с другой — повышенные уровни IgG4 могут наблюдаться и при иных патологических состояниях — воспалительных заболеваниях, опухолях, инфекциях. Кроме того, уровень IgG4 в сыворотке крови повышен у 5% здоровых лиц [25].

У пациентов с IgG4-связанным заболеванием может быть выявлена гипергаммаглобулинемия, часто повышено содержание IgG и IgE, может отмечаться гипокомплементемия (низкие уровни C3 и C4), механизмы развития которой нуждаются в уточнении [24, 25]. Только комплексная оценка анамнеза, клинических проявлений, инструментальных данных и лабораторных показателей позволяет поставить достоверный диагноз IgG4-связанного заболевания.

### Гистопатология

Ключевыми морфологическими признаками IgG4-связанного заболевания являются: 1) плотный лимфоплазмочитарный инфильтрат с повышенным содержанием IgG4+ плазматических клеток; 2) спиралевидный фиброз (storiform fibrosis); 3) облитерирующий флебит. Другие гистопатологические изменения, встречающиеся при IgG4-связанном заболевании, представлены флебитом без облитерации просвета сосуда и повышением содержания эозинофилов.

Для достоверного морфологического диагноза IgG4-связанного заболевания необходи-

мо наличие двух из трех основных признаков, каковыми в большинстве случаев являются лимфоплазмоцитарные инфильтраты и фиброз. Исключение из этого правила составляют биопсии лимфатических узлов, легких, малых слюнных и слезных желез. В биоптатах этих органов фиброз или признаки флебита могут отсутствовать или быть минимальными [26].

Лимфоплазмоцитарные инфильтраты представлены в основном Т-лимфоцитами, которые распределяются диффузно между плазматическими клетками, которые являются важнейшими компонентами данных инфильтратов. Могут встречаться также отдельные разрозненные агрегаты из В-лимфоцитов. Эозинофилы обнаруживаются в незначительном или умеренном количестве и в некоторых случаях, особенно при эозинофильном ангиоцентрическом фиброзе, преобладают. Могут встречаться разрозненные макрофаги. В железах инфильтраты наиболее часто возникают вокруг протоков.

Для диагностики IgG4-связанного заболевания важнейшее значение имеет иммуногистохимический анализ с количественным определением IgG4+ плазматических клеток. В вовлеченной в процесс ткани могут быть представлены все классы иммуноглобулинов, но IgG4 должны доминировать. Для IgG4-связанного заболевания характерно наличие 10 и более IgG4+ плазматических клеток в поле зрения и/или соотношение IgG4-экспрессирующих плазматических клеток к IgG-экспрессируемым плазматическим клеткам (индекс IgG4+/IgG+) более 40% [27].

Следует отметить, что повышение содержания IgG4+ плазматических клеток встречается в биоптатах тканей при широком спектре воспалительных и опухолевых заболеваний и требует проведения дифференциальной диагностики. Воспалительные заболевания, потенциально ассоциирующиеся с повышением уровня IgG4+ плазматических клеток, включают ревматоидный артрит, АНЦА-ассоциированные васкулиты, первичный склерозирующий холангит, воспалительные заболевания полости рта и кишечника, кожный плазмоцитоз, аутоиммунный атрофический гастрит и др. Гистологические изменения, сходные с таковыми при IgG4-связанном заболевании, могут наблюдаться при злокачественных опухолях различной ло-

кализации и прежде всего лимфомах. В случае злокачественной опухоли инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками обычно неоднородная, отсутствуют другие характерные гистологические признаки (фиброз и/или облитерирующий флебит).

*Фиброз.* Этот вариант фиброза схож с колесом или витком спирали. Веретенообразные клетки — фибробласты или миофибробласты — радиально расходятся от центра и погружены внутрь лимфоплазмоцитарных инфильтратов. В некоторых образцах, особенно при пункционной биопсии, признаки фиброза могут не выявляться. Выраженность его зависит от вовлеченного в процесс органа. Так, фиброз весьма характерен для IgG4-связанного аутоиммунного панкреатита 1-го типа, IgG4-связанного ретроперитонеального фиброза, IgG4-связанного тубулоинтерстициального нефрита, но очень редко встречается у больных с IgG4-связанной болезнью Микулича и IgG4-связанной лимфаденопатией.

*Облитерирующий флебит.* Вены облитерированы плотными лимфоплазмоцитарными инфильтратами. Лимфоциты и плазматические клетки находятся как в стенке, так и в просвете сосуда. Частично облитерированные вены с трансмуральными воспалительными инфильтратами также не противоречат диагнозу IgG4-связанного заболевания, а облитерация вен без признаков воспаления не характерна для этой патологии. Признаки артериита также не исключают диагноза «IgG4-связанное заболевание». Артериит иногда встречается при аутоиммунном панкреатите и при поражении легких в рамках IgG4-связанного заболевания. В этих случаях артериит характеризуется не некротизирующими лимфоплазмоцитарными инфильтратами с облитерацией или без нее просвета сосуда.

Против диагноза «IgG4-связанное заболевание» свидетельствуют такие гистологические изменения, как повышенное содержание в инфильтратах нейтрофилов, нейтрофильные микроабсцессы, некротизирующий характер васкулита и образование эпителиоидно-клеточных гранулем [28].

Гистологическая диагностика IgG4-связанного заболевания наиболее затруднительна на поздних стадиях, когда встречаются лишь отдельные плазматические клетки и в ткани доминирует фиброз.

### Лечение

По лечению IgG4-связанного заболевания рандомизированные контролируемые исследования не проводились. Имеющийся опыт — это описание отдельных случаев или небольших когорт пациентов, часто с ограниченным сроком наблюдения. У некоторых пациентов с IgG4-связанным заболеванием описано развитие спонтанных ремиссий, в связи с чем они могут не нуждаться в назначении лечения [29]. Чаще всего это пациенты с моноорганным поражением, без клинических симптомов либо с незначительными проявлениями заболевания. При IgG4-связанном аутоиммунном панкреатите у пациентов, у которых наблюдалось спонтанное улучшение, отмечались относительно низкие базальные уровни IgG4 в сыворотке крови, они не имели обструктивной желтухи или сахарного диабета и демонстрировали чаще локальные, а не диффузные изменения в поджелудочной железе.

Некоторые пациенты с незначительными нарушениями, например, с асимптомной, случайно выявленной IgG4-связанной лимфаденопатией или имеющие клинически непроявляющиеся очаговые изменения в легких при IgG4-связанной болезни легких, могут наблюдаться и без назначения терапии. В большинстве же случаев лечение IgG4-связанного заболевания необходимо начинать немедленно после установления диагноза, чтобы избежать развития необратимого фиброза в пораженных органах. Особенно важно это при развитии псевдоопухолевых изменений или в случае уже имеющейся дисфункции вовлеченных в процесс органов, например, при поражении почек, аутоиммунном панкреатите с желтухой и обструкцией желчных путей, пахименингите [30].

Основой лечения пациентов с IgG4-связанным заболеванием в настоящее время является применение глюкокортикоидов. Их использование индуцировало ремиссию у большего количества пациентов и в более ранние сроки. Положительному клиническому эффекту стероидов часто сопутствует снижение уровня IgG4 в сыворотке крови, уменьшение инфильтрации лимфоцитами и IgG4+ плазматическими клетками в вовлеченных в процесс органах. Однако полная нормализация этих параметров отмечена лишь у небольшого количества пациентов, леченных глюкокортикоидами [31].

Большинство экспертов, в первую очередь в Японии, рекомендуют начинать лечение глюкокортикоидами с назначения преднизолона в дозе 0,6 мг/кг массы тела. При клиническом улучшении, которое наступает, как правило, через 2—4 нед, дозу преднизолона снижают в течение 3—6 мес до 5 мг/сут и продолжают прием препарата (2,5—5 мг/сут) на протяжении 3 лет для профилактики обострений [31]. Предложена и альтернативная схема лечения: прием преднизолона начинают с дозы 40 мг/сут и продолжают 4 нед. Затем дозу препарата снижают по 5 мг/нед на протяжении 7 нед до полной отмены [32].

Несмотря на отсутствие четких доказательств преимущества одной из этих схем лечения, результаты ряда исследований свидетельствуют, что длительное лечение глюкокортикоидами ассоциируется с более низкой частотой обострений по сравнению с режимом полной их отмены [33].

Длительность сохранения эффекта и факторы риска обострений на сегодняшний день неясны. Рецидивы наблюдались как на фоне снижения дозы глюкокортикоидов, так и при полной отмене лечения преднизолоном [32]. Признаки обострения заболевания могли развиваться со стороны уже пораженного органа или в ранее интактной области. Получены данные о том, что риск возникновения рецидива возрастает со временем. В одном из исследований показано, что частота обострений у пациентов, получавших стероиды, в течение первых 6 мес составила 32%, 1 года — 56%, 3 лет — 92% [31]. В ряде случаев рецидиву предшествовало повышение уровней IgG4 или это повышение развивалось одновременно с признаками обострения [24, 34].

Хотя определение уровня IgG4 в сыворотке крови представляется несовершенным предиктором обострения заболевания, существенное его повышение нельзя оставлять без внимания [24].

По современным представлениям, пациенты с IgG4-связанным заболеванием, резистентные к терапии глюкокортикоидами, нуждаются в проведении дополнительного дифференциально-диагностического поиска с привлечением всех доступных методов исследования для верификации диагноза и исключения вторичной резистентности, связанной с неправильной диагностикой. Менее вероятен эффект



глюкокортикоидной терапии и у пациентов с выраженным фиброзом, при вовлечении в процесс некоторых органов, для поражения которых при IgG4-связанном заболевании характерно развитие выраженного фиброза. Это может наблюдаться при патологии щитовидной железы, забрюшинного пространства, вследствие чего ответ на лечение глюкокортикоидами становится менее предсказуемым.

В случае истинной рефрактерности к глюкокортикоидам или при развитии обострения IgG4-связанного заболевания могут быть использованы иммунодепрессанты. Однако сведения об их эффективности малочисленны, а рекомендации основаны на анализе отдельных случаев или небольших серий случаев. Сообщалось об эффективном применении азатиоприна, мофетила микофенолата, циклофосфамида [32]. Есть также данные об успешном использовании у пациентов с рецидивирующим IgG4-связанным заболеванием и псевдоопухолью орбиты бортезомиба — ингибитора протеасом, обладающего цитотоксичностью в отношении плазматических клеток [30].

Для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением IgG4-связанного заболевания обоснованным представляется использование В-клеточной делеции с применением ритуксимаба. На фоне лечения наблюдался быстрый клинический эффект с необычным влиянием на уровни IgG в сыворотке крови: концентрация IgG4 снижалась резко, тогда как содержание других субклассов иммуноглобулинов оставалось стабильным [30, 35].

### Заключение

В медицине постоянно происходит процесс эволюции болезней. Одни становятся редкими, уходят в прошлое или исчезают вовсе, на их месте появляются новые. Причины этого явления весьма разнообразны. Современные методы диагностики и расширение терапевтических возможностей позволяют выявлять ранее нераспознаваемые состояния. Новые диагностические критерии расширяют границы болезней. Происходит пересмотр взглядов на казалось бы устоявшиеся представления о болезни.

Благодаря прогрессу в иммунологии «появились» антифосфолипидный синдром, СПИД, ряд других заболеваний. Изучение иммуноглобулинов, в том числе IgG4, позволило в XXI веке объединить группу ранее существовавших па-

тологий внутренних органов и систем в новую нозологическую единицу — IgG4-связанное заболевание. Современные подходы к лечению этой патологии позволяют спасти сотни жизней, предупреждать инвалидность и возвращать к труду тысячи пациентов. Не все аспекты этого заболевания изучены сегодня досконально. Время даст ответ на важнейший вопрос: может ли быть патогенетически единой, объединенной одним из видов иммуноглобулинов — IgG4 — столь клинически разнообразная и многочисленная патология? Сегодня в мире идет напряженная работа многих групп исследователей. Можно не сомневаться, что ближайшее десятилетие принесет новые знания, новое понимание механизмов возникновения разных клинических проявлений IgG4-связанного заболевания, появятся новые методы его лечения.

IgG4-зависимое заболевание сегодня — это новая и актуальная проблема в реальной клинической практике терапевтов, хирургов, ревматологов, стоматологов, окулистов, эндокринологов, нефрологов, врачей других специальностей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 1—14.
2. Umehara H., Nakajima A., Nakamura T., et al. // *Intern. Immunol.*— 2014.— Vol. 26, № 11.— P. 585—595.
3. Stone J. H., Khosroshahi A., Deshpande V., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2012.— Vol. 64.— P. 3061—3067.
4. Pieringer H., Parzer I., Wohrer A., et al. // *Orphanet J. Rare Dis.*— 2014.— Vol. 9.— P. 110—124.
5. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 21—30.
6. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 57—66.
7. Sato Y., Ohshima K., Ishimura K., et al. // *Pathol. Intern.*— 2008.— Vol. 58.— P. 465—470.
8. Geyer J. T., Ferry J. A., Harris N. L., et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2010.— Vol. 34.— P. 202—210.
9. Himi T., Takano K., Yamamoto M., et al. // *Auris Nasus Larynx.*— 2012.— Vol. 39, № 1.— P. 9—17.
10. Masaki Y., Dong L., Kurose N., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2009.— Vol. 68.— P. 1310—1315.
11. Okazaki K., Ushida K., Koyabu M., et al. // *J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 46, № 3.— P. 277—288.
12. Shimogawa N., Chari S. T., Frulloni L., et al. // *Pancreas.*— 2011.— Vol. 40.— P. 352—358.
13. Zen Y., Nakamura Y., Portmann B. // *Semin. Diagn. Pathol.*— 2012.— Vol. 29.— P. 205—211.
14. Umemura N., Zen Y., Hamano H., et al. // *J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 46 (Suppl. 1)— P. 48—55.
15. Cornell L. D. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2012.— Vol. 21.— P. 279—288.

16. Kawano M., Saeki T., Nakashima H., et al. // *Clin. Exp. Nephrol.*— 2011.— Vol. 15.— P. 615—626.
17. Zen Y., Nakanuma Y. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2010.— Vol. 34.— P. 1812—1829.
18. Zen Y., Inoue D., Kitao A., et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2009.— Vol. 33.— P. 1886—1893.
19. Li Y., Bai Y., Liu Z., et al. // *Pathol. Intern.*— 2009.— Vol. 59.— P. 636—641.
20. Dahlgren M., Khosroshahi A., Nielsen G. P., et al. // *Arth. Care Res.*— 2010.— Vol. 62.— P. 1312—1318.
21. Kasashima S., Zen Y. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23, № 1.— P. 18—23.
22. Sato Y., Kojima M., Takata K., et al. // *Mod. Pathol.*— 2009.— Vol. 22.— P. 589—599.
23. Sah R. P., Chari S. T. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 108—113.
24. Kawa S., Ito T., Watanabe T., et al. // *Intern. J. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 19.— P. 831—834.
25. Yamamoto M., Tabeya T., Naishiro Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 419—425.
26. Deshpande V., Zen Y., Chan J. K., et al. // *Mod. Pathol.*— 2012.— Vol. 25.— P. 1181—1192.
27. Smyrk T. C. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 74—79.
28. Deshande V. // *Semin. Diagn. Pathol.*— 2012.— Vol. 29.— P. 191—196.
29. Ohshima K., Sato Y., Yoshino T. // *J. Clin. Exp. Hematop.*— 2013.— Vol. 53.— P. 53—56.
30. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 67—71.
31. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., et al. // *Gut.*— 2009.— Vol. 58.— P. 1504—1507.
32. Ghazale A., Chari S. T., Zhang L., et al. // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134.— P. 706—715.
33. Hirano K., Tada M., Isayama H., et al. // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. 1719—1724.
34. Yamamoto M., Takahashi H., Ishigami K., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2012.— Vol. 71.— P. 1755.
35. Khosroshahi A., Carruthers M. N., Deshpande V., et al. // *Medicine.*— 2012.— Vol. 91.— P. 57—66.

Поступила 11.03.15.

#### IMMUNOGLOBULIN G4 RELATED DISEASE

N. F. Soroka, I. P. Grigortchouk

*Publications dedicated to the immunoglobulin G4 related disease (IgG4 related disease) have been reviewed. The basic concept of the pathology is presented and the diagnostic criteria and the disease terminology are described. The disease epidemiology is considered. The IgG4 related disease clinical manifestations, the symptoms of the pancreas, hepatobiliary tract, salivary glands, eye, lymph nodes, retroperitoneal cellular tissue, aorta, mediastinum, soft tissue, skin, central nervous system, breast, kidneys, prostate, lungs, upper respiratory airways, thyroid disorders are described in detail. The characteristic laboratory tests changes are specified. The immunohistochemical assay accompanied by the IgG4 + plasmatic cells quantitative determination is stressed to be extremely important for diagnosing the IgG4 related disease. The current approaches to the IgG4 related disease are described. Glucocorticoid administration is shown to be the base of the IgG4 related disease management. The aspects of the IgG4 related disease management are being discussed.*

**Key words:** IgG4 related disease, glucocorticoids.

#### Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-57-93.



Р. В. ХУРСА

## КВАЗИ-ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ СУТОЧНОМ МОНИТОРИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Белорусский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Выявить особенности траекторных показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), функционального состояния сосудов и показателей центральной гемодинамики (ЦГД) у пациентов, относящихся к классу квази-гипертензии (квази-АГ) SVM-классификации гемодинамических состояний.

**Материал и методы.** СМАД проведено амбулаторно лицам в возрасте до 30 лет: 126 практически здоровым нормотензивным людям и 49 пациентам с впервые установленной артериальной гипертензией (АГ) до начала лечения. Лиц с квази-АГ из группы здоровых выявляли по номограмме гемодинамических состояний, разработанной с применением SVM-алгоритма Data Mining к коэффициентам линейной регрессии параметров АД. Исследованы также эндотелийзависимая вазодилатация, скорость распространения пульсовой волны по каротидно-лучевому пути и показатели ЦГД географическими методами.

**Результаты.** Квази-АГ выявлена у 8,7% нормотензивных здоровых лиц. Показатели подавляющего большинства исследованных гемодинамических характеристик у лиц с квази-АГ занимали промежуточное положение между таковыми у оставшихся нормотензивных лиц и у пациентов с АГ. Выявлены статистически значимые отличия у пациентов с квази-АГ от остальных нормотензивных лиц по ряду показателей СМАД: более высокие значения параметров АД, индексов «нагрузки давлением», показателей вариабельности АД и более низкие значения индексов «нагрузки гипотензией». Отмечены большая частота и выраженность функциональных нарушений сосудов, увеличение доли лиц с патологическими типами ЦГД ( $P > 0,05$ ) с отсутствием статистически значимых различий по данным показателям у пациентов с АГ, что имело место у остальных нормотензивных лиц.

**Заключение.** Полученные результаты дают основания рассматривать практически здоровых нормотензивных лиц с гемодинамическим классом квази-АГ по номограмме гемодинамических состояний как переходное к АГ состояние, то есть новый класс пре-гипертензии.

**Ключевые слова:** суточное мониторирование артериального давления, номограмма гемодинамических состояний, пре-гипертензия, квази-гипертензия, функциональное состояние сосудов, центральная гемодинамика.

Широкая распространенность, огромная медицинская и социальная значимость сердечно-сосудистой патологии и ее ключевого элемента — артериальной гипертензии (АГ) — сегодня общеизвестны. Диагностика АГ, на первый взгляд, достаточно проста, поскольку базируется на выявлении повышенных показателей артериального давления (АД) при неоднократных измерениях с последующим уточнением сердечно-сосудистого риска согласно действующим рекомендациями [1, 2]. Однако клинически явной АГ предшествует период латентных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, поэтому до сих пор у значительного числа пациентов заболевание диагностируется поздно, уже при наличии поражения органов-мишеней или тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Поздняя диагностика является препятствием для успешной вторичной профилактики при этом заболевании и указывает на необходимость своевременного выявления контингента лиц, нуждающихся в целенаправленной первичной профилактике. Поэтому в настоящее время много внимания уделяется выявлению факторов кардиоваскулярного риска и поиску иных предикторов развития АГ, а также ранней ее диагностике — до появления поражения органов-мишеней [2]. К таким «доклиническим» предикторам у лиц с еще нормальным АД и отсутствием явных сердечно-сосудистых заболеваний относятся (помимо анамнестических и антропометрических факторов риска) отклонения функциональных показателей, всегда в той или иной степени сопровождающие АГ: повышенная вариабельность АД в течение суток, увеличение сосудистой жесткости, изменение параметров центральной гемодинамики и др. Однако выявление таких нарушений требует использования ряда инструментальных методик, что в реальной медицинской практике может быть рекомендовано при наличии обоснованных показаний.

Понимание чрезвычайной важности ранней диагностики АГ и накопленные данные многолетних популяционных наблюдений привели к пересмотру отношения специалистов к принятым нормам АД. В частности, это касается та-

кой категории АД как «высокое нормальное»: 120—139 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 80—89 мм рт. ст. для диастолического (ДАД). В докладах Объединенного национального комитета по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления (JNC-7, 2003; JNC 8, 2014) эта категория названа прегипертензией, поскольку по результатам многочисленных исследований установлена связь такого АД с повышенным риском развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ишемической болезни сердца [3—5]. Европейские кардиологи хоть и воздерживаются от применения термина «прегипертензия» относительно «повышенного нормального АД», тем не менее указывают на необходимость медицинского наблюдения за такими пациентами и проведения немедикаментозной коррекции [2].

При величинах АД, незначительно и/или непостоянно превышающих норму, в диагностических целях используют различные формы динамического мониторинга АД, в том числе суточное мониторирование (СМАД) стандартизованными аппаратными средствами.

Широкое использование СМАД в популяционных исследованиях позволило не только эффективнее выявлять АГ, но и дифференцировать различные ее варианты, отличающиеся как по проявлениям, так и в прогностическом аспекте:

— «истинная гипертензия» (true hypertension) — повышение АД и при традиционных измерениях, и при СМАД;

— «гипертензия белого халата» (white coat hypertension) — повышение АД по данным традиционных офисных измерений, но нормальное АД при СМАД;

— «скрытая (маскированная) гипертензия» (masked hypertension) — нормальное АД при традиционных измерениях, но его повышение при СМАД по T. Pickering и соавт. [6].

В проспективных исследованиях показано, что относительный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии или риск инсульта у лиц с «истинной» и «скрытой» гипертензией достоверно выше, чем у «истинно нормотензивных» людей (лица с нормальным АД и при традиционных измерениях, и при СМАД) [7].

Категорию «прегипертензия», на наш взгляд, необходимо рассматривать шире, чем просто повышенный уровень АД в пределах нормаль-

ного, поскольку явной гипертензии (по данным СМАД или традиционных измерений), как отмечалось выше, предшествует период латентных гемодинамических нарушений, который в определенный момент завершается клинической манифестацией — собственно повышением АД.

Перспективной основой для раннего распознавания доклинических нарушений кровообращения является ряд показателей АД пациента, полученных на протяжении желаемого интервала времени (независимо от их количественных значений относительно классификации степени гипертензии) при использовании современных информационных технологий и методов статистического анализа.

Нами теоретически обоснован и подтвержден на практике методологический подход, предполагающий построение статистической модели индивидуального кровообращения по полученному при неоднократных измерениях ряду величин АД пациента. Модель представлена зависимостями (линейные регрессии) САД (S) и ДАД (D) от пульсового давления W (где  $W=S-D$ ). Регрессионная модель кровообращения в общем аналитическом виде представлена сопряженными уравнениями:  $S=Q+aW$ ,  $D=Q+(a-1)W$ , где коэффициенты a и Q имеют индивидуальные числовые значения и характеризуют кровообращение в интервале времени наблюдения как процесс взаимодействия сердца и сосудов в продвижении крови. 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. Обоснованы граничные значения коэффициента a, согласно которым дифференцируются функциональные гемодинамические типы, и их клиническое содержание. Применение индивидуальной линейной регрессии параметров АД в качестве способа функциональной диагностики гемодинамики обозначили как способ КАСПАД — количественный анализ связей параметров АД. Различные гемодинамические типы (КАСПАД-типы), как гармонический, так и дисфункциональные (патологические), наблюдаются у людей с разным уровнем АД — как с нормальным, так и с патологическим (высоким, низким), и при этом сопровождаются разной величиной давления Q [8—12].

Дальнейшее развитие в функциональной диагностике гемодинамики сердечно-сосудистой системы метод КАСПАД получил при использовании интеллектуального анализа данных (Data Mining), в частности алгоритма Support Vector Machine (SVM), к параметрам регрессионного моделирования величин АД, полученных при СМАД, когда коэффициенты  $a$  и  $Q$  применялись в качестве координат характеристических векторов. В результате предложен способ выявления лиц с высоким риском гипотензии, в том числе острых гипотензивных эпизодов, и создана диагностическая номограмма (карта) гемодинамических состояний, позволяющая выделить 10 гемодинамических классов, среди которых впервые выявлен класс, названный квази-гипертензия (квази-АГ) [13—16].

Квази-АГ была выделена с помощью SVM-классификации в той области номограммы, где в зоне гармонического нормотензивного типа множества характеристических векторов гипертензивных и нормотензивных лиц перекрываются, то есть регрессионные параметры АД нормо- и гипертензивных пациентов представлены равновероятно. Это означает, что гемодинамика у лиц, попавших в эту область, хоть и характеризуется гармоническим кровообращением, но по каким-то скрытым характеристикам сходна с гемодинамикой у тех пациентов с АГ, которые также оказались в этой области. Было выдвинуто предположение, что эта подгруппа представляет пациентов с переходным к АГ гемодинамическим состоянием, названным нами первоначально «скрытой АГ» [15, 16]. Однако поскольку этот термин, также как термин «прегипертония», уже используется в медицинской литературе в определенных контекстах, во избежание терминологической путаницы на настоящем этапе исследования данный гемодинамический класс был назван «квази-АГ» («почти АГ»).

Поскольку выделение гемодинамического класса квази-АГ среди нормотензивных лиц базируется исключительно на результатах SVM-анализа коэффициентов линейной регрессии параметров АД при СМАД, вызывают интерес другие характеристики кровообращения у этих пациентов (функциональное состояние сосудов, параметры центральной гемодинамики и др.), а также прогностическая значимость (в отношении развития АГ) этого класса кровообращения. Данные предпосылки определили

цель настоящего исследования — выявить особенности традиционных показателей СМАД, функционального состояния сосудов и параметров центральной гемодинамики (ЦГД) у пациентов, относящихся к классу квази-АГ по SVM-классификации.

### Материал и методы

СМАД с помощью портативных регистраторов серии BPLab (Россия) проведено в амбулаторных условиях 2 группам пациентов. В 1-ю группу вошли 126 молодых здоровых и практически здоровых лиц (группы диспансерного наблюдения ДI и ДII) в возрасте 22 [21; 24] лет, во 2-ю — 49 пациентов с впервые установленной АГ I—II степени, риск 1—3, в возрасте 30 [26; 38] лет. Для анализа результатов СМАД использованы традиционные параметры по А. Н. Рогозе [17], а также линейная регрессия параметров АД с последующим применением к полученным коэффициентам SVM-классификации гемодинамических состояний (по номограмме) и выделением подгруппы лиц с квази-АГ [15, 16].

У 165 пациентов обеих групп (120 из 1-й группы и 45 из 2-й) исследованы также вазомоторная функция эндотелия (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по каротидно-лучевому пути реографическими методами на отечественном преобразователе «Импекард-М» с программным обеспечением. ЭЗВД определяли при пробе с реактивной гиперемией в двух аналогичных пробах (2-я проба — для оценки резерва ЭЗВД). Реографические параметры измеряли в покое, через 1, 2 и 3 мин после снятия окклюзионной манжеты. Определяли относительное изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения  $\Delta(dz/dt)$  (%) на каждой минуте после декомпрессии в обеих пробах, после этого строились диагностические заключения: ЭЗВД не нарушена; умеренно выраженное нарушение ЭЗВД; выраженное нарушение ЭЗВД; резко выраженное нарушение ЭЗВД [18].

На этом же преобразователе исследовали показатели ЦГД: ударный объем (УО, мл); минутный объем (МО, л/мин); сердечный индекс (СИ, л/мин·м<sup>2</sup>); общее периферическое сопротивление (ОПС, дин·с·см<sup>-5</sup>); среднее АД (СрАД, мм рт. ст.); давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ, мм рт. ст.), а также определяли тип ЦГД по этим параметрам (нормокинетиче-

ский, зукинетический, гиперкинетический или гипокинетический) [19].

Соответствие вида распределения признаков закону нормального распределения устанавливали согласно критериям Шапиро—Уилка и Лиллиефорса. Анализ достоверности различий проводили по критериям Манна—Уитни (U-критерий) и  $\chi^2$  (для относительных величин). Различия считались достоверными при  $P < 0,05$ . Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%].

### Результаты и обсуждение

Разработанная с помощью SVM-алгоритма номограмма (рис. 1) позволяет выделить 10 гемодинамических классов:

- артериальная гипотензия гармонического (H1) или дисфункциональных (диастолического — D1 или систолического — S1) типов;

- гемодинамика гармонического типа у нормотензивных лиц (H2);

- латентные гемодинамические нарушения у нормотензивных лиц в виде дисфункциональных типов (диастолического — D2 и систолического — S2);

- квази-гипертензия (квази-АГ) у нормотензивных лиц (H0);

- артериальная гипертензия гармонического (H3) или дисфункциональных (диастолического — D3, систолического — S3) типов.

Важно отметить, что выявлять квази-АГ (см. на рис. 1 область H0) позволяют только величины АД за дневной период наблюдения, тогда как ночью и за суточные периоды происходит «конкретизация» различий между классами нормотензии и АГ с исчезновением области класса квази-АГ.

При использовании SVM-классификатора (номограмма) к классу квази-АГ были отнесены 11 (8,7%) нормотензивных пациентов из 1-й группы: 7 мужчин и 4 женщины в возрасте 22 [22; 26] лет — подгруппа 1.2. Остальные 115 пациентов этой группы составили подгруппу 1.1 — 52 мужчины и 63 женщины того же возраста — 22 [21; 24] лет ( $P > 0,05$ ).

При анализе основных традиционных показателей СМАД в группах наблюдения установлено, что практически здоровые нормотензивные лица из категории квази-АГ (подгруппа 1.2) имеют статистически значимо более высокие показатели АД (САД, ДАД, среднее АД — СрАД)

и индексов «нагрузки давлением» (индексы площади (ИП САД и ИП ДАД), времени (ИВ САД и ИВ ДАД), измерений (ИИ САД и ИИ ДАД) САД и ДАД), чем лица из подгруппы 1.1 (табл. 1). Это относится к данным показателям за все периоды наблюдения (день, ночь, сутки), хотя использованный SVM-классификатор построен на параметрах только дневного АД. На наш взгляд, это обстоятельство может быть косвенным подтверждением того, что выявляемые при линейной регрессии связи параметров АД действительно характеризуют сложившиеся индивидуальные гемодинамические особенности независимо от измеряемых величин АД. Среднестатистические значения указанных показателей у лиц из подгруппы 1.2 хотя и не выходят за пределы принятых норм, но приближаются к верхней их границе. При этом они также достоверно отличаются от этих показателей у пациентов с АГ, как и у лиц из подгруппы 1.1, то есть занимают промежуточное положение между подгруппой 1.1 и группой 2.

У обследованных из подгруппы 1.2 отмечена более высокая вариабельность САД и ДАД ( $P < 0,05$ ), чем у пациентов из подгруппы 1.1, не отличающаяся статистически значимо от вариабельности АД у пациентов с АГ (см. табл. 1).

Достоверные различия между подгруппами 1.2 и 1.1 выявлены и по большинству «индексов нагрузки гипотензией», но в противоположном направлении: у пациентов с квази-АГ ИП, ИВ и ИИ гипотензии по САД за день и за сутки, а также по ДАД за сутки были меньшими. Причем по большинству «гипотензивных» по-

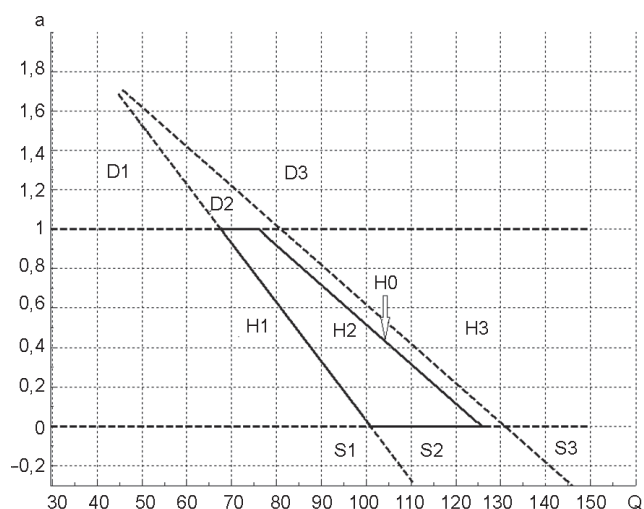


Рис. 1. Диагностическая номограмма для дневного периода измерений АД при СМАД

Таблица 1

**Величины и вариабельность АД, индексы «нагрузки давлением» при СМАД у обследованных пациентов за день, ночь и за сутки**

Показатель СМАД	1-я группа		2-я группа
	подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	
САД 24, мм рт. ст.	117 [110; 123]*,**	126 [120; 128]	134 [130; 141]*
ДАД 24, мм рт. ст.	69 [66; 72]*,**	74 [70; 75]	84 [80; 90]*
СрАД 24, мм рт. ст.	84 [81; 87]*,**	87 [87; 90]	100 [95; 105]*
САД д, мм рт. ст.	121 [114; 129]*,**	128 [125; 132]	140 [136; 145]*
ДАД д, мм рт. ст.	72 [69; 75]*,**	77 [74; 79]	88 [85; 93]*
СрАД д, мм рт. ст.	87 [84; 91]*,**	92 [90; 95]	104 [101; 110]*
САД н, мм рт. ст.	106 [98; 111]*,**	115 [108; 120]	121,5 [114; 131]*
ДАД н, мм рт. ст.	59 [54; 63]*,**	65 [58; 67]	72,5 [69; 80,5]*
СрАД н, мм рт. ст.	74 [69; 78]*,**	80 [77; 82]	87,5 [82,5; 97,5]*
ИП САД 24, %	1 [0; 8]*,**	9 [1; 25]	65 [29; 144]*
ИП САД д, %	1 [0; 7]*,**	8 [1; 12]	47 [24; 111]*
ИП САД н, %	0 [0; 0]**	0 [0; 5]	15,5 [3,5; 44]*
ИВ САД 24, %	2 [0; 7]*,**	15 [2; 22]	48 [28; 67]*
ИВ САД д, %	2 [0; 10]*,**	8 [3; 22]	50 [34; 65]*
ИВ САД н, %	0 [0; 0]**	5 [0; 18]	36 [11; 76]*
ИИ САД 24, %	3 [0; 9]*,**	10 [5; 22]	44 [32; 65]*
ИИ САД д, %	4 [0; 12]*,**	11 [4; 24]	48 [35; 66]*
ИИ САД н, %	0 [0; 0]**	6 [0; 26]	38 [15; 72]*
ИП ДАД 24, %	0 [0; 2]*,**	5 [1; 7]	56 [24; 117]*
ИП ДАД д, %	0 [0; 2]**	3 [0; 3]	37 [15; 67]*
ИП ДАД н, %	0 [0; 0]*,**	1 [0; 4]	12 [4,5; 40]*
ИВ ДАД 24, %	0 [0; 3]*,**	9 [4; 13]	38 [28; 69]*
ИВ ДАД д, %	0 [0; 3]*,**	5 [1; 11]	45 [30; 77]*
ИВ ДАД н, %	0 [0; 1]*,**	11 [0; 24]	37,5 [16; 80]*
ИИ ДАД 24, %	2 [0; 4]*,**	8 [7; 16]	42 [29; 67]*
ИИ ДАД д, %	2 [0; 4]*,**	5 [3; 11]	41 [30; 67]*
ИИ ДАД н, %	0 [0; 0]*,**	11 [0; 21]	34,5 [21; 72]*
Вар САД д, %	9 [8; 11]**	10 [8; 12]	11 [9; 13]
Вар САД н, %	8 [6; 9]**	9 [8; 10]	10 [8; 12]
Вар ДАД д, %	8 [7; 10]	10 [8; 11]	9 [8; 11]
Вар ДАД н, %	7 [5; 8]*,**	9 [7; 9]	8 [7; 10]

Примечания. ВарСАД, ВарДАД — вариабельность САД и ДАД; д — день; н — ночь; 24 — сутки.

Здесь и в табл. 2. \*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в подгруппе 1.2 ( $P < 0,05$ ).

\*\*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми во 2-й группе ( $P < 0,05$ ).

казателей лица из подгруппы 1.2 не отличались от пациентов с АГ. Таким образом, эпизоды значительного снижения АД (менее 100/60 мм рт. ст. днем и 85/48 мм рт. ст. ночью), наблюдавшиеся у некоторых здоровых лиц из подгруппы 1.1, у лиц с АГ практически не встречались, а у пациентов из категории квази-АГ они были крайне редки и кратковременны (табл. 2).

Значимых различий между обследованными из 1-й и 2-й групп по суточному индексу (степени снижения ночного АД), величине и скорости утреннего подъема АД не выявлено, возможно, из-за молодого возраста и достаточно короткого анамнеза заболевания у пациентов 2-й группы, а также малочисленности подгруппы 1.2. Так, нарушения СИ типа

non-dipper по САД и ДАД в подгруппах 1.1, 1.2 и 2-й группе соответственно имели 5 (4,3%) человек, 1 (9,1%) человек, 5 (10,2%) человек; типа over-dipper по САД и ДАД — 3 (6,1%) человека и 3 (2,6%) человека в подгруппе 1.1 и 2-й группе соответственно ( $P > 0,05$ ). Среди нарушений СИ по одному из параметров АД (САД или ДАД) в подгруппах 1.1, 1.2 и 2-й группе чаще всего наблюдались over-dipper по ДАД (44,3%, 18,2% и 34,7% соответственно) и non-dipper по САД (27,8%, 36,4% и 28,6% соответственно).

По исследованным при СМАД показателям ригидности артерий (РТТ<sub>2</sub>,  $\Delta$ х и Ssys) пациенты из обеих подгрупп нормотензивных лиц значимо не различались между собой и отличались от пациентов с АГ (см. табл. 2).

Таблица 2

## Показатели ригидности артерий и «индексы нагрузки гипотензией» у обследованных пациентов за день, ночь и сутки

Показатель	1-я группа		2-я группа
	подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	
РТТ <sub>2</sub> 24, мс	125 [119; 135]**	135 [127; 142]	115 [101; 123]*
РТТ <sub>2</sub> д, мс	120 [113; 129]**	127 [120; 131]	109 [99; 118]*
РТТ <sub>2</sub> н, мс	140 [129; 153]**	158 [135; 165]	126,5 [106; 139,5]*
Alx 24, %	-53 [-60; -47]**	-53 [-61; -39]	-47 [-58; -29]
Alx д, %	-52 [-58; -45]**	-54 [-61; -38]	-46 [-58; -29]
Alx н, %	-55,5 [-63; -47]**	-53 [-61; -40]	-47,5 [-57; -24]
AASI 24	0,31 [0,22; 0,41]	0,34 [0,27; 0,41]	0,34 [0,20; 0,46]
РТТ <sub>2</sub> 24, %	48 [46; 51]**	46 [45; 49]	51 [48; 54]*
Ssys д, %	49 [46; 52]**	47 [45; 49]	52 [48; 55]*
Ssys н, %	46 [43; 49]**	46 [42; 48]	48 [45; 52]
ГИП САД 24, %	0 [0; 2]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИП САД д, %	0 [0; 2]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИП САД н, %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИВ САД 24, %	0 [0; 3]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИВ САД д, %	0 [0; 3]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИВ САД н, %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИИ САД 24, %	1 [0; 5]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИИ САД д, %	0 [0; 5]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИИ САД н, %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИП ДАД 24, %	3 [1; 11]**	1 [0; 2]	0 [0; 0]*
ГИП ДАД д, %	2 [0; 7]**	0 [0; 2]	0 [0; 0]
ГИП ДАД н, %	0 [0; 1]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИВ ДАД 24, %	7 [1; 13]**	3 [1; 6]	0 [0; 0]*
ГИВ ДАД д, %	5 [1; 13]**	3 [0; 7]	0 [0; 0]*
ГИВ ДАД н, %	0 [0; 9]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ГИИ ДАД 24, %	8 [3; 14]**	3 [2; 5]	0 [0; 0]*
ГИИ ДАД д, %	7 [2; 14]**	4 [0; 8]	0 [0; 0]*
ГИИ ДАД н, %	0 [0; 12]**	0 [0; 0]	0 [0; 0]

Примечания. РТТ<sub>2</sub> — время распространения пульсовой волны; Alx — индекс аугментации, Ssys — систолический индекс площади; ГИП САД, ГИП ДАД — «гипотензивные» индексы площади САД и ДАД, ГИВ САД, ГИВ ДАД — гипотензивные индексы времени САД и ДАД; ГИИ САД, ГИИ ДАД — «гипотензивные» индексы измерений САД и ДАД; д — день; н — ночь; 24 — сутки.

Характеристика ЭЗВД у обследованных пациентов представлена на рис. 2. В подгруппе 1.1 доля лиц с выраженными и резко выраженными нарушениями ЭЗВД была достоверно меньшей при достоверно большей доле лиц без нарушения ЭЗВД, чем во 2-й группе, что естественно. Статистически значимые различия между пациентами из подгруппы 1.1 и 1.2 не выявлены, но в подгруппе 1.2 такие различия с группой гипертензивных лиц не установлены, то есть по состоянию ЭЗВД эта подгруппа занимала промежуточное положение между подгруппой 1.1 и 2-й группой.

Значения показателя  $\Delta dz/dt$  у обследованных в пробах с реактивной гиперемией представлены в табл. 3. Видно, что пациенты с АГ в обеих пробах имеют значимо худшие характеристики вазомоторной функции сосудов, чем лица из подгруппы 1.1 и не имеют таких различий с па-

циентами из подгруппы 1.2. Это характеризует пациентов контингента квази-АГ по ЭЗВД (одному из показателей функционального состояния сосудов) как «переходную группу» между здоровыми лицами и пациентами с АГ.

Исследование СРПВ показало, что в обеих подгруппах практически здоровых лиц значения этого показателя не выходили за пределы принятой нормы (10,8 м/с) [18]. В подгруппе 1.1 СРПВ составила 8,3 [7,1; 9,5] м/с, что статистически значимо меньше, чем во 2-й группе — 11 [7; 14,3] м/с. В подгруппе 1.2 этот показатель был 8,7 [6,4; 14] м/с, что значимо не отличается от значений такового как в подгруппе 1.1, так и во 2-й группе (что особенно важно). То есть по СРПВ лица из категории квази-АГ занимают все то же промежуточное положение между нормотензивными лицами из подгруппы 1.1 и пациентами с АГ.



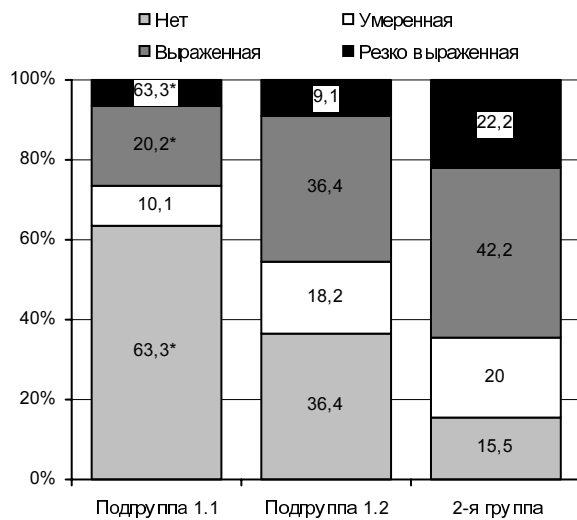


Рис. 2. Характеристика ЭЗВД у обследованных пациентов.

\*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми во 2-й группе ( $P < 0,05$ )

По показателям ЦГД обследованные из подгруппы 1.2 также оказались в промежуточном положении между подгруппой 1.1 и 2-й группой. При этом по показателям ОПС, МО, СИ (исходно, при нагрузке и после отдыха) и по частоте патологических типов ЦГД подгруппа 1.1 статистически значимо отличалась от 2-й группы,

в подгруппе 1.2 таких различий не наблюдалось (табл. 4). По данным исследования ЦГД, у пациентов из подгруппы 1.2 отмечены достоверно более высокие показатели, чем у лиц из подгруппы 1.1, как это имело место и по данным СМАД (см. табл. 1).

Полученные результаты дают основание рассматривать наличие у практически здоровых нормотензивных лиц гемодинамического класса квази-АГ (согласно номограмме гемодинамических состояний) как переходное к АГ состояние, то есть новый класс прегипертензии в широком понимании этого термина. Кроме того, они подтверждают, что значения коэффициентов линейной регрессии параметров АД, лежащие в основе предложенной классификации, отражают индивидуальные характеристические особенности кровообращения у пациентов в интервале времени наблюдения.

Таким образом, применен новый подход к выявлению одного из потенциально «прегипертензивных» состояний гемодинамики — квази-АГ — по данным СМАД с использованием оригинальной номограммы гемодинамических состояний, созданной по коэффициентам линейной регрессии параметров АД с помощью

Таблица 3

#### Показатели $\Delta dz/dt$ (%) в пробах с реактивной гиперемией у обследованных пациентов

Проба, мин	Подгруппа 1.1 (n=109)	Подгруппа 1.2 (n=11)	2-я группа (n=45)	
I	1-я	17,7 [-2,5; 29,9]*	2,1 [-9,3; 29,1]	-4 [-12,6; 2,5]
	2-я	20,1 [3,4; 35,1]*	11,5 [4,4; 18,7]	-0,7 [-9,9; 16,4]
	3-я	15,8 [-2,7; 32,9]*	7,1 [-10; 20,8]	3,3 [-9,8; 15,5]
II	1-я	18,4 [-3,6; 34,6]*	6,7 [1,7; 45,2]*, **	-2,5 [-10,9; 7,6]
	2-я	11,4 [-4,6; 30,9]*	-1,3 [-5,6; 22]	-1,2 [-8,2; 15,2]
	3-я	8,55 [-3,7; 25,8]*	-1,5 [-8,9; 13,7]	0 [-13,2; 20,7]

\*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми во 2-й группе ( $P < 0,05$ ).

Таблица 4

#### Показатели и типы ЦГД у обследованных пациентов

Показатели и типы ЦГД	Подгруппа 1.1 (n=109)	Подгруппа 1.2 (n=11)	2-я группа (n=45)	
Показатели ЦГД	УО, мл	67,8 [55,2; 80,5]*	71,2 [57,6; 79,7]*	56,1 [36,9; 66,2]
	МО, л/мин	5,0 [4,0; 6,0]*	4,8 [4,0; 5,7]	4,0 [3,1; 5,2]
	СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	2,8 [2,2; 3,6]*	2,6 [2,1; 3,3]	2,0 [1,6; 2,7]
	ОПС, дин·с·см <sup>-5</sup>	1527,6 [1212,1; 1892,4]*	1743,3 [1393,7; 2018,6]	2158,1 [1567,2; 2902,2]
	СрАД, мм рт. ст.	92 [84,7; 98,3]*, **	99,7 [91,7; 104,3]	105,3 [93; 114]
	ДНЛЖ, мм рт. ст.	16,9 [16; 18,1]	16,1 [15,3; 17,2]*	17,6 [16,4; 18,3]
Тип ЦГД, абс. (%)	Нормокинетический	57 (52,3%)*	5 (45,4)	13 (28,9%)
	Эукинетический	5 (4,6%)	1 (9,1%)	2 (4,4%)
	Гиперкинетический	23 (21,1%)*	1 (9,1%)	3 (6,7%)
	Гипокинетический	24 (22,0%)*	4 (36,4%)	27 (45,0%)

\*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми во 2-й группе ( $P < 0,05$ ).

\*\*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в подгруппе 1.2 ( $P < 0,05$ ).

SVM-алгоритма интеллектуального анализа данных. Квази-АГ представляет собой клинически латентное состояние (то есть с нормальными измеряемыми величинами АД), при котором организация кровообращения подобна таковой у лиц с явной (диагностированной) АГ.

Среди 126 практически здоровых молодых людей квази-АГ была выявлена у 11 (8,7%) человек. Показатели подавляющего большинства исследованных гемодинамических характеристик у лиц из категории квази-АГ не выходили за верхние границы принятых для этих показателей норм, но занимали промежуточное положение между таковыми у остальных нормотензивных лиц и у пациентов с АГ.

По ряду показателей СМАД выявлены статистически значимые отличия лиц с квази-АГ от остальной группы нормотензивных лиц. Они имели более высокие значения АД (САД, ДАД, СрАД) и индексов «нагрузки давлением» (ИП, ИВ, ИИ САД и ДАД) за все периоды наблюдения (день, ночь, сутки); более высокие показатели Вар САД и Вар ДАД; более низкие значения индексов «нагрузки гипотензией». По вариабельности АД и «гипотензивным» индексам не выявлены достоверные отличия у лиц с квази-АГ от пациентов с АГ, тогда как такие отличия имели остальные нормотензивные лица.

У лиц с квази-АГ по сравнению с остальными нормотензивными лицами чаще отмечались ( $P > 0,05$ ) большая встречаемость и выраженность функциональных нарушений сосудов (нарушение ЭЗВД, повышение СРПВ); увеличение ОПС, снижение СИ и МО, увеличение доли лиц с патологическими типами ЦГД (гипокинетическим и эукинетическим) при исследовании ЦГД. При этом отсутствовали статистически значимые различия по данным показателям с группой пациентов с АГ, тогда как остальные нормотензивные лица по одноименным параметрам демонстрировали достоверные отличия от пациентов с АГ.

Полученные результаты дают основания рассматривать наличие у практически здоровых нормотензивных лиц с гемодинамическим классом квази-АГ (по номограмме гемодинамических состояний) как пограничное с АГ состояние, то есть новый класс прегипертензии, а также подтверждают, что коэффициенты линейной регрессии параметров АД, лежащие в основе предложенной классификации, отражают индивидуальные характеристические особенности

кровообращения пациентов в интервале времени наблюдения.

Учитывая пилотный характер проведенного исследования и малочисленность группы пациентов с выявленной квази-АГ, необходимо продолжить наблюдения в данном направлении с использованием дополнительных методов исследования и увеличением численности групп сравнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации.*— Минск, 2010.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. // *J. Hypertens.*— 2013.— Vol. 31, № 7.— P. 1281—1357.
3. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., et al. // *JAMA.*— 2003.— Vol. 289, № 19.— P. 2560—2572.
4. James P. A., Oparil S., Carter B. L., et al. // *JAMA.*— 2014.— Vol. 311, № 5.— P. 507—520.
5. Qureshi A. I., Suri F. K., Kirmani J. F., Divani A. A. // *Med. Sci. Monit.*— 2005.— Vol. 11, № 9.— P. CR403-9.
6. Pickering T. G., Davidson K., Gerin W., Schwartz J. E. // *Hypertension.*— 2002.— Vol. 40.— P. 795—796.
7. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A., et al. // *Circulation.*— 2001.— Vol. 104.— P. 1385—1392.
8. Хурса Р. В., Чеботарев В. М. // *Клинич. физиология кровообращения.*— 2007.— № 4.— С. 71—77.
9. Хурса Р. В. // *Мед. новости.*— 2013.— № 4.— С. 13—19.
10. Хурса Р. В. // *Артериальная гипертензия.*— 2014.— Т. 5, № 37.— С. 21—28.
11. *Способ диагностики диастолической дисфункции кровообращения: Патент ВУ №6950 / В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса.— Заявка №a20010017; приор. 09.01.2001.*
12. *Способ диагностики систолической дисфункции кровообращения: Патент ВУ №6952 / В. М. Чеботарев, Р. В. Хурса.— Заявка №a20011059; приор. 11.12.2001.*
13. Voitikova M. V., Khursa R. V. // *Nonlinear phenomena in Complex Systems.*— 2012.— Vol. 15, № 2.— P. 203—206.
14. Войтикова М. В., Хурса Р. В. // *Изв. НАН Беларуси. Серия физико-математич. наук.*— 2013.— № 1.— С. 117—122.
15. Войтикова М. В., Хурса Р. В. // *Технологии живых систем.*— 2014.— № 2.— С. 45—53.
16. Войтикова М. В., Войтович А. П., Хурса Р. В. // *Врач и информационные технологии.*— 2013.— № 1.— С. 32—41.
17. Розога А. Н., Никольский П., Ощепкова Е. В. и др. *Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы).*— М., 1997.
18. Полонецкий Л. З., Нечесова Т. А., Ливенцева М. М. и др. // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний.*— 2006.— Вып. 7.— С. 3—26.
19. *Оперативная оценка показателей центральной гемодинамики на основе компьютерной грудной реографии: Методич. рекомендации / Сост. А. В. Фролов и др.*— Минск, 1992.

Поступила 25.02.15.

**QUASI-HYPERTENSION ACCORDING 24-HOUR ARTERIAL BLOOD PRESSURE MONITORING DATA**

R. V. Khursa

**Objective.** To reveal the features of 24-hour arterial blood pressure monitoring (ABPM) traditional indicators, the functional state of vessels and parameters of the central hemodynamics (CH) in the patients referred to the quasi-hypertension class of the SVM-classification of hemodynamic states was the objective of the study.

**Materials and methods.** 24-h ABPM was carried in persons aged up to 30 years: in 126 practically healthy normotensive persons and in 49 hypertensive patients the arterial hypertension (AH) diagnosed for the first time before treatment. The quasi-hypertension subgroup was identified among the normotensive persons by the nomograms of the hemodynamic states developed using the SVM-algorithm of Data Mining on coefficients of linear regression of the blood pressure (BP) parameters. The endothelium-dependent vasodilatation, carotid-radial pulse wave velocity (PWV) and CH parameters were investigated by rheographic methods.

**Results.** Quasi-hypertension was diagnosed in 8.7% of normotensive persons. The prevailing majority of the investigated hemodynamic characteristics of the quasi-hypertensive subjects had an intermediate (boundary) position between those in the

others normotensive persons and in hypertensive patients. Reliable differences between the 24-h ABPM indicators of the quasi-hypertensive persons and of the others normotensive subjects were revealed, i.e. higher values of the BP parameters, of the «hypertension load» indexes, of the BP variability as well as lower «hypotension load» indexes. They demonstrated an enlarged frequency and a higher expression of functional disturbances of vessels, an enlarged frequency of the CH pathologic types ( $P>0.05$ ) but no reliable differences with those indicators in hypertensive patients were observed in the other normotensive persons.

**Conclusion.** The received results give the grounds to consider healthy normotensive persons of the quasi-hypertension hemodynamic class (according to the hemodynamic state nomogram) as belonging to the hypertension transitive class, i.e. to a new class of pre-hypertension.

**Key words:** 24-hour arterial blood pressure monitoring, nomogram of hemodynamic state, pre-hypertension, quasi-hypertension, functional state of vessels, central hemodynamics.

**Адрес для корреспонденции:**

Хурса Раиса Валентиновна.

Белорусский государственный медицинский университет.

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

А. И. ПАЛЬЦЕВ

**ВОПРОСЫ ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ С ИСТОРИКО-ФИЛОСОФСКИХ ПОЗИЦИЙ**

Новосибирский государственный медицинский университет

Интерес к вопросам здоровья и болезни такой же древний, как и сам Человек, с тех пор, как он стал *Homo sapiens*. Уже в животном мире, в каждом виде можно выделить своеобразное поведение особей. Так, старый больной волк уходит из стаи, молодой, получивший раны в бою, находит убежище, где зализывает их. Большой путь нужно было пройти человечеству от опыта первобытного знахаря, ведуна, колдуна, шамана, жреца до современного врача. Вопросами духовного, душевного, соматического здоровья и в настоящее время занимаются не только ученые-медики, практикующие врачи, но и философы, теологи.

Так, в Законе Божьем указывается, что человек трехсоставен и состоит из тела, души и духа. Тело его создано Богом из «праха Земно-

го», поэтому и принадлежит земле. Потребности тела многообразны, но, в общем, сводятся к удовлетворению двух основных источников: самосохранения и продолжения рода. Душа человека является его жизненной силой, в научном мире ее и называют виталистической. Высшим началом в Человеке является дух, он стоит над душой и телом, выступает в роли судьбы, дает им оценку с высшей точки зрения. Важнейшей составляющей духа Человека является Совесть [8].

Вероятно, опираясь на эти постулаты Закона Божьего, Теофраст Парацельс писал: «Человек состоит из духовного, душевного и соматического начала, следовательно, и болезни бывают телесные, душевные и [или] их сочетание» [22]. Спустя почти пять веков после Парацельса к этой мысли возвращается большой австрийский ученый, психиатр, психотерапевт, психолог, философ, переживший ужасы фашистских концлагерей, но не сломленный, В. Франкл. Особо подчеркивая значение духовного в человеке, он писал: «Человек живет в трех измерениях: соматическом, психическом и духовном. Духовное измерение не может быть игнорируемым, так как именно оно делает нас людьми» [10].

Рассматривая в историческом аспекте развитие концепции здоровья, можно выделить ряд периодов: античный, средних веков, новое, новейшее время и современный период. Еще Гиппократ в книге «Об искусстве» писал: «Что касается медицины, то я... прежде всего, определяю, что такое, по моему мнению, есть медицина: она совершенно освобождает больных от болезней, притупляет силу болезней, но к тем, которые уже побеждены болезнью, она не протягивает своей руки, когда достаточно известно, что в данном случае медицина не может помочь» [6]. Вообще следует отметить, что благодаря трудам наших предшественников-врачей, философов, а также современных ученых определения здоровья, существующие в современной науке и практике, разделяют на ряд групп в зависимости от подходов, используемых для их концептуального обоснования.

К первой группе относят те концепции здоровья, в которых используется функционально-биологический подход к его определению. Согласно ему здоровье рассматривают как «нормальную функциональную способность организма», а также «готовность каждого внутреннего органа выполнять свои функции». Или, говоря другими словами, согласно этой концепции человек считается здоровым тогда, когда все способности, присущие ему как индивиду, сбалансированы и взаимосвязаны так, что обеспечивают гармоничное и эффективное функционирование.

С позиций динамического равновесия организма, его функций и окружающей среды рассматривают здоровье человека в соответствии со второй группой концепций. Апологеты такого подхода утверждают, что здоровье — это такое состояние организма, когда функции всех его органов и систем уравновешены с окружающей средой. При таком подходе оно представляет собою состояние динамического (гомеостазис) и статического (гомеостазис) равновесия организма и среды, критерием оценки его считают соответствие структур и функций организма окружающим условиям.

Рассмотрение здоровья с использованием социально-биологического подхода объединяют в третьей группе концепций. В ней социальные и биологические концепции рассматриваются в единстве, при этом приоритетное значение придается социальным факторам. Именно на эти постулаты преимущественно опира-

ется определение «здоровья», данное Всемирной организацией здравоохранения.

Адаптивный подход к здоровью человека определяется в концепции четвертой группы. Адаптация — это процесс приспособления организма, популяции или другой биологической системы к изменившимся условиям существования. В основе адаптации человека лежит выработанная в процессе его эволюционного развития совокупность морфологических, физиологических изменений, направленных на сохранение его внутренней среды — гомеостаза. Следует отметить, что это весьма широкое понятие и важным является выделение адаптации. Ее подразделяют на болевую, вкусовую, к высоте, зрительную, нервных центров, психическую, световую, сенсорную, слуховую, тактильную, темновую, температурную, энзиматическую и другие.

К пятой группе относят концепции здоровья, в основе которых лежит ценностный, или аксиологический подход. Здоровье является основной ценностью для человека, так как только при его наличии возможны полноценная, гармоничная жизнь, удовлетворение духовных и материальных ценностей, участие в трудовом процессе и общественной жизни [16].

Но прежде чем продолжать рассуждения в этом плане, необходимо сделать некоторое отступление, из которого видно, что далеко не всегда вопросы здоровья и болезни удастся уложить в названные пять концепций. В конце 2010 г. произошли два события, в общем-то и не связанные между собой, но требующие осмысления, ибо, так или иначе, они относятся к рассматриваемым в статье вопросам. В сентябре в Загребе прошла конференция Европейского сообщества философии и здравоохранения, а в октябре Нобелевский комитет объявил лауреатом в области медицины и физиологии британского ученого Р. Эдвардса, 1925 г. рождения. В пятидесятых годах он защитил диссертацию в Эдинбургском университете, посвященную развитию органов у мышей. В 1976 г. вместе с гинекологом П. Степной им были начаты опыты по созданию искусственной беременности у человека. В 1978 г. на свет появилась Л. Браун — первый человек, зачатый в пробирке.

На конференции была прочитана лекция Д. Бинбахером — одним из ведущих философов современности, вице-президентом немецкого

Шопенгауэровского общества на тему: «Естественность — как принципы в этике репродуктивной медицины». Автор выделил три критерия «неестественности»:

- 1) степень технических вмешательств;
- 2) степень имитации естественных процессов или создания альтернативных вариантов;
- 3) степень замены естественной вариативности сознательным выбором. Примерами технических вмешательств автор назвал экстракорпоральное оплодотворение, суррогатное материнство и контроль рождаемости по методике Кнауса-Огино. Докладчик и другие ученые, обсуждавшие основной доклад, высказывались весьма негативно по указанным вопросам и упрекали акушеров в создании «сфабрированного» человека, рассматривали репродуктивную медицину как гибридизацию, звучали обвинения в «селекции» людей. Ученый из Швейцарии Р. Андарно заявил, что репродуктивное клонирование должно быть отвергнуто, так как оно противоречит Человеческому достоинству, унижает его [12].

Нобелевский комитет оценил научный аспект проблемы деторождения при невозможности зачатия ребенка естественным путем. Философы обсудили его с другой стороны — морально-этической. В ближайшие годы к нам — интернистам — придут на прием пациенты из числа «зачатых в пробирке». И к этому нужно быть готовыми. Педиатры уже вплотную столкнулись с этим вопросом, и можно вполне определенно сказать, что они бьют тревогу. Так, научный центр здоровья РАМН в 2010 г. опубликовал данные о 65 новорожденных после ЭКО и 17 120 маленьких пациентах, зачатых в естественном цикле. Оказалось, недоношенными родились 24,5% новорожденных после ЭКО, в то время как зачатых в естественном цикле только 4%, двойни — 31,6% и 0,6% соответственно; дети с массой более 4000,0 г — 8,2% и 12%, а с массой менее 1500,0 г — 6,2% и 0,5%. При этом, проанализировав состояние заболеваемости новорожденных за 2001—2004 гг., педиатры указывают, что задержка внутриутробного развития у детей после ЭКО наблюдалась у 21,5%, при естественном зачатии — у 21%, врожденные пороки развития — у 30% и 7% соответственно, внутриутробные инфекции — у 31% и 20%, синдром дыхательных расстройств — у 31% и 14%, патологическая гипербилирубинемия — у 31% и 8%, постгипоксичес-

кое состояние — у 62% и 8%. Следовательно, наряду с научной компонентой, оцененной Нобелевским комитетом, морально-этической, определяемой философами медицины, не менее, а надо полагать, более важной является медицинская составляющая. В ней уже сегодня просматривается целый ряд вопросов, основными из которых, конечно же, являются вопросы физического, духовного и душевного здоровья будущих пациентов. Клиницисты не могут не думать об этом, так как завтра нужно будет практически решать вопросы оказания медицинской помощи пациентам, которые родились после экстракорпорального оплодотворения.

Мы не случайно обратились к философской стороне вопроса, ибо эта наука дает систему знаний о мире как целом. «Предмет философии, — писал известный философ А. Г. Спиркин, — не одна какая-нибудь сторона сущего, а все сущее во всей полноте своего содержания и смысла. Философия нацелена не на то, чтобы определить точные границы и внешние взаимодействия между частями и частицами мира, а на то, чтобы понять их внутреннюю связь и единство» [15].

Наше время, к великому сожалению, характеризуется все большим отхождением ученых-медиков, я не говорю уже о практикующих врачах, от философии. А ведь еще Великий Гиппократ говорил, вдумайтесь только в его слова: «Философия должна быть внедрена в медицину и медицина в философию, ибо все свойства философии сохраняют свое знание в медицине» [6]. Английский философ Ф. Бэкон в трактате «Новый Органон» утверждал: «Медицина, не основанная на философии, не может быть надежной» [3].

Вопросы познания сущности организма человека без понимания его многогранности не могут быть полными, не могут быть продуктивными. Биологические, психические, социальные и космические его компоненты представляют собою единое целое и, несомненно, должны рассматриваться с системных позиций. Биологическое измерение выражается в анатомо-физиологических, генетических составляющих, нервно-мозговых, эндокринных, электрохимических, межорганных и межсистемных взаимоотношениях. Под психологическим измерением понимаются внутренний, душевный, духовный мир человека, его сознательные и бессознательные процессы, воля, пережива-

ния, характер, темперамент. Говоря о роли социального в становлении Человека, следует отметить, что еще Аристотель определял человека как «политическое животное» [1]. Тем самым он подчеркивал в нем наличие двух начал: биологического и социального, замечая, что человек не просто биологический вид, а в первую очередь субъект общественных отношений. В истории известны случаи, когда в силу несчастных обстоятельств маленькие дети попадали к животным. В результате они не владели прямой походкой, членораздельной речью, издавали звуки тех животных, среди которых жили. Их мышление было настолько примитивным, что о нем можно было говорить с известной долей условности. Следовательно, Человек — *Homo sapiens* — представляет собой целостное единство биологического (организменного), психического и социального уровней, которые формируются из природного и социального, наследственного и прижизненно приобретенного уровней.

Человек является составной частью природы и без общения с нею, вне ее он жить не может. Но природа не ограничивается только сферой Земли, она включает в себя и космос. Великие русские ученые К. Э. Циолковский, А. Л. Чижевский и В. И. Вернадский указывали, что мы со всех сторон окружены потоками космической энергии. «Мир астрономических и мир биологических явлений, — писал А. Л. Чижевский, — в глубине человеческого сознания уже много тысячелетий зреет вера, что эти два мира, несомненно, связаны один с другим. И эта вера, постепенно обогащаясь наблюдениями, переходит в знание» [25].

Термин «ноосфера» ввел В. И. Вернадский для обозначения сферы живого и разумного на нашей планете. Ноосфера является естественной средой человека, она оказывает на него формирующее воздействие. Человек, будучи частицей ноосферы, является социально-планетарным существом, и высшее дело его жизни, окончательная цель и смысл его усилий лежат не только в личной судьбе, а прежде всего в социальных судьбах его народа и даже всего человечества [4].

Начиная с античных времен взгляды врачей, ученых эволюционировали. Первоосновой живого организма Гиппократ считал жидкость — воду, существующую в виде крови, желтой и черной желчи, слизи — от количественного и

качественного соотношения которых зависит здоровье и болезнь организма [6].

Гален рассматривал болезнь как «живое существо», проникающее в организм человека и являющееся антиподом здоровью. «Болезнь, — указывал он, — имеет свои возрасты; как и тело, она рождается, растет, достигает зрелости, затем, как бы после некоторого колебания, она устремляется к своему счастливому или несчастливому концу» [9].

Уже в XII веке врач Маймонид (Моше бен Маймон) в «Книге терапии», написанной на иврите для сына Авраама, весьма справедливо замечал: «Причины большинства человеческих болезней в поведении самого человека. Люди не знают, как себя вести, когда они здоровы. Глупцы считают, что врач нужен только больным. На самом деле врач нужен и здоровому, так как поддержание здоровья более важно, чем лечение уже возникшей болезни» [10]. Воистину — лучше не скажешь... Во второй половине XVIII века вышла книга Дж. Б. Морганьи «О местоположении и причине болезней», в которой автор не только подтвердил наличие связи между клиническими симптомами и морфологическими повреждениями, но и доказал, что морфологические повреждения всегда первичны по отношению к связанной с ними клинической симптоматике» [17].

Большую лепту в рассматриваемые в данной статье вопросы внесли русские ученые. Так, в 1784 г. в Геттингене русский врач И. Л. Данилевский защитил диссертацию на тему: «Государственная власть есть самый лучший врач». Главная мысль диссертации заключалась в том, что государство должно заботиться о здоровье населения, на него должна быть возложена забота о потомстве, организации родовспоможения, о подготовке квалифицированных акушерок. В заключении Иван Лукьянович писал: «Исцеления от болезней, искоренения их причин следует искать не от врачей и аптекарей, а только от государственной власти» [10]. В настоящее время, говоря о высоких технологиях в медицине, как организаторы здравоохранения, так и клиницисты подразумевают под этим, в основном, хирургические методы лечения. А ведь еще основоположник российской терапии и военной гигиены М. Я. Мудров писал: «Операции — молчаливые упреки нашему невежеству; где не действует химия живительной

экономии, там мы употребляем огонь и железо. Операции будут совершаться тем реже к утешению человечества, чем пристальнее мы будем исследовать ход раздраженной природы» [10]. И уж совсем по-современному выглядят слова С. Г. Зыбелина, сказанные им еще в конце XVIII века: «Я весьма много в том уверен, что... если бы возможно было сыскать врачество на праздность, на невоздержание и на вредные страсти, то оно было бы всеобщее всем целительное и почти против всех болезней человеческих» [10]. Вспомним только два параметра — избыточную массу тела и ожирение, получивших эпидемическое распространение во многих странах мира.

Приводя определение здоровья, данное в Уставе ВОЗ, многие ученые, клиницисты относятся к нему с определенной долей скепсиса. И, скажем так, наверное, справедливо. Вместе с тем, вероятно, многие и не подозревают, что еще в первой трети XIX века русский ученый И. Е. Дядьковский дал следующее определение: «Жизнь тела человеческого называется здоровой тогда, когда внутренние силы, действующие как в отношении человечества, так и качества их самих, а больной, напротив, называется тогда, когда теряется эта пропорция между ними; все же то, что приводит в нормальное состояние эту нарушенную пропорцию сил, называется лекарством» [10]. Близкое к этому определение здоровья и болезни давал С. П. Боткин: «Проявление жизни в состоянии равновесия, ее отпадении составляет нормальную или здоровую жизнь, благоприятную для ее продолжения. Состояние организма с нарушением равновесия жизни составляет болезнь... Реакция организма на вредно действующие на него влияния и составляет сущность больной жизни» [2]. Особый интерес взгляда на болезнь как на одно из проявлений жизни представляют труды Р. Вирхова. Автор писал, что «болезнь — это жизнь при измененных условиях». Он особо подчеркивал значение союза клиницистов и морфологов. «Патолог из анатомического театра должен идти к постели больного, — утверждал он, — и на этой дороге он должен встретить клинициста, проделывающего путь в обратном направлении» [18]. Развивая идеи великого предшественника, крупный российский патолог, академик И. В. Давыдовский писал: «Болезнь — это жизнь, приспособление организма к условиям существования...

И абсолютное противопоставление патологического физиологическому, как и противопоставление здоровья болезни, с теоретической точки не выдерживает критики» [7].

Ни в коем случае не претендуя на завершенность вопроса, нами предложены определения здоровья и болезни. «Здоровье — это состояние духовного и душевного равновесия, физической крепости, стремления к самосовершенствованию и, прежде всего, в достижении поставленной благородной цели, позволяющее исполнять умственную и/или физическую работу на благо общества и адаптироваться к условиям окружающей среды. Болезнь — это патологическая реакция организма на повреждения, чаще экзогенные, ухудшающая качество жизни человека, могущая приводить к кратковременной или стойкой утрате трудоспособности и даже к смерти» [13].

В предисловии к изданию на русском языке замечательной книги С. Манджони «Секреты клинической диагностики» профессор А. В. Струтынский приводит слова нобелевского лауреата Б. Лоуна о том, что современный врач «больше верит аппаратуре, чем собственным рукам», и добавляет: «собственной голове и собственному опыту» [18]. Действительно: процесс внедрения в клинику новых технологий, диагностических и лечебных стандартов сопровождается весьма опасной тенденцией — утратой врачами способности непосредственного исследования больного и в результате значительного ограничения широты клинического мышления, утраты искусства врачевания.

Часто ли мы наблюдаем такое действие врача, как пальпация области сердца? А ведь она была описана в древнеегипетском папирусе 3500 лет назад, в 1550 году до нашей эры. Но только после выхода в свет в 1628 г. книги У. Гарвея «De motu cordis» движения сердца стали предметом научного обсуждения. Гарвей писал: «Сердце восстает и поднимается вверх к некоей точке так, что в этот момент ударяет изнутри по грудной клетке, и толчок этого удара чувствуется снаружи» [5]. И спустя почти двести лет француз Р. Лаэннек предложил метод аускультации с помощью стетоскопа. «Я скатал четверть листа бумаги в некое подобие цилиндра, — писал он, — и приложил один его конец к области сердца, а другой к своему уху, и был немало удивлен и обрадован, найдя, что могу выслушивать признаки работы серд-

ца гораздо более ясно и отчетливо, нежели при непосредственном прикладывании уха к нужной области» [11].

Но ведь как все новое, несмотря на всю очевидность пользы посредственной аускультации, она встретила возражение. И у кого! Д. Форбс, английский врач, переведивший книгу Лаэннека, в предисловии написал: «Мне представляется в высшей степени сомнительным, что стетоскоп, невзирая на его высокие достоинства, получит всеобщее распространение, поскольку его применение, каким бы благотворным оно ни было, требует долгого времени и причиняет большие неудобства как больному, так и врачу, и все это из-за того, что вид стетоскопа противоречит нашим привычкам и представлениям. Надо признать, что есть что-то нелепое в такой картине: серьезный, исполненный важности врач, выслушивающий грудную клетку больного через длинную трубу, словно болезнь, гнездящаяся там, — это живое существо, которое что-то сообщает ему изнутри» [20]. Заметим, что говорилось это в 1821 г., то есть по историческим меркам не так давно.

В 1761 г. произошло еще одно важное событие для физикальных методов исследования в медицине. Венский врач Л. Ауэнбруггер опубликовал труд на латинском языке «Новое открытие, позволяющее на основании выстукивания грудной клетки обнаруживать скрытые грудные болезни». Но опять же спустя почти 50 лет, только после того, как врач Наполеона I Ж. Корвизар перевел книгу в 1808 г. на французский язык, метод перкуссии получил широкое распространение.

В одном ряду с названными учеными стоит имя русского ученого В. П. Образцова — создателя методической, скользкой, глубокой, топографической пальпации. Им описаны метод определения границ желудка по «шуму плеска», триада симптомов, характерных для энтерита. Но и он не сразу был понят как соотечественниками, так и европейскими учеными. Потребовались годы...

И наконец, сегодня вряд ли можно представить врача, который не знает, какое же артериальное давление (АД) у его пациента. Но кто же стоял у истоков сфигмоманометрии? Гордыми «родителями» и аппарата, и метода являются француз П. Патен, итальянец С. Рива-Роччи, американец Г. Кушинг. Но до открытия Н. С. Ко-

ротковым аускультативного метода определения АД во всем мире использовали пульсовый метод, измеряя таким образом только систолическое АД. После публикации своих данных в России, Германии, Англии в 1905 г. его метод получил всемирное признание, а выслушиваемые при аускультации тоны по праву во всем мире называют тонами Короткова. Казалось бы, самые тривиальные методы физикального обследования, без которых просто нельзя представить практикующего врача, очень непросто входили в повседневную врачебную практику.

В начале статьи мы писали о духовной, душевной и соматической составляющих человека. Наш врачебный опыт позволяет определенно говорить, что лечение пациента может быть эффективным только при учете всех компонентов. Человеку, который в силу каких-то причин потерял ориентиры, вектор в жизни, врач обязан помочь их найти. «...Любой человек не только стремится найти смысл жизни в силу своей внутренней потребности, — писал В. Франкл, — но и находит смысл, причем находит его тремя путями. Прежде всего, человек видит смысл в работе и творчестве. Кроме того, он находит смысл жизни в отношениях с другими людьми, в любви. И даже в самой безнадежной ситуации, в ощущении своей беспомощности перед лицом обстоятельств человек может найти смысл. Все дело в том, как относиться к неотвратимым и неизбежным превратностям судьбы» [22]. Повторим еще раз: пройдя ужасы фашистских концлагерей, этот большой ученый знал, о чем писал.

Несомненно, мы не можем представить лечебную практику без фармакотерапии, физиотерапии и, в показанных случаях, хирургических методов лечения.

И нельзя ни в коем случае никому из практикующих врачей забывать, что настоящий врач, для которого врачебная деятельность есть Служение Человеку, — сам по себе является лекарством — духовным, душевным, а нередко и соматическим.

Как не вспомнить в связи с этим слова великих врачей — ученых, писателей... В. М. Бехтерев: «Если после визита к врачу не стало легче — это не врач» [23]. А. П. Чехов: «Профессия врача — это подвиг. Она требует самоотвержения, чистоты души и чистоты помыслов. Не всякий способен на это» [24]. Еще и еще раз вчитываемся в слова А. де Сент-Экзюпе-



ри, и, как нам представляется, они во многом подходят для завершения статьи: «Я верю, — писал он, — настанет день, когда неизвестно чем больной человек отдастся в руки физиков... Не спрашивая его ни о чем, эти физики возьмут у него кровь, выведут какие-то постоянные, перемножат их одна на другую. Затем, сверившись с таблицами логарифмов, они вылечат одной-единственной пилюлей. И все же, если я заболел, то обращаюсь к какому-нибудь старику — деревенскому врачу. Он взглянет на меня уголком глаза, пощупает пульс и живот, послушает. Затем кашляет, раскурив трубку, потрет подбородок и улыбнется мне, чтобы лучше утолить боль. Разумеется, я восхищаюсь Наукой, но я восхищаюсь и Мудростью» [14]. Таким образом, рассмотрение вопросов здоровья, болезни, диагностики и лечения с историко-философских позиций имеет важное значение в деятельности каждого ученого-медика, практикующего врача. И, заканчивая статью, нам представляется важным определить в качестве выводов следующие положения:

1. Россия, как и передовые страны Европы, США, Израиль, Япония, должна взять курс, не откладывая, на укрепление здоровья нации, на профилактику и существенное увеличение активного долголетия населения страны.

2. Наряду с усилиями государства, высшая медицинская школа должна готовить настоящих высококвалифицированных специалистов, знать вопросы становления и развития медицины в историческом аспекте.

3. Помнить о том, что наши предшественники были не только замечательными врачами своего времени, но и философами. Следовательно, нам нужно соответствовать им, брать с них пример.

4. Помнить, что теснейшая связь организма с окружающей средой осуществляется через питание, движение, искоренение вредных привычек, духовное и душевное равновесие.

5. В этих и других способах сохранения здоровья, активного долголетия, а не только в ле-

чении болезней есть наиважнейшая задача клинической медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аристотель. Литература.— М., 1981.— Т. 3.— С. 343—358.
2. Боткин С. П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции.— М., 1950.— Т. 1.— С. 24.
3. Бэкон Ф. Сочинения.— В 2 т.— М., 1978.— Т. 2.
4. Вернадский В. И. Биосфера и ноосфера.— М., 1989.
5. Гарвей У. Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных.— М., 1945.
6. Гиппократ. Об искусстве // Гиппократ. Избранные книги.— М., 1936.— С. 127—143.
7. Давыдовский И. В. Проблема причинности в медицине.— М., 1962.
8. Закон Божий // Сост. протоиерей С. Словодский.— М., 1966.— С. 113—116.
9. Конвер С. История древней медицины. Вып. 3. Медицина от смерти Гиппократа до Галена включительно.— Киев, 1888.— С. 919, 931.
10. Лазебник Л. Б., Беляева В. С. Российские терапевты.— М., 2010.
11. Лазенек Р. Трактат о грудных болезнях.— Филадельфия, 1823.
12. Лихтерман Б. // Мед. газета.— № 71 от 17.09.2010.— С. 10—11.
13. Пальцев А. И. Образ жизни и здоровье человека.— Новосибирск, 2008.
14. Сент-Экзюпери А. Сочинения.— М., 1964.— С. 574.
15. Спиркин А. Г. Философия: Учебник.— М., 2011.
16. Сточик А. М., Пальцев М. А., Затравкин С. Н. Патологическая анатомия и ее становление в Московском университете.— М., 2009.
17. Философия здоровья человека // Философия медицины / Под ред. Ю. Л. Шевченко.— М., 2004.— С. 417—433.
18. Сточик А. М., Пальцев М. А., Затравкин С. Н., Сточик А. А. // Вестн. РАМН.— 2011.— № 2.— С. 40—52.
19. Струтынский А. В. Предисловие к изданию на рус. языке. В кн. С. Манджони: Секреты клинической диагностики.— М., 2004.
20. Форбс Д. Предисловие к книге Р. Лаэннека «De L'Auscultation Mediate».— Лондон, 1821.
21. Франкл В. Основы логотерапии, психотерапия и религия.— СПб., 2000.
22. Франкл В. Страдания от бессмысленности жизни.— Сиб. универс. изд-во, 2009.
23. Хрусталева Ю. М., Царегородцев Г. И. Философия науки и медицины.— М., 2007.
24. Чехов А. П. Собрание сочинений.— Т. 9.— С. 169—170.
25. Чижевский А. Л. Земное эхо солнечных бурь.— М., 1973.

Опубликовано в журнале «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости».— 2013.— № 1.— С. 56—60.

Печатается с разрешения редакции журнала.



А. В. КАРМАН, С. А. КРАСНЫЙ, Е. А. ЛЕУСИК

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШКАЛЫ PI-RADS ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПОВТОРНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ

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

**Цель исследования.** Изучение прогностического значения шкалы PI-RADS у пациентов с негативным результатом первичной систематической биопсии и сохраняющимся клиническим подозрением на рак предстательной железы (РПЖ).

**Материал и методы.** В исследование включены 134 пациента с отрицательным результатом первичной биопсии простаты и сохраняющимся клиническим подозрением на РПЖ. Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее анализ крови на определение уровня свободного и общего простато-специфического антигена (ПСА), [-2]проПСА, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мп-МРТ) органов таза с оценкой результатов по системе PI-RADS. Пациенты с местнораспространенным и метастатическим РПЖ не включались в исследование.

**Результаты.** РПЖ диагностирован в прицельных биоптатах из мп-МРТ-зон у 31 (32,6%) пациента. При пороговом значении 10 баллов и более метод мп-МРТ с оценкой по шкале PI-RADS обладает чувствительностью 90,3%, специфичностью 92,2% и точностью 91,8%.

**Заключение.** Оценка результатов мп-МРТ по шкале PI-RADS позволяет выполнять клинически значимую стратификацию риска выявления РПЖ и на основании этого отбирать кандидатов для проведения повторной мультифокальной биопсии простаты, существенно уменьшая при этом количество необоснованных повторных вмешательств на предстательной железе.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, шкала PI-RADS, измеряемый коэффициент диффузии, диффузионно-взвешенные исследования, динамическая МРТ.

Рак предстательной железы (РПЖ) в конце XX и начале XXI века стал не только медицинской, но также социальной и экономической проблемой, поскольку распространенность данной патологии в мире имеет высокие показатели и заболеваемость продолжает увеличивать-

ся. РПЖ занимает 1—3-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости во многих европейских странах, а в структуре мировой смертности от онкологических заболеваний — 5-е место [1].

Если в 2003 г. данная патология занимала 5-е (8,2%) ранговое место в структуре мужской заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь, то в 2013 г. она разделила 1-е ранговое место со злокачественными новообразованиями легких (15,9%) [2, 3]. По удельному весу в структуре онкологической смертности мужчин в нашей стране РПЖ в 2013 г. вышел на 3-е место [3].

В настоящее время наиболее чувствительным и специфичным визуализационным методом диагностики РПЖ является мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мп-МРТ) [4—7].

Учитывая высокие диагностические показатели мп-МРТ, Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать данный метод для выявления подозрительных очагов в предстательной железе с последующей целенаправленной биопсией диагностированных изменений в случаях, если, несмотря на отрицательные результаты первичной биопсии, сохраняется клиническое подозрение на РПЖ [8].

Однако интерпретация данных мп-МРТ во многом остается интуитивно-субъективной и зависит от опыта и квалификации врача, настроек МР-сканера и способа введения контрастного вещества. Следует отметить, что для других органов, например, молочной железы, печени, щитовидной железы созданы стандартизованные схемы описания мп-МРТ-исследований и разработаны критерии стратификации риска злокачественного поражения.

Основываясь на положительном опыте применения балльной системы интерпретации мп-МРТ молочной железы Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) в 2012 г. предложило шкалу оценки данных визуализационных методов исследования в диагностике РПЖ — Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) [9]. Основной целью создания PI-RADS было снижение

вариабельности заключений при описании мп-МРТ-исследования различными специалистами и получение единообразия представления данных для научных исследований.

До сих пор остается актуальным вопрос выбора порогового значения суммы баллов по данной оценочной шкале для точного определения вероятности наличия РПЖ и стратификации пациентов по группам риска. В настоящее время проводится множество проспективных исследований с целью валидации системы PI-RADS и разработки научно обоснованных рекомендаций для клинических специалистов [10—12].

Целью данной работы явилось изучение прогностических свойств шкалы PI-RADS у пациентов с негативным результатом первичной систематической биопсии и сохраняющимся клиническим подозрением на РПЖ.

### Материал и методы

В исследование включены 134 пациента с отрицательным результатом первичной биопсии простаты, выполненной в различных медицинских учреждениях Республики Беларусь, и сохраняющимся повышением уровня общего простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови более 4 нг/мл и/или наличием простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) тяжелой степени или атипичной мелкоацинарной пролиферации (ASAP) в материале первичной биопсии.

Все пациенты прошли в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2013—2014 г. комплексное обследование, включавшее анализ крови на определение уровня свободного и общего ПСА, [-2]проПСА, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы и мп-МРТ органов таза с оценкой результатов по системе PI-RADS.

Возраст пациентов составил 46—83 года, средний — 64,8 года. Среднее значение общего ПСА перед первичной биопсией составляло 9,5 нг/мл (разброс значений 2,6—26,3 нг/мл), перед повторной — 11,0 нг/мл (разброс значений 0,4—40,7 нг/мл). Среднее значение свободного ПСА перед повторной биопсией составило 1,6 нг/мл (разброс значений 0,2—11,1 нг/мл).

Повторная мультифокальная биопсия выполнялась в среднем через 12,8 мес после первичной процедуры.

Пальцевое ректальное исследование проводил уролог в консультативно-поликлиническом отделении центра: подозрительные образования пальпировались у 22,9% пациентов, у 77,1% — без особенностей.

ТРУЗИ предстательной железы выполняли на сканере «Hitachi Preurus Hi Vision» (Япония), биопсию выявленных при мп-МРТ зон осуществляли под ТРУЗ-контролем путем проведения специальных расчетов.

Мп-МРТ органов малого таза выполняли на магнитно-резонансном томографе «Optima 450w» («Дженерал Электрик», США) (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с использованием поверхностной катушки. Эндоректальную катушку не применяли.

Протокол сканирования, разработанный в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, соответствовал требованиям ESUR и включал следующие последовательности: T2-ВИ в аксиальной и коронарной плоскостях, T1-ВИ в аксиальной плоскости, динамическую МРТ, диффузионно-взвешенные исследования (ДВИ) для значений  $b=0$  и  $b \geq 1000$  с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Измерения ИКД проводили для значения  $b=1000$  с/мм<sup>2</sup>. МР-спектроскопию не выполняли. Введение контрастного вещества проводили внутривенно болюсно из расчета 0,1 ммоль/кг.

Качество полученных изображений было достаточным для оценки по системе PI-RADS (табл. 1). Оценивали мп-МР-томограммы несколько экспертов, опыт работы которых на МРТ составлял 3—10 лет.

Повторную биопсию предстательной железы выполняли под контролем ТРУЗИ с применением местной анестезии, использовали биопсийные пробоотборники фирмы «Sterylab» (Италия) и одноразовые биопсийные иглы к ним диаметром 18G.

У каждого пациента взято по 24 образца ткани простаты из зон, предусмотренных протоколом систематической биопсии. Дополнительно брали прицельные биоптаты из участков, подозрительных на злокачественное поражение по данным мп-МРТ и ТРУЗИ.

Полученные при биопсии образцы ткани предстательной железы направляли на морфологическое исследование в отделение патоморфологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Морфологическое заключение содержало данные о наличии или

## Шкала PI-RADS

Признак	Балл
1. T2-ВИ периферической зоны: однородно высокий сигнал от периферической зоны; линейные, с неровными или «географическими» краями очаги пониженной интенсивности сигнала, обычно с нечеткими границами; очаги промежуточного характера, не попадающие в категории 1—2 и 4—5;	1 2 3
очаги абстрактной формы, однородно низкой интенсивности сигнала, ограниченные предстательной железой; очаги абстрактной формы, однородно низкой интенсивности сигнала, вступающие в капсулу железы, или распространяющиеся за нее, или имеющие характеристики масс-эффекта (выбухание капсулы), или широко (>1,5 см) соприкасающиеся с поверхностью	4 5
2. T2-ВИ транзиторной зоны: неоднородная гиперплазия транзиторной зоны с четкими контурами: «организованный хаос» («organized chaos»); очаги однородного снижения интенсивности сигнала, четко ограниченные, происходящие из транзиторной зоны или участка доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ); очаги промежуточного характера, не попадающие в категории 1—2 и 4—5;	1 2 3
очаги однородного снижения интенсивности сигнала с нечеткими контурами: «размазанный рисунок углем» («erased charcoal sign»); очаг, соответствующий по характеристикам пункту 4, но распространяющийся на переднюю часть фибромускулярной стромы или передний рог периферической зоны, обычно линзовидной или капелевидной формы	4 5
3. ДВИ: отсутствует снижение ИКД по сравнению с нормальной тканью железы, нет повышения интенсивности сигнала на изображениях с высоким значением b ( $\geq 800$ ); диффузное повышение интенсивности сигнала на изображениях $b \geq 800$ и соответствующим снижением ИКД, без признаков очагового образования, однако допускаются участки линейной, треугольной формы, с «географическими» очертаниями;	1 2
очаги промежуточного характера, не попадающие в категории 1—2 и 4—5;	3
образования очагового характера со снижением ИКД, изоинтенсивные на изображениях с высоким значением b ( $\geq 800$ );	4
очаговое образование повышенной интенсивности сигнала на изображениях с высоким значением b ( $\geq 800$ ) со сниженным ИКД	5
4. МРТ с контрастным усилением: 1-й тип кривой контрастного усиления; 2-й тип кривой контрастного усиления; 3-й тип кривой контрастного усиления;	1 2 3
очаговое накопление контрастного вещества со 2-м или 3-м типом кривой контрастного усиления;	+1
асимметричный очаг или очаг, имеющий нехарактерное расположение и 2-й или 3-й тип кривой контрастного усиления	+1

отсутствии злокачественной опухоли, ее локализации в органе, степени дифференцировки по шкале Глисона, количестве пораженных опухолью столбиков и проценте пораженной ткани.

В ходе статистической обработки данных определены основные показатели диагностической эффективности мп-МРТ с оценкой по шкале PI-RADS — чувствительность, специфичность и точность при выборе различного порогового значения. Анализ результатов исследования выполняли с использованием программного пакета STATISTICA 7.

### Результаты и обсуждение

По данным визуализационных методов исследования, медиана общего объема простаты у обследуемых пациентов составила

43,4 см<sup>3</sup> (разброс значений 14,6—184,9 см<sup>3</sup>), объема транзиторной зоны — 26,0 см<sup>3</sup> (разброс значений 4,2—161,6 см<sup>3</sup>).

При мп-МРТ диагностировано 134 гипоинтенсивных на T2-ВИ зоны у 95 (70,9%) пациентов.

Ограничение диффузии отмечалось в 66,4% выявленных образований, среднее значение ИКД в них составило  $0,98 \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Накопление контрастного вещества, характерное для злокачественного поражения (3-й тип накопления контрастного вещества), определялось в 35,8% гипоинтенсивных на T2-ВИ зон.

РПЖ диагностирован в прицельных биоптатах из мп-МРТ-зон у 31 (32,6%) пациента. Степень злокачественности выявленных очагов варьировала от 5 до 9 суммарных баллов по шкале Глисона.

При оценке мп-МРТ-исследований по шкале PI-RADS получены значения от 4 до 18 баллов, медиана составила 6 баллов. У пациентов с морфологически подтвержденным РПЖ медиана оценки составила 16 баллов, с отрицательным результатом повторной биопсии — 6 баллов.

Пример одного из исследований, получивших наибольшее количество баллов по шкале PI-RADS, представлен на рис. 1—3.

Относительно выбора оптимального прогностического значения суммы баллов по шкале PI-RADS D. Portalez и соавт. на основании обследования 129 пациентов с негативным результатом первичной систематической биопсии и сохраняющимся клиническим подозрением на

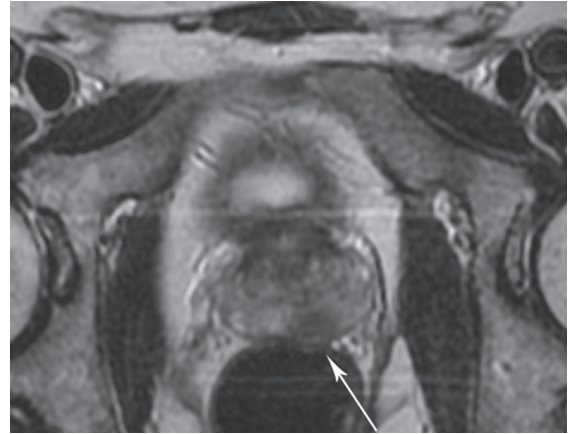
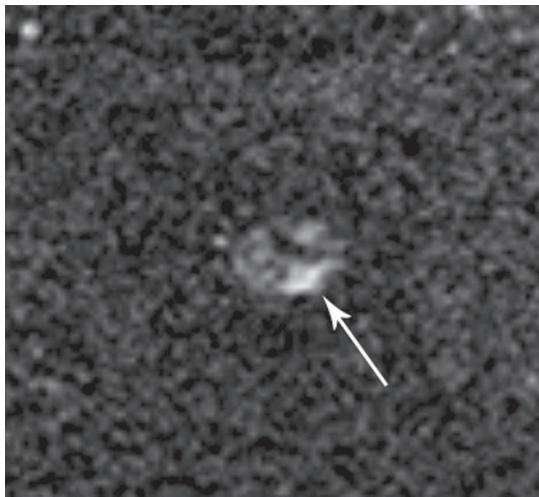
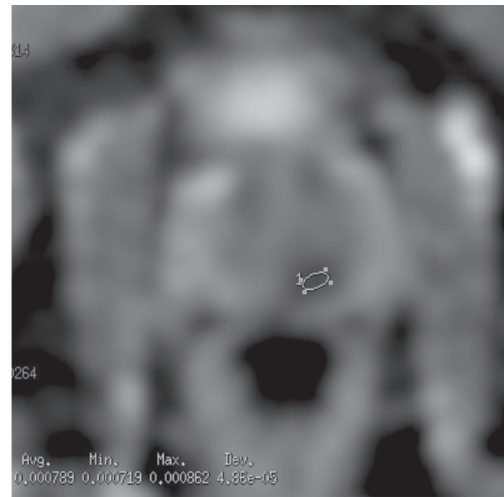


Рис. 1. Т2-ВИ. Аксиальная проекция: в периферической зоне слева определяется очаг абстрактной формы, однородно низкой интенсивности сигнала (стрелка), оценка — 5 баллов по шкале PI-RADS

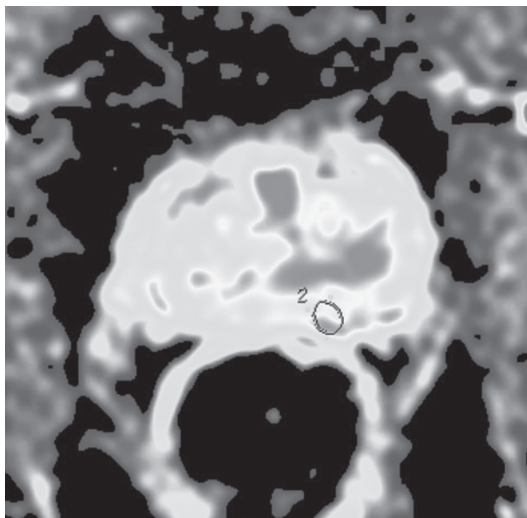


а

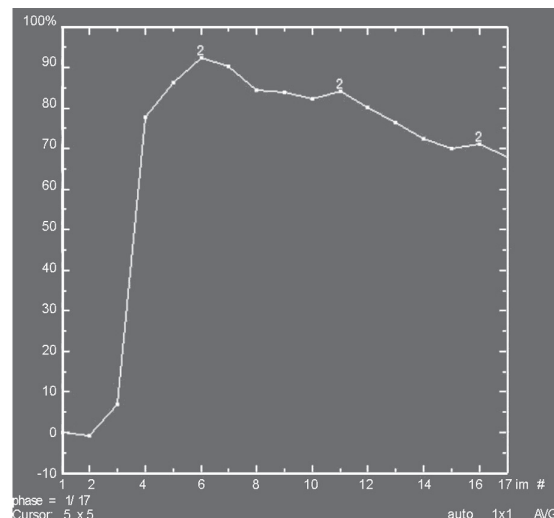


б

Рис. 2. ДВИ и карта ИКД. Оценка — 5 баллов по шкале PI-RADS: а — ДВИ, b=1000 — очаговое образование повышенной интенсивности сигнала на изображениях (стрелка); б — карта ИКД — снижение ИКД до 0,79



а



б

Рис. 3. Динамическая МРТ. Асимметричный очаг, имеющий 3-й тип кривой контрастного усиления, оценка — 5 баллов по шкале PI-RADS: а — зона максимального накопления контрастного вещества; б — кривая контрастного усиления

РПЖ предложили в качестве порогового уровня принять значение 9 баллов и более [13]. Как видно из гистограммы (рис. 4), в нашем исследовании наибольшая доля положительных морфологических результатов получена при биопсии очагов, оцененных суммарно на 10 баллов и более.

Данное значение было принято за пороговое при вычислении основных статистических показателей диагностической эффективности мп-MPT с оценкой результатов по шкале PI-RADS. Также были рассчитаны показатели для суммарного порога, составляющего 9 баллов и более, чтобы сравнить с результатами, полученными указанными выше авторами (табл. 2).

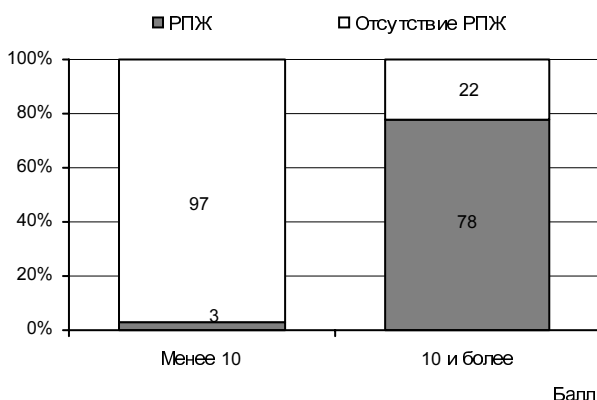


Рис. 4. Выявление РПЖ в зависимости от суммарной оценки по шкале PI-RADS

L. Voesen и соавт. предложили выделять группы риска выявления РПЖ при повторной биопсии на основании оценки данных-мп-MPT по шкале PI-RADS: низкого (менее 10 баллов), промежуточного (10—12 баллов) и высокого риска (более 12 баллов) [10]. Результаты сравнения удельного веса положительных повторных биопсий в проведенном исследовании и по данным указанных авторов представлены на рис. 5.

Учитывая значительное количество положительных результатов биопсии в группе промежуточного риска, полученное в нашем исследовании, считаем нецелесообразным разделение на группы риска и достаточным использование только порогового значения 10 баллов и более.

Таким образом, мп-MPT с оценкой результатов по шкале PI-RADS позволяет осуществлять клинически значимую стратификацию риска выявления РПЖ и на основании этого отбирать кандидатов для повторной мультифокальной биопсии простаты, существенно уменьшая при этом количество необоснованных повторных вмешательств на предстательной железе.

При пороговом значении 10 баллов и более указанный метод дает возможность с высокой точностью (91,8%) предсказать положительный результат повторной систематической биопсии.

Таблица 2

### Диагностические характеристики шкалы PI-RADS

Оценка по шкале PI-RADS	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Собственные данные:			
≥9 баллов	90,3	90,3	90,3
≥10 баллов	90,3	92,2	91,8
D. Portalez и соавт.:			
≥9 баллов	73,5	81,5	80,4

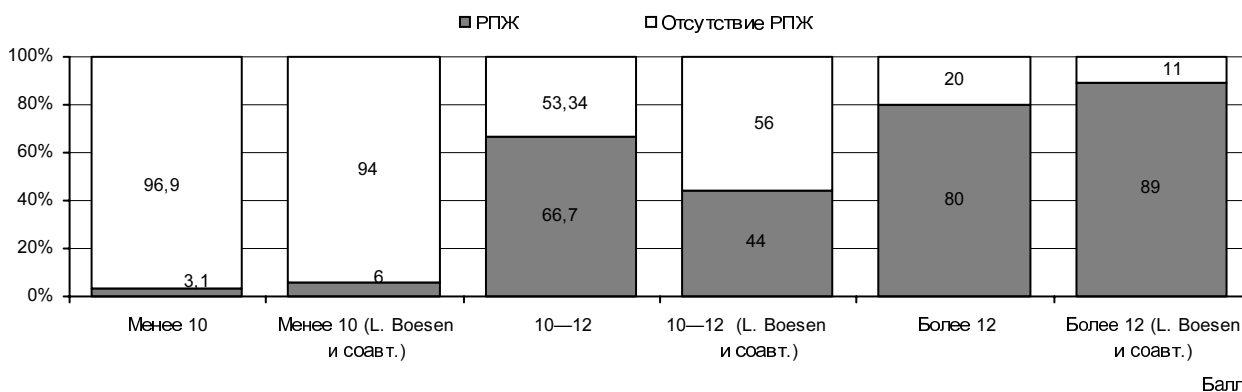


Рис. 5. Выявление РПЖ в зависимости от групп риска, установленных по сумме баллов шкалы PI-RADS

## ЛИТЕРАТУРА

1. Globocan 2008 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://globocan.iacr.fr>.— Дата доступа: 04.11.2014.
2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003—2012) / Под ред. О. Г. Суконко.— Минск, 2013.
3. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004—2013) / Под ред. О. Г. Суконко.— Минск, 2014.
4. Мищенко А. В. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике заболеваний внутренних половых органов у мужчин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 2010.
5. Мамонтова И. С., Алексеев Б. Я., Нюшко К. М., Москвина Л. В. // Материалы Невского радиологического форума.— СПб., 2014.— С. 198—199.
6. Futterer J. J., Verma S., Hambrock T. // *Abdom. Imag.*— 2012.— Vol. 37. — P. 892—896.
7. Bjurlin M. A., Meng X., Le Nobin J., et al. // *J. Urol.*— 2014.— Vol. 192.— P. 648—658.
8. Heidenreich A., Bastian P. J., Bellmunt J., et al. // *Guidelines on Prostate Cancer.*— EAU, 2011.
9. Barentsz J. O., Richenberg J., Clements R., et al. // *Eur. Radiol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 746—757.
10. Boesen L., Neorgaard N., Chabanova E., et al. // Режим доступа: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/21681805.2014.925497>.
11. Grey A. D., Chana M. S., Popert R., et al. // Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041307>.
12. Bomers J. G. R., Jelle O. // Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070484>.
13. Portalez D., Mozer P., Cornud F., et al. // *Eur. Urol.*— 2012.— Vol. 62.— P. 986—996.

Поступила 11.12.14.

## USE OF PI-RADS SCALE FOR IDENTIFYING INDICATIONS FOR PROSTATE RE-BIOPSY

A. V. Karman, S. A. Krasny, E. A. Leusik

**Objective.** Studying of the PI-RADS scale prognostic value for patients having negative results of the primary systemic biopsy and demonstrating clinical signs of prostate carcinoma was the objective of the work.

**Materials and methods.** The study included 134 patients having negative results of the primary systemic biopsy and demonstrating clinical signs of prostate carcinoma. Every patient was examined complexly — the blood free and total prostate specific antigens (PSA), [-2]-pro-PSA were determined, digital rectal examinations, prostate transrectal ultrasound examinations, and pelvic organs multiparameter magnet resonance tomography (mp-MRT) were carried out followed by the results assessing by the PI-RADS system. No patient with the prostate regional cancer and metastatic cancer was included in the study.

**Results.** Prostate carcinoma was diagnosed in the target biopsates from the mp-MRT areas of 31 (32.6%) patients. The mp-MRT method combined with assessing by the PI-RADS scale demonstrated 90.3% sensitivity, 92.2% specificity, and 91.8% accuracy the threshold value being 10 points or more.

**Conclusion.** The mp-MRT data assessing by the PI-RADS scale allows stratify the risk of prostate development that is clinically valid and basing on the results select candidates for a second prostate multifocal biopsy cutting markedly the number of not substantiated prostate re-interventions.

**Key words:** prostate carcinoma, multiparameter magnet resonance tomography, PI-RADS scale, measurable diffusion coefficient, diffusion weighed studies, dynamic MRT.

## Адрес для корреспонденции:

Карман Андрей Вениаминович.  
РНЦП онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова.

223040, Минский р-н, а/г Лесной; сл. тел. (8-029) 385-94-93.

С. В. КАПАЦЕВИЧ, Е. В. КИСУРИН,  
Э. В. БАРАБАНОВА, Д. В. НАУМЕНКО

## МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДИССЕКЦИИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

РНПЦ неврологии и нейрохирургии,  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*В этиологической структуре инфарктов мозга спонтанная диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий занимает 2%, но среди пациентов молодого возраста является одной из наиболее частых причин (25—28%) развития инсультов и транзиторных ишемических атак. В отечественной неврологии, нейрохирургии и рентгенологии диагностика этой патологии остается на уровне казуистики. На основании собственных наблюдений (31 случай с верифицированным диагнозом) рассмотрены характерные симптомы артериальной диссекции при цифровой субтракционной ангиографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии брахиоцефальных и церебральных артерий.*

**Ключевые слова:** спонтанная диссекция, внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия, цифровая субтракционная ангиография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Диссекция (расслаивание) артерии заключается в надрыве интимы и проникновении крови между оболочками сосуда с образованием расслаивающей интрамуральной гематомы, которая распространяется вдоль стенки сосуда. Наиболее частым вариантом артериальной диссекции является образование расслаивающей гематомы преимущественно между интимой и медией, что проявляется сегментарным либо множественным пролонгированным стенозом, либо окклюзией пораженного сосуда. Прорыв крови в субадвентицию сосуда приводит к появлению псевдоаневризм (синонимы: расслаивающие аневризмы, ложные аневризмы). Редко наблюдаемый двойной разрыв интимы (проксимальный и дистальный) характеризуется двойным кровотоком: через истинный, как правило, стенозированный просвет, и ложный — через интрамуральную гематому [12, 21, 24]. Схема вариантов артериальной диссекции представлена на рис. 1 (цв. вклейка). Спонтанная артериальная диссекция может возникнуть в разных сосудах организма человека. Наиболее известной клинической формой патологии является расслаивающая аневризма аорты (МКБ 10: I71 — аневризма и расслоение аорты).

Экстракраниальные участки внутренних сонных артерий (ВСА) и позвоночных артерий (ПА) наиболее часто подвергаются диссекции по сравнению с интракраниальными и другими артериями аналогичного калибра. Избирательность поражения объясняется большей подвижностью указанных сосудов и возможностью их травмирования прилежащими костными структурами, такими как шейные позвонки, шиловидный отросток [18]. Некоторые авторы отмечают, что экстракраниальная и интракраниальная диссекции ВСА и ПА наблюдаются с одинаковой частотой [5].

Впервые спонтанная каротидная диссекция описана в середине прошлого века, однако только в конце 70-х годов были обобщены современные подходы к диагностике данной патологии [6, 8, 17]. Этому способствовало появление неинвазивных методов визуализации головного мозга и артерий, участвующих в его кровоснабжении, — магнитно-резонансной и компьютерной томографии (МРТ, КТ), магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографии (МРА, КТА), ультразвуковой доплерографии магистральных артерий шеи.

Заболеваемость при спонтанной диссекции брахиоцефальных артерий (сдБЦА) составляет в развитых странах 4,5—5,0 случая на 100 000 населения в год, при этом на долю сдВСА приходится 2,5—3,0 случая, а сдПА — 1,0—1,5 случая на 100 000 населения в год [7, 10, 14]. В этиологической структуре инфарктов мозга сдБЦА занимает 2%, однако среди пациентов молодого возраста является одной из наиболее частых причин (25—28%) развития инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) [2, 9, 23, 25]. В отечественной неврологии и рентгенологии прижизненная диагностика этой патологии остается на уровне казуистики. Важность ранней диагностики спонтанной артериальной диссекции определяется необходимостью своевременного назначения адекватной терапии, что, по данным зарубежных авторов, уменьшает риск развития инсультов и отдаленных осложнений и, следовательно, позволяет предотвратить тяжелую инвалидизацию молодых и пациентов среднего возраста [22].

Диссекция БЦА может возникнуть на любом участке сосуда. Наиболее частой, типичной локализацией для ВСА является экстракраниальный отдел на 1,5—2 см дистальнее бифуркации



общей сонной артерии до точки входа в канал сонной артерии (canalis carotis) пирамиды височной кости; для ПА — экстракраниальный отдел на уровне позвонков C<sub>I</sub>—C<sub>II</sub>, однако нередко расслоение наблюдается в проксимальном отделе до входа в отверстие поперечного отростка позвонка C<sub>VI</sub>. Диссекция средней мозговой и базилярной артерий встречается редко [4].

Отличительной клинической особенностью сдБЦА является возможность реканализации артерии (спонтанной либо в результате лечебных воздействий) вплоть до полного восстановления топографии сосуда, что отличает данную патологию от других стенозирующих поражений. Результаты проспективного наблюдения 177 пациентов с диссекцией БЦА в Стэнфордском инсультном центре показали, что разная степень реканализации пораженных артерий наблюдалась у 58,8% пациентов, чаще у женщин. При этом полное или почти полное восстановление просвета сосуда наступало в течение 4,7±2,5 мес, в случаях окклюзии просвета сосуда в результате диссекции тенденции к реканализации не выявлено [26]. В обзоре по экстракраниальной диссекции БЦА, выполненном G. J. Redeker [23], приводятся данные о большем удельном весе положительных ангиологических изменений в динамике: восстановление сосудистой стенки с уменьшением стеноза в течение 3—6 мес после дебюта диссекции — в 90% случаев, признаки реканализации при окклюзии — в 50%, полное разрешение расщепляющихся аневризм — в 5—40%, уменьшение в размерах — в 15—30%, сохранение в неизменном виде — в 50—65%. Таким образом, спонтанная артериальная диссекция является динамическим процессом, что требует особых подходов к диагностике и контролю течения заболевания.

Нами проанализированы возможности методов нейровизуализации у 31 пациента с вери-

фицированным диагнозом сдБЦА в возрасте 23—63 лет (18 мужчин, 13 женщин). Спонтанная каротидная диссекция диагностирована у 18 пациентов (12 мужчин, 6 женщин, средний возраст 41,5 года), в 13 случаях выявлена сдПА (7 мужчин, 6 женщин, средний возраст 42,8 года), из них в 1 случае — двусторонняя. Верификацию артериальной диссекции проводили с использованием дигитальной субтракционной ангиографии (ангиографический комплекс «Siemens Polytron 1000»), МРТ (аппараты «Picker Polaris» 1,0Т и «Philips» 1,5Т) и спиральной КТ головного мозга (аппарат «GE LightSpeed Pro32»). Всем пациентам выполняли инвазивное либо неинвазивное исследование БЦА: МРТ/МРА — в 6 случаях, КТ/КТА — в 7, дигитальная субтракционная ангиография (ДСАГ) — в 9; еще 9 человек обследованы с использованием нескольких методик в комплексе. По мере накопления опыта диагностики сдБЦА чаще стали применять неинвазивные методики ангиовизуализации, в то время как ДСАГ назначали при планировании эндоваскулярного лечения. Результаты консервативного лечения проанализированы у 5 пациентов с сдБЦА при длительности наблюдения от 4 мес до 1,5 года.

Золотым стандартом диагностики сдБЦА является ДСАГ. Ангиографическая картина при сдБЦА вариабельна и зависит от протяженности интрамуральной гематомы и объема внутрипросветного тромба, который образуется в месте дефекта интимы. Основные ангиографические признаки экстракраниальной сдВСА приведены в табл. 1.

Наиболее частыми ангиографическими проявлениями экстракраниальной сдВСА являются конусовидное (особенно в проксимальных отрезках стенозированного просвета) либо пролонгированное сужение артерии в типичных местах с гладкими или слегка неровными краями (рис. 2, 3; цв. вклейка). Признаки окклюзии-

Таблица 1

**Ангиографические критерии сдВСА [21]**

Признак	Частота, %
Конусовидное сужение (стеноз) артерии с гладкими или слегка неровными краями	47,4
Окклюзия: в форме «крысиного хвоста» или «гламени свечи»	28,9
Мешотчатая или фузиформная аневризматическая дилатация (псевдоаневризма)	17,1
Дилатация с неровными краями	5,3
Ложный или двойной просвет артерии	1,3
Наличие интимального лоскута	—

рующей диссекции менее специфичны, поскольку иные причины окклюзии (атеросклеротическое поражение, тромбоэмболия) имеют сходную картину при ДСАГ.

Инвазивная ангиография представляет собой достаточно чувствительный метод для выявления псевдоаневризм, что будет рассмотрено ниже. Визуализация на ДСАГ интимального лоскута или ложного просвета артерии являются патогномичными, однако непостоянными симптомами диссекции.

Ангиографические проявления сдПА в порядке уменьшения частоты выявления представлены: стенозом (часто неправильной формы или конусовидный), псевдоаневризмой, окклюзией, интимальным лоскутом (рис. 4; цв. вклейка). Однако следует отметить, что протяженный или конусовидный стеноз и псевдоаневризмы относятся к непрямым признакам сдПА, а патогномичные симптомы — двойной просвет, интимальный лоскут — выявляются реже, чем при сдВСА, в связи с чем не всегда удается установить окончательный диагноз при применении только ангиографических методов.

ДСАГ является инвазивным методом обследования и может сопровождаться рядом потенциальных осложнений. К ним относятся: ТИА и инфаркты мозга в результате тромбоза, эмболии, спазма артерий; травма сосудистой стенки и, как следствие, — ятрогенная диссекция, псевдоаневризма и даже перфорация артерии; развитие почечной недостаточности, осложнения в области пункционного отверстия и другие. Частота осложнений в ведущих зарубежных и отечественных клиниках составляет около 0,5—0,7%. Риск развития осложнений увеличивается у пожилых, у пациентов с выраженным

атеросклерозом, системными и различными сосудистыми заболеваниями, при остром субарахноидальном кровоизлиянии, а также зависит от длительности процедуры, качества инстументария, дозы контрастного вещества. Относительные противопоказания к проведению ДСАГ: непереносимость йодсодержащих контрастных средств, гипотензия, выраженная гипертензия, коагулопатии, почечная и сердечная недостаточность.

Альтернативным неинвазивным методом диагностики артериальной диссекции признана МРТ. При МР-исследовании выявляются все признаки артериального расслаивания, отмеченные ранее. Важной дополнительной опцией МРТ является возможность изучения виртуальных аксиальных сосудистых срезов, которые дают информацию о состоянии сосудистой стенки и, таким образом, позволяют визуализировать интрамуральную гематому. При выполнении повторных МР-исследований в динамике можно проследить типичную эволюцию МР-сигнала от интрамуральной гематомы, такую же, как и при внутримозговой гематоме [11, 19]. В табл. 2 представлена характеристика сигнала от интрамуральной гематомы в зависимости от времени проведения МРТ- и КТ-исследования. В 1-е сутки яркая интрамуральная гематома визуализируется в Т2-взвешенных изображениях (ВИ) и, что особенно важно, хорошо видна наружная стенка сосуда на фоне жировой ткани. Однако этот период образования интрамуральной гематомы (до 24 ч) часто не попадает в поле зрения клиницистов, либо отсутствует возможность выполнения МРТ/МРА, равно как и КТ/КТА сосудов шеи. В период со 2-х по 3-и сутки включительно наблюдается средняя интенсивность сигнала в Т1-ВИ и по-

Таблица 2

### Признаки интрапаренхимальных церебральных кровоизлияний при нейровизуализации [19]

Время исследования	Метаболиты крови	Характеристика изображения			
		КТ	режимы МРТ		
			T1-ВИ	T2-ВИ	DWI
Менее 24 ч	Оксигемоглобин	Гиперденсный сигнал	Изоинтенсивное	Гиперинтенсивное	+
2—3 сут	Диоксигемоглобин	Гиперденсный сигнал	Изоинтенсивное	Гипоинтенсивное	+
Более 3 сут — 1 нед	Внутриклеточный метгемоглобин	Изоденсный сигнал	Гиперинтенсивное	Гипоинтенсивное	+
От 1 нед до месяца/ев	Внеклеточный метгемоглобин	Гиподенсный сигнал	Гиперинтенсивное	Гиперинтенсивное	–
Более 14 сут (месяцы)	Гемосидерин	Гиподенсный сигнал	Гипоинтенсивное	Гипоинтенсивное	–

ниженная интенсивность в T2-ВИ, что отражает стадию образования диоксигемоглобина. В последующие дни (от 3 сут и до 1 нед) внутрисосудистая гематома дает повышенный сигнал на T1-ВИ и гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ, поскольку на этой стадии основная масса гемоглобина окисляется до внутриклеточного метгемоглобина. После 1-й недели и до нескольких месяцев интрамуральная гематома содержит внеклеточный метгемоглобин, что проявляется высокоинтенсивным сигналом как на T1-ВИ, так и на T2-ВИ. Гиперинтенсивные (подострые) интрамуральные гематомы могут быть более четко визуализированы при применении программы T1-ВИ с подавлением жира (T1 fat sat) в связи с тем, что нивелируется сигнал от гиперинтенсивной жировой ткани на T1-ВИ, что способствует лучшей визуализации гиперинтенсивного сигнала от метаболитов крови.

Форма интрамуральной гематомы зависит от взаимоотношения между осью пораженного сосуда и плоскостью построения изображения. В зависимости от времени проведения МРТ на аксиальных срезах в T1-ВИ и T2-ВИ расслоение артерии выглядит как гипо- или гиперинтенсивная интрамуральная гематома в форме полумесяца в сочетании с эксцентрично расположенным просветом артерии в виде «пустоты потока» — симптом полумесяца («crescent sign») либо как кольцевидная гиперинтенсивная интрамуральная гематома с центральным участком потери сигнала от тока крови — симптом «мишени» («target sign») [20]. На рис. 5 (цв. вклейка) представлена интрамуральная гематома у пациента с диссекцией левой ВСА. Данный случай демонстрирует ограничение возможностей метода МРТ по диагностике расслаивающейся аневризмы, которая была выявлена у пациента только после ДСАГ. Вопрос об оптимальной последовательности МР-исследований для выявления диссекции остается открытым. С целью преодоления определенных ограничений МРТ-визуализации и увеличения чувствительности рекомендуется дополнять его выполнением МРА. При применении методов 2D и реконструкции 3D МРА с контрастным усилением (3D-TOF) выявление стеноза, псевдоаневризм, окклюзии улучшается. Важным преимуществом режима 3D-TOF является возможность визуализировать не только сужение истинного просвета или его окклюзию, но и увеличение

внешнего диаметра артерии. Увеличение внешнего диаметра является одним из наиболее чувствительных признаков диссекции ВСА. При сдВСА применение 3D-TOF МРА и МРТ демонстрирует высокую чувствительность (МРА — по 95%, МРТ — 84%) и специфичность (МРА и МРТ — 99%) [15]. Для более точной характеристики просвета расслоившейся артерии рекомендуется выполнение фазоконтрастной МРА (PC MRA). Некоторые авторы считают нецелесообразным проведение МРТ/МРА и КТ/КТА через 2 мес, поскольку интрамуральная гематома плохо дифференцируется от окружающих тканей [3]. В нашей практике чаще всего используются следующие режимы МРТ: T1-ВИ (+T1-ВИ fat sat), T2-ВИ (аксиальные проекции), 3D-TOF.

Диагностика сдПА на МРТ характеризуется низкой или средней чувствительностью (МРА — 20%, МРТ — 60%) в сочетании с высокой специфичностью (МРА — 100%, МРТ — 98%) [15]. Сложность в установке правильного диагноза при сдПА на МРТ- и МРА-изображениях объясняется меньшей степенью утолщения артериальной стенки, физиологической асимметрией и малым диаметром позвоночных артерий, высокой интенсивностью сигнала от окружающих вен и жировой ткани в кранио-цервикальном переходе, слабой визуализацией ПА или ее отсутствием. По этой причине измененная скорость потока при PC MRA может быть интерпретирована как последствие диссекции в сочетании с обнаружением интрамуральной гематомы. Нормализация или увеличение скорости потока при последующих исследованиях в динамике свидетельствуют в пользу диагноза сдПА [13]. М. Mascacchi и соавт. [16] показали, что выявление интрамуральной гематомы ПА при выполнении МРТ зависит от вовлеченного в процесс сегмента артерии. Эта характеристика отражает различные свойства МР-сигнала от тканей, окружающих сосудов. Диссекцию в сегменте V2 чрезвычайно трудно диагностировать. В этом сегменте просвет артерии часто является асимметричным в норме, в окружающих тканях содержится небольшое количество жировой ткани, которая дает гиперинтенсивный сигнал на T1-ВИ, как и подострая гематома. В дополнение к этому феномен усиления притока в венозном синусе поперечных отверстий может имитировать наличие дис-

секционной гематомы. Более того, средней интенсивности сигнал от резидуального низкого потока крови проксимальнее и дистальнее диссекции может значительно препятствовать идентификации гематомы, особенно в острой фазе, когда интрамуральная гематома имеет среднеинтенсивный сигнал на T1-ВИ. Еще одна проблема заключается в том, что обычно сегмент V1 исключается из области исследования. В большинстве случаев в диагностике сдПА в острой фазе МРТ более информативна, чем МРА, за исключением диссекции в сегменте V2. Что касается интракраниального сегмента ПА, то для правильного диагноза необходимым является проведение ДСАГ, поскольку ангиография является более чувствительным методом. Визуализация интрамуральной гематомы ПА при МР-исследовании представлена на рис. 6—8 А, Б, (цв. вклейка). На рис. 8 В приведены результаты реканализации обеих ПА у пациентки через 1,5 года консервативного лечения. Данное наблюдение описано ранее [1].

КТ- и КТА-проявления сдБЦА могут значительно варьировать. В ходе проведенных в последние годы зарубежных исследований были установлены различные признаки сдВСА при использовании спиральной КТА: конусовидная окклюзия, пролонгированный неравномерный стеноз, ложная аневризма, утолщение стенки (может быть «полулунное» либо «мишень»), эксцентричное расположение просвета артерии. Последний из этих признаков является наиболее надежным индикатором острой диссекции. Утолщение стенки, локализованное в верхнем сегменте экстракраниальной части ВСА, также является специфичным симптомом диссекции. Последняя может проявляться участком утолщения артериальной стенки за счет интрамуральной гематомы и суженным просветом артерии, окруженным тонким гиподенсным кольцом (интимальный лоскут). Это так называемая мишень, она является очень специфичным, но менее чувствительным симптомом артериальной диссекции. Еще один надежный критерий для установления диагноза диссекции при проведении КТА — это аневризматически расширенный просвет или чередование расширенных и суженных сегментов с лунообразной формы утолщением стенки или без такового, либо с интимальным лоскутом. Увеличение внешнего диаметра ВСА может

быть установлено путем сравнения диаметра на уровне предполагаемой локализации диссекции с проксимальным сегментом ВСА или с соответствующей частью контралатеральной ВСА. На рис. 9 представлены данные КТ, свидетельствующие о наличии острой диссекции правой ВСА. Считается, что диагностическая ценность метода спиральной КТА при сдВСА близка к таковой при ДСАГ [27].

При проведении контрольных КТА-исследований в отдаленном периоде артериальной диссекции ангиографические резидуальные изменения выявляются приблизительно у 25% излеченных пациентов. Эти остаточные явления включают неровность просвета, извитость артерии, аневризматическое расширение. Использование КТА в динамике позволяет контролировать процесс реканализации артерии и, следовательно, корректировать лечение. Собственный опыт использования КТ и КТА при спонтанной диссекции ВСА свидетельствует о дополнительных возможностях данного метода для диагностики одной из причин артериальной диссекции, а именно шило-каротидного синдрома, поскольку четко визуализируются костные образования в отличие, например, от ДСАГ, при которой происходит «субтракция» костной ткани (рис. 10; цв. вклейка).

Таким образом, первичная диагностика спонтанной диссекции БЦА осуществляется с помощью МРТ и МРА, которые являются высоко чувствительными и специфичными методами визуализации с ранних стадий заболевания. Преимущество данных методик заключается в возможности построения аксиальных срезов артерий, что позволяет визуализировать интрамуральную гематому. В последние годы в зарубежных клиниках МРТ и МРА как неинвазивные методы вытеснили ДСАГ при подозрении на спонтанную артериальную диссекцию. Методами второго ряда являются КТ и КТА, особенно при наличии противопоказаний к выполнению МРТ, в том числе у тяжелых пациентов с нарушенным сознанием, поскольку само исследование занимает менее 1 мин. Ограничения данного метода состоят в дозовой рентгеновской нагрузке, необходимости применения контрастного вещества (риск развития побочных реакций), недостаточной визуализации небольших сосудов, окруженных костной тканью. ДСАГ применяется при суще-

ственных клинических подозрениях на диссекцию и отрицательных результатах при использовании неинвазивных методов, а также в предоперационной диагностике при планировании эндоваскулярного вмешательства и послеоперационном контроле.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова Э. В., Барановский А. Е., Мисникова В. А. и др. // *Лечеб. дело.*— 2014.— № 4 (38).— С. 37—41.
2. Добрынина Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте: причины, клиника, диагностика, прогноз восстановления двигательных функций // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2013.
3. Древаль М. В. Нейровизуализационные критерии спонтанной диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2013.
4. Зартор К., Хэннэлл С., Кресс Б. Лучевая диагностика: головной мозг.— М., 2009.
5. Калашникова Л. А. // *Анн. клинич. и эксперим. неврологии.*— 2007.— Т.1, № 1.— С. 41—49.
6. Anderson R. M., Schechter M. M. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1959.— Vol. 22.— P. 195—201.
7. Beletsky V., Nadareishvili Z., Lynch J., et al. // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34, № 12.— P. 2856—2860.
8. Fisher C. M., Ojemann R. G., Roberson G. H. // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1978.— № 5.— P. 9—19.
9. Fusco M. R., Harrigan M. R. // *Neurosurgery.*— 2011.— Vol. 68, № 1.— P. 242—257.
10. Giroud M., Fayole H., Andre N., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1994.— Vol. 57.— P. 1443.
11. Goldberg H. I., Grosshen R., Gomori J., et al. // *Radiology.*— 1986.— Vol. 158.— P.157—161.
12. Hart R. J., Easton J. D. // *Neurol. Clin.*— 1983.— № 1.— P. 155—182.
13. Jacobs A., Lanfermann H., Neveling M., et al. // *J. Neurol. Sci.*— 1997.— Vol. 147.— P. 27—34.
14. Lee V. H., Brown R. D., Mandrekar J. N., Mokri B. // *Neurology.*— 2006.— Vol. 67, № 10.— P. 1809—1812.
15. Levy C., Laissy J. P., Raveau V., et al. // *Radiology.*— 1994.— Vol. 190.— P. 97—103.
16. Mascalchi M., Bianchi M. C., Mangiafico S., et al. // *Neuroradiology.*— 1997.— Vol. 39.— P. 329—340.

17. Mokri B., Sundt T. M. Jr, Houser O. W. // *Arch. Neurol.*— 1979.— Vol. 36.— P. 677—680.
18. Mokri B., Silbert P. L., Schievink W. I., Piepgras D. G. // *Neurol.*— 1996.— Vol. 46.— P. 126—138.
19. Osborn A. G. *Osborn's brain: imaging, pathology and anatomy.*— Amirsys, 2013.
20. Paciaroni M., Caso V., Agnelli G. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 108—118.
21. Pelkonen O., Tikkakoski T., Pyhtinen J., Sotaniemi K. // *Acta Radiol.*— 2004.— Vol. 45, № 3.— P. 259—265.
22. Rodallec M. N., Marteau V., Gerber S., et al. // *Radiographics.*— 2008.— Vol. 18, № 6.— P. 1711—1728.
23. Redekop G. J. // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2008.— Vol. 35, № 2.— P. 146—152.
24. Schievink W. I. // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344.— P. 898—906.
25. Schievink W., Poiter V. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 12—15.
26. Schwartz N. E., Vertinsky A. T., Hirsch K. G., Albers G. W. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*— 2009.— Vol. 18, № 6.— P. 416—423.
27. Taschner C. A., Leclerc X., Lucas C., Pruvo J.-P. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 119—128.

Поступила 16.03.15.

## METHODS OF VISUALIZATION OF DISSECTION OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES

S. V. Kapatsevich, E. V. Kisurin, E. V. Barabanova, D. V. Naumenko

Spontaneous dissections of internal carotid and vertebral arteries are the cause of 2% of all ischemic strokes but are the leading cause (25—28%) of strokes and transient ischemic attacks in young patients. This disease is unknown and underdiagnosed in our neurology, neurosurgery, and radiology. Based on own material (31 verified cases) the typical appearances of brachiocephalic and cerebral arteries dissections in a digital subtraction angiography, magnetic resonance imaging, and computed tomography are reviewed. **Key words:** spontaneous dissection, internal carotid artery, vertebral artery, digital subtraction angiography, magnetic resonance imaging, computed tomography.

### Адрес для корреспонденции:

Барабанова Эмилия Васильевна.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования.  
220026, г. Минск, ул. Филатова, 9; сп. тел. (8-017) 295-43-48.



Н. Ф. СОРОКА, И. П. ГРИГОРЧУК

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИН G4-СВЯЗАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Белорусский государственный  
медицинский университет

*Представлен клинический случай иммуноглобулин G4-связанного заболевания. Подробно описана история заболевания, клинические проявления в дебюте и в развернутую стадию. Патология проявлялась клинической картиной бронхиальной астмы, двустороннего сиаладенита и аутоиммунного панкреатита. В крови пациента обнаружен высокий уровень иммуноглобулина G4 (28,3 г/л). Показана хорошая эффективность глюкокортикостероидной терапии. Обсуждаются трудности диагностики IgG4-связанного заболевания, возможные варианты дальнейшего течения болезни у данного пациента.*

**Ключевые слова:** иммуноглобулин G4-связанное заболевание, бронхообструктивный синдром, аутоиммунный панкреатит, сиаладенит, кортикостероидные гормоны.

Среди десятков аутоиммунных заболеваний новым и наиболее активно изучаемым в последнее десятилетие является иммуноглобулин G4-связанное заболевание (IgG4-связанное заболевание). При этой патологии поражаются разные органы и системы человеческого организма [1—3].

IgG4-связанное заболевание характеризуется увеличением или развитием узловых/гиперпластических изменений в различных органах, которые могут возникать одновременно или в разные промежутки времени. Причиной их развития является выраженная инфильтрация лимфоцитами и IgG4+ плазматическими клетками с развитием фиброза неясной этиологии. IgG4-связанное заболевание чаще встречается у мужчин среднего и пожилого возраста. Клиническая симптоматика зависит от пораженного органа или органов и может быть разнообразной. Типично развитие опухолеподобного увеличения вовлеченных в процесс органов вследствие клеточной инфильтрации или фиброзных изменений [4].

Наиболее характерным лабораторным проявлением IgG4-связанного заболевания явля-

ется повышение в сыворотке крови содержания IgG4. Избыточная продукция молекул подкласса IgG4 связана с инфильтрацией пораженных органов плазматическими клетками, секретирующими IgG4. Последствием длительно текущего тканевого воспаления является фиброз и рубцевание пораженной ткани. Содержание IgG4 в норме ниже, чем других подклассов IgG, оно составляет менее 5% от общего IgG сыворотки крови. Наряду с IgE, содержание IgG4 может изменяться при аллергических заболеваниях, поскольку синтез IgE и IgG4 контролируется сходными механизмами. Кроме того, аутоантитела, представленные IgG4, участвуют также в развитии ряда других аутоиммунных заболеваний, таких как пузырьчатка, мембранозный гломерулонефрит и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [5].

При IgG4-связанном заболевании наиболее часто поражаются слюнные железы, щитовидная железа, легкие, поджелудочная железа, почки, забрюшинная клетчатка [6, 7].

Многообразие клинических проявлений, недостаточное знакомство практических врачей с данной патологией, объективные трудности с определением в крови содержания IgG4 существенно затрудняют своевременную диагностику IgG4-связанного заболевания. В настоящее время в Беларуси большинство таких пациентов получают лечение по поводу других известных или часто встречающихся заболеваний. Высоко значимым для диагностики IgG4-связанного заболевания является наличие у пациента симметричного припухания слезных, околоушных или подчелюстных желез и/или аутоиммунного панкреатита, воспалительной псевдоопухоли органа, ретроперитонеального фиброза, подозрения на болезнь Кастлемана. В сыворотке крови наблюдается заметное увеличение содержания IgG4. При гистологическом исследовании пораженной ткани находят инфильтрацию IgG4-положительными плазматическими клетками, различные поражения с фиброзом. При назначении кортикостероидных гормонов получают хороший терапевтический ответ.

Между тем своевременная диагностика IgG4-связанного заболевания и адекватное лечение избавляют пациента от необъяснимых

страданий, хождений по разным специалистам и многих диагнозов, сокращает сроки временной нетрудоспособности, а в ряде случаев позволяет предотвратить инвалидизацию, а может быть и спасти жизнь пациенту.

Приводим один из клинических случаев IgG4-связанного заболевания, демонстрирующий трудности при постановке диагноза и изменения в состоянии пациента и качестве жизни после назначения патогенетической терапии.

*П а ц и е н т* Д., 1960 г. рождения, житель Минска. В период с 2006 г. по 2008 г. неоднократно обращался за медицинской помощью в поликлинику. Дважды находился в стационаре в связи с эпизодами острого бронхита с синдромом бронхиальной обструкции. Во время госпитализации в январе 2008 г. установлен диагноз бронхиальной астмы. В качестве средства базисной терапии назначена комбинация агониста  $\beta_2$ -адренорецепторов и ингаляционного глюкокортикоида — салметерола ксинафоат 72,5 мкг и флутиказона пропионат 250 мкг (лекарственный препарат «Серетид»). Длительный прием этого препарата позволил достигнуть контроля над заболеванием. Поддерживающая доза серетиды составляла 1 вдох (250 мкг флутиказона пропионата) в сутки.

С начала 2010 г. пациент начал отмечать периодически возникающие боли в эпигастриальной области, снижение аппетита, потерю массы тела. Эпизодически получал ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, ферментные препараты без существенного положительного эффекта. К декабрю 2010 г. потеря массы тела составила 25 кг (!), усилились и приобрели постоянный характер боли в животе. В связи с этим пациент был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии для обследования и лечения.

При проведении МРТ брюшной полости (декабрь 2010 г.) получены следующие данные: поджелудочная железа правильной формы, нормальных размеров — головка 30 мм, тело 17 мм, хвост 27 мм. Хвост железы несколько утолщен, контуры его сглажены. Сигнальные характеристики хвоста отличались от характеристик головки и тела, особенно в режиме диффузии, где головка и тело железы гиперинтенсивны. С учетом полученных данных констатировали, что нормальная паренхима поджелудочной железы сохранилась только в дистальных 35 мм. Заключение: МРТ-картина диффузных изменений головки и тела поджелудочной железы. Необходимо дифференциро-

вать воспалительную и опухолевую природу выявленных изменений, последнее представляется более вероятным.

На фоне симптоматической терапии через 2 мес при проведении повторного МРТ-исследования органов брюшной полости (24.02.2011) существенной динамики изменений не обнаружено, что позволило склониться к воспалительной природе выявленных изменений и сделать заключение о наличии у пациента хронического панкреатита. Была продолжена стандартная терапия данной патологии.

В начале 2011 г. появилась новая клиническая симптоматика: двустороннее увеличение околоушных слюнных желез, не сопровождавшееся болью и ощущением сухости во рту. При осмотре обнаружено увеличение подчелюстных лимфатических узлов. В течение 2011 г. изменения со стороны слюнных желез постепенно усугублялись, по-прежнему отсутствовала сухость во рту.

При проведении в декабре 2011 г. очередного МРТ-исследования органов брюшной полости выявлена отрицательная динамика изменений. Заключение: по сравнению с предыдущим исследованием от 24.02.2011 поджелудочная железа диффузно увеличилась в размерах — головка 32 мм, тело 21 мм, хвост 31 мм. Хвост железы по-прежнему утолщен, контуры его сглажены. Структура железы стала более неоднородной за счет множественных умеренно гиперинтенсивных в режиме T1 очагов размером 3—5 мм (петехиальные геморрагии?). В режиме диффузии сохранялся умеренно гиперинтенсивный сигнал от головки и тела поджелудочной железы, в меньшей степени от хвоста. Вирсунгов проток 2—2,5 мм. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. В остальном показатели не изменились. Подтверждается диагноз хронического панкреатита. Динамика воспалительных изменений может быть обусловлена аутоиммунным панкреатитом.

В этот же период были выполнены следующие исследования.

УЗИ слюнных желез, шейных лимфоузлов, щитовидной железы от 19.12.2011: поднижнечелюстные слюнные железы — правая размером 17×22 мм, объемом 4,0 см<sup>3</sup>, левая — 14×20×27 мм, объемом 3,7 см<sup>3</sup>. Эхогенность снижена, встречаются зоны фиброза и микрокальциноза. Правая околоушная слюнная железа имела размеры 20×28×36 мм, объем 9,8 см<sup>3</sup>. Левая околоушная слюнная железа — 21×26×33 мм, объем 8,5 см<sup>3</sup> с микрокальцина-

тами до 2,0 мм. Отмечались выраженная соединительнотканная тягистость и снижение эхогенности. Подъязычные слюнные железы: справа и слева идентичной структуры, размером до 10×15×17 мм, больше выражена слева. Энергетическая доплерография: без гиперваскуляризации. Поднижнечелюстные лимфоузлы: слева — 6,2×11 мм, справа — 5,6×12 мм. Коллекторные поднижнечелюстные лимфоузлы: справа — 6,5×18 мм, слева — 6×17 мм. Заключение: выраженные диффузные изменения слюнных желез. Щитовидная железа без структурных изменений.

Спирограмма (декабрь 2011): выраженные нарушения функции внешнего дыхания по смешанному типу. Соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) составило 43,4%.

Биохимический анализ крови от 21.12.2011: общий белок 92 г/л, альбумины 46,2%,  $\alpha_1$ -глобулины 2%,  $\alpha_2$ -глобулины 5,6%,  $\beta$ -глобулины 9,2%,  $\gamma$ -глобулины 37,0%, АЛТ 202 ЕД/л, АСТ 282 ЕД/л, ГГТП 98 ЕД/л, щелочная фосфатаза 215 ЕД/л.

С учетом повышения уровня общего белка в крови и наличия гипергаммаглобулинемии пациенту выполнена стерильная пункция. В миелограмме плазматические клетки составляли 2,75%. Множественная миелома исключена.

Пациент консультирован стоматологом (околоушные слюнные железы увеличены, плотные, безболезненные: синдром Шегрена? Сиалоз слюнных желез), ЛОР-врачом (хронический субатрофический ринит), урологом (ДГПЖ), окулистом (миопия слабой степени).

В стационаре получал следующее лечение: внутривенно фамотидин, метронидазол, цефтриаксон, новокаин; внутримышечно метоклопрамид, дротаверин; омепразол, серетид.

Лишь в январе 2012 г. (через 6 лет от начала заболевания) пациента направили на консультацию к ревматологу в связи с неэффективностью лечения и подозрением на синдром Шегрена (двустороннее увеличение околоушных слюнных желез). Как и в предыдущие годы, его беспокоили затрудненное дыхание при прекращении приема серетиды, боли в животе, диспепсия, значительная, пугающая пациента и родственников, потеря массы тела (более 25 кг), увеличение слюнных желез, общая слабость, усталость.

Лабораторные показатели от 05.01.2012: общий анализ крови: лейкоциты  $9,1 \cdot 10^9$ /л; гемоглобин 137 г/л; тромбоциты  $192 \cdot 10^9$ /л; СОЭ

32 мм/ч; лейкоцитарная формула без особенностей. Биохимический анализ крови: глюкоза 5,3 ммоль/л; билирубин 13,7 мкмоль/л; АСТ 53 ЕД/л; АЛТ 46 ЕД/л;  $\alpha$ -амилаза 201 ЕД/л (норма до 110 ЕД/л); холестерин 4,9 ммоль/л; мочевина 4,0 ммоль/л; щелочная фосфатаза 236 ЕД/л (норма до 120 ЕД/л). Общий белок 100,3 г/л; IgA 0,37 г/л; IgM 0,35 г/л; IgG 33,2 г/л (норма до 14,5 г/л); СРБ 12,1 мг/л (норма до 5 мг/л). Протеинограмма: альбумин 39%,  $\alpha_1$ -глобулины 5,2%;  $\alpha_2$ -глобулины 8,7%;  $\beta$ -глобулины 7,5%;  $\gamma$ -глобулины 39,6%. Иммунологические тесты: антитела к ДНК отриц., гистоны отриц., RNP отриц., SS-A/Ro отриц., SS-B/La отриц., Scl70 отриц. Гормоны щитовидной железы: ТТГ 2,4 мМЕ/л, св. Т4 19,8 пмоль/л, анти-ТПО 10 ЕД/мл. Анализ мочи без патологии. Амилаза мочи 1064 ЕД/л (норма до 490 ЕД/л).

Рентгенограмма органов грудной клетки: эмфизема, диффузный пневмосклероз. Корни уплотнены, тягистые. Уплотнена междолевая плевра справа. Диафрагма четкая. Синусы свободные. Размеры сердца не увеличены. Аорта уплотнена.

При осмотре вызвало сомнение наличие у 52-летнего ранее здорового мужчины сразу трех таких разных терапевтических заболеваний: бронхиальная астма, синдром Шегрена и хронический панкреатит (подозрение на аутоиммунный панкреатит). Возникло предположение, а не может ли вся имеющаяся у пациента патология быть проявлением одного заболевания. Тем более что признаки синдрома Шегрена у пациента отсутствовали. Все иммунологические тесты, сопровождающие синдром Шегрена (антитела к SS-A/Ro и SS-B/La-антигенам), были отрицательными. Картина увеличенных слюнных желез без сухости в полости рта укладывалась в синдром Микулича. Ранее это состояние рассматривали как вариант синдрома Шегрена, однако выявление других патогенетических механизмов позволило выделить синдром Микулича в отдельное патологическое состояние. Что касается поджелудочной железы, то наблюдение в динамике позволило исключить раковую опухоль в ней, а столь выраженная потеря массы тела пациента указывала на необычный характер хронического панкреатита. Наиболее вероятным было наличие у пациента аутоиммунного панкреатита. Имеющиеся клинические проявления укладывались в диагностические критерии этого заболевания [8].

Выявленные у пациента поражение легких (синдром бронхиальной обструкции), слюнных



желез (синдром Микуллица), поджелудочной железы (аутоиммунный панкреатит), лимфаденопатия позволили думать об IgG4-связанном заболевании.

Кровь пациента была отправлена на исследование содержания IgG4. Получены следующие результаты (30.01.2012): уровень IgG4 в сыворотке крови составил 28,3 г/л (при норме до 1,35 г/л, максимум до 2,0 г/л).

Установлен клинический диагноз: Иммуноглобулин G4-связанное заболевание — синдром бронхиальной обструкции, двусторонний сиаладенит, аутоиммунный панкреатит, лимфаденопатия.

Назначено лечение: метилпреднизолон 24 мг/сут; при достижении эффекта, ликвидации признаков затрудненного дыхания прекратить прием серетиды.

Спустя неделю после начала приема метилпреднизолона пациент почувствовал значительное улучшение общего состояния: дыхание стало свободным, начали уменьшаться размеры слюнных желез, появился хороший аппетит, начал прибавлять в весе, исчезли боли в животе. Анализ крови через 2 мес от начала приема метилпреднизолона: гемоглобин 125 г/л; лейкоциты  $12,3 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 3 мм/ч.

Через 3 мес самочувствие оставалось хорошим, значительно прибавил в весе, жалоб не предъявлял. Лабораторные показатели были в норме. Вернулся к трудовой деятельности. Уровень IgG4 в сыворотке крови снизился до 6,6 г/л. Постепенно снизили дозу метилпреднизолона до минимальной поддерживающей дозы.

И в 2013 г., и в 2014 г. состояние пациента оставалось стабильным и хорошим. В январе 2015 г. проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

При проведении МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства в январе 2015 г. по сравнению с декабрем 2011 г. отмечалось уменьшение размеров поджелудочной железы: головка 23 мм, тело 17 мм, хвост 15 мм. Структура поджелудочной железы была неоднородной с наличием участка понижения сигнала в режиме жироподавления на уровне тела размером около  $18 \times 18$  мм с двух сторон от протока, возможно, в рамках жировой дегенерации. Контуры поджелудочной железы четкие. Паранкреатическая клетчатка дифференцируется, без признаков отека. Сигнальные характеристики хвоста по-прежнему отличались от таковых головки и тела. Печень, желчный пузырь, почки — без видимых патологических измене-

ний. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости не определялась.

Спирография: оставалась сниженной функция внешнего дыхания, ОФВ1/ФЖЕЛ 63%.

Общий анализ крови в норме: лейкоциты  $9,6 \cdot 10^9$ /л; гемоглобин 147 г/л; СОЭ 6 мм/ч, СРБ 0 г/л; АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, амилаза, холестерин, триглицериды, креатинин в пределах нормы.

С момента постановки диагноза IgG4-связанного заболевания у данного пациента прошло 3 года. Чувствует себя хорошо. Работает. Масса тела пациента стабильна, удерживается на уровне до начала заболевания. Лишь периодически при смене погоды чувствует затрудненное дыхание. Постоянно принимает 4 мг метилпреднизолона, периодически пользуется серетидом (1—2 вдоха в сутки). Однако уровень IgG4 в крови несколько увеличился и составил 8,8 г/л, что указывает на необходимость некоторого увеличения дозы принимаемых кортикостероидных гормонов.

Приведенный клинический случай свидетельствует, что IgG4-связанное заболевание встречается в реальной клинической практике. У данного пациента отмечалось поражение слюнных желез, дыхательной системы, поджелудочной железы.

Опытные клиницисты говорят, чтобы врач мог поставить диагноз редко встречающегося заболевания, прежде всего он должен о нем знать. Если врач не видел, не слышал и не читал об IgG4-связанном заболевании, он не сможет его диагностировать. И такой пациент обречен на «лечение» от болезни Микуллица или синдрома Шегрена, бронхиальной астмы, тяжелого хронического панкреатита. Имеющиеся сегодня диагностические критерии [9] позволяют диагностировать IgG4-связанное заболевание своевременно.

Все IgG4-связанные состояния сопровождаются гипергаммаглобулинемией (60%), что имело место и у нашего пациента. Возможно обнаружение антинуклеарных антител и антител к цитоплазме нейтрофилов, в частности лактоферрину. Среди всех иммуноглобулинов при этих заболеваниях значительно увеличивается синтез именно IgG4. Выявление повышенного содержания IgG4 является основным методом диагностики данного заболевания.

Приведенный пример демонстрирует хорошую эффективность лечения глюкокортикосте-

роидными гормонами. Сегодня, по мнению большинства исследователей, именно кортикостероидные гормоны — основа лечения IgG4-связанного заболевания. Обсуждаются также возможности использования цитостатиков, генно-инженерных биологических препаратов [10—12].

Что ждет пациента из приведенного клинического случая в будущем? К сожалению, за прошедшие годы не восстановилась функция внешнего дыхания. Сохраняется смешанный тип нарушения вентиляции легких. Можно прогнозировать постепенное формирование хронической обструктивной болезни легких. Аутоиммунный панкреатит проявляется хроническим иммуновоспалительным процессом, что может вызвать снижение экзокринной функции, образование псевдоцист и обызвествление в ткани железы. По причине склероза поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет. Сохранение аутоиммунных нарушений в организме, повышение уровня IgG4 в крови являются показанием к продолжению глюкокортикоидной терапии.

Представленный случай IgG4-связанного заболевания демонстрирует появление новой нозологической единицы, отсутствующей в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Но это реальность клинической практики, результат развития клинической иммунологии и современного уровня медицинских знаний.

Специалисты рекомендуют максимально раннее назначение кортикостероидов с целью остановить прогрессирование фиброзных изменений во внутренних органах [13]. В приведенном примере пациент в течение 6 лет до установления диагноза не получал патогенетическую терапию. Во внутренних органах прогрессировали склеротические изменения, что не может способствовать полному восстановлению функции пораженных органов.

Многое в IgG4-связанном заболевании остается неизученным, но сегодня у врача есть реальная возможность помочь пациенту, избавить его от многообразных проявлений болезни. Мы полагаем, что в повседневной работе врачей разных специальностей, особенно у терапевтов, хирургов, стоматологов, встречались похожие «атипичные» пациенты. Не скрывается ли

у некоторых из них за известным диагнозом, неклассическим течением болезни или неадекватным ответом на лечение IgG4-связанное заболевание?

В настоящее время IgG4-связанное заболевание — новая проблема в клинической медицине. Она требует мультидисциплинарного подхода и всестороннего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23, № 1.— P. 57—66.
2. Nirula A., Glaser S. M., Kalled S. L., Taylor F. R. // *Ibid.*— P. 119—124.
3. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 1—14.
4. Umehara H., Nakajima A., Nakamura T., et al. // *Immunology.*— 2014.— Vol. 26, № 11.— P. 585—595.
5. Stone J. H., Zen Y., Deshpande V. // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 366, № 6.— P. 539—551.
6. Pieringer H., Parzer I., Wohrer A., et al. // *Orphanet. J. Rare Dis.*— 2014.— Vol. 9.— P. 110—124.
7. Takahashi H., Yamamoto M., Suzuki C., et al. // *Autoimmun. Rev.*— 2010.— Vol. 9, № 9.— P. 591—594.
8. Shimosegawa T., Chari S. T., Frulloni L., et al. // *Pancreas.*— 2011.— Vol. 40.— P. 352—358.
9. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 21—30.
10. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23, № 1.— P. 67—71.
11. Ghazale A., Chari S. T., Zhang L., et al. // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134.— P. 706—715.
12. Khosroshahi A., Carruthers M. N., Deshpande V., et al. // *Medicine.*— 2012.— Vol. 91.— P. 57—66.
13. Shimizu Y., Yamamoto M., Naishiro Y., et al. // *Rheumatology.*— 2013.— Vol. 52.— P. 679—683.

Поступила 11.03.15.

### CASE OF IMMUNOGLOBULIN G4 RELATED DISEASE

N. F. Soroka, I. P. Grigortchouk

*The report presents an IgG4 related disease (IgG4-RD) observation. The medical history and the clinical symptoms at the disease onset and during the disease course are described in detail. The patient was admitted with the bronchial asthma clinical symptoms, bilateral sialadenitis and autoimmune pancreatitis. The case was associated with a high serum IgG4 concentration (28.3 g/l) and a good response to the glucocorticoid therapy. The difficulties of the IgG4 RD diagnosis, prognosis, and possible outcomes for this patient are being discussed.*

**Key words:** Immunoglobulin G4 related disease, broncho-obstructive syndrome, autoimmune pancreatitis, sialadenitis, glucocorticoids.

#### Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-57-93.



В. И. ЗАХАРЕВИЧ

## ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА КОЛИСТИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕПРЕРЫВНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

РНПЦ детской онкологии, гематологии  
и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Изучить фармакокинетику и фармакодинамику колистина у пациентов, получающих почечную заместительную терапию.

**Материал и методы.** В исследование включены 12 пациентов в возрасте 4—26 лет, находившихся в отделении реанимации РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2010—2013 гг. и получавших непрерывную почечную заместительную терапию. Забор крови проводили непосредственно перед очередным введением препарата, непосредственно после завершения инфузии препарата и через 1, 2, 4 и 7 ч. Концентрацию колистина определяли методом жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией.

**Результаты.** Выявлена существенная вариабельность фармакокинетических параметров колистина у пациентов, получавших почечную заместительную терапию. Данные представлены в виде медианы ( $\pm 95\%$  ДИ). Колистиметат натрия назначали в дозах 87 434,2 (65119,17—114 280,59) МЕ/кг/сут. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) составила 52,12 (39,41—72,1) мг/сут/л. У всех пациентов достигнуто нижнее пороговое значение индекса AUC/MIC (27,6—45,9) при MIC 1 мг/л. Практически у всех пациентов на протяжении терапии концентрация колистина в плазме крови поддерживалась выше 1 мг/л.

**Заключение.** Полученные данные указывают на высокую вероятность достижения целевых значений индекса AUC/MIC колистина у пациентов, получавших терапию колистиметатом натрия в дозе 65 000—115 000 МЕ/кг/сут на фоне непрерывной почечной заместительной терапии.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, фармакодинамика, колистин, непрерывная почечная заместительная терапия.

Терапия инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, таких как *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, является актуальной проблемой во всем мире [1, 2]. Внутрибольничные штаммы данных микроорганизмов зачастую устойчивы к антибактериальным препаратам различных классов, при этом сохра-

няется чувствительность к колистину. Колистин — это мультикомпонентный липопептид, состоящий преимущественно из колистина А и колистина В, которые отличаются лишь цепочкой жирной кислоты, присоединенной к остатку циклического декапептида [3]. Для снижения токсичности колистин применяют в виде пролекарства колистиметата натрия (CMS) [4]. После парентерального введения CMS подвергается спонтанному гидролизу с образованием смеси колистина и частично сульфометилированных производных [5]. Скорость превращения CMS в активный колистин *in vivo* неизвестна, однако полагают, что она меньше скорости почечной элиминации CMS при сохраненной функции почек. Активный колистин выводится внепочечным путем [4]. Известно, что колистин по своим фармакодинамическим свойствам является концентрационно-зависимым антибиотиком, его эффективность определяется отношением площади под фармакокинетической кривой (AUC) к минимальной ингибирующей концентрации (MIC). Целевое значение данного индекса (AUC/MIC) — 27,6—45,9 [6].

Поскольку колистин начали применять (конец 1950-х годов) до внедрения современных требований к клиническим испытаниям лекарственных средств, до сих пор данные о его фармакокинетике ограничены. Кроме того, инфекции, вызванные мультирезистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, часто протекают в виде тяжелого сепсиса/септического шока, сопровождающегося развитием синдрома полиорганной недостаточности, в том числе и почечной, зачастую требующей проведения почечной заместительной терапии. Тяжесть состояния таких пациентов обуславливает необходимость применения непрерывных методик почечной заместительной терапии, таких как непрерывная вено-венозная гемофильтрация (CVVH) — предпочтительный метод у пациентов с полиорганной недостаточностью, индуцированной сепсисом [7], непрерывный вено-венозный гемодиализ (CVVHD) или непрерывная вено-венозная гемодиализация (CVVHDF). Однако до сих пор остается практически неизученной фармакокинетика колистина на фоне непрерывной почечной заместительной тера-

пии (CRRT), в литературе приведены ограниченные данные, полученные при обследовании незначительного числа пациентов. Так, S. M. Garonzik и соавт. изучили фармакокинетику колистина лишь у 4 пациентов, получавших CVVH [8]. M. Karvanen и соавт. включили в исследование 5 пациентов, получавших CVVHDF [9]. K. S. Akers и соавт. описали фармакокинетику колистина на фоне CVVH у 2 пациентов с ожогами [10]. N. Markou и соавт. представили данные о 3 пациентах, находившихся в отделении интенсивной терапии и получавших колистин на фоне CVVHDF [11]. J. Li и соавт. привели описание 1 случая применения колистина и CVVH у пациентки с полиорганной недостаточностью [12]. Во все исследования были включены лишь взрослые пациенты. Данные о фармакокинетики колистина и CMS у детей в литературе не представлены.

Цель исследования — изучение фармакокинетики и фармакодинамики колистина у пациентов, получающих почечную заместительную терапию.

### Материал и методы

В исследование включены 12 пациентов в возрасте 4—26 лет, находившихся в отделении реанимации РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2010—2013 гг., с почечной недостаточностью, потребовавшей проведения почечной заместительной терапии. Все пациенты имели доказанную инфекцию, вызванную внутрибольничными штаммами различных микроорганизмов: *P. aeruginosa* — 6 пациентов, *K. pneumoniae* и *E. cloacae* — по 3 пациента, *E. faecium* — 2, *E. coli*, *E. faecalis*, *Rothia mucilaginosa* и *Fusarium spp.* — по 1 пациенту (у 6 пациентов отмечалась микст-инфекция). У 7 человек имела место химиоиндуцированная нейтропения. У 11 (91,7%) пациентов была доказана инфекция кровотока. Все обследованные находились на искусственной вентиляции легких. Летальность составила 83,3% (10 пациентов).

Почечную заместительную терапию проводили на аппарате «Multifiltrate» (Fresenius®). Десять пациентов получали CVVH в режиме постдилюции со следующими параметрами: поток крови 100—150 мл/мин, поток субстрата 9,37—38,22 мл/кг/ч, непрерывная гепаринизация 0,1—10 ЕД/кг/ч. Два пациента получали почечную заместительную терапию в режиме CVVHD: поток крови 150 мл/мин, поток диализирующего раствора 8,45—18,75 мл/кг/ч, непрерывная гепаринизация 2—5 ЕД/кг/ч.

Все пациенты на момент исследования получали колистин не менее 36 ч. Препарат вводили в виде инфузии в течение 1 ч. Режим введения и дозировку определял лечащий врач. После получения информированного согласия у законных представителей производили забор крови в определенные моменты времени: непосредственно перед очередным введением препарата; непосредственно после инфузии препарата; через 1, 2, 4 и 7 ч после инфузии препарата.

Для определения концентрации колистина в крови использовали методику на основе жидкостной хроматографии [13] в тандеме с масс-спектрометрией в модификации В. И. Захаревича и соавт. [14] с использованием оборудования производства Agilent Technologies.

Расчеты фармакокинетических параметров производили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием однокамерной модели фармакокинетики. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) рассчитывали по трапезоидальному правилу. Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6.0).

### Результаты и обсуждение

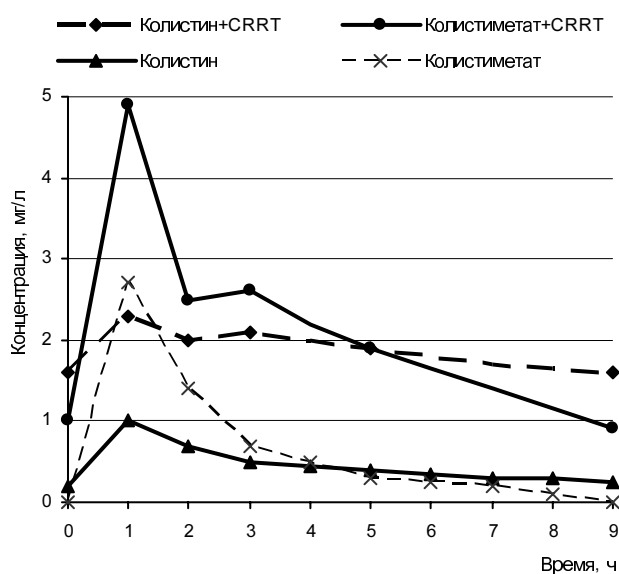
Полученные результаты представлены в виде медианы  $\pm 95\%$  ДИ. Колистиметат натрия назначали в дозах 87434,2 (65119,17—114280,59) МЕ/кг/сут. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) составила 52,12 (39,41 — 72,1) мг·сут/л, максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) колистина — 2,33 (1,74—3,5) мг/л.

Фармакокинетические параметры колистина у пациентов, получавших почечную заместительную терапию, представлены в таблице, сравнение фармакокинетических кривых у пациентов, получающих и не получающих непрерывную почечную заместительную терапию, — на рисунке.

Из приведенных данных можно сделать заключение о существенной вариабельности фармакокинетических параметров колистина у лиц, получавших почечную заместительную терапию. Однако практически у всех пациентов в период проведения терапии концентрация колистина в плазме крови была более 1 мг/л (остаточные концентрации колистина были мень-

### Фармакокинетические параметры колистина у пациентов, получавших почечную заместительную терапию

Пациент	AUC, мг·сут/л	Cmax, мг/л
1-й	32,84	1,66
2-й	58,72	2,27
3-й	50,45	2,45
4-й	38,39	1,74
5-й	34,13	1,78
6-й	36,87	2,86
7-й	77,58	2,39
8-й	53,8	2,16
9-й	84,9	3,36
10-й	56,78	2,75
11-й	115,61	6,45
12-й	29,27	1,24



Фармакокинетические кривые колистиметата натрия и колистина у пациентов, получающих CRRT и не получающих таковую. Указаны медианы концентраций в соответствующие моменты времени

ше 1 мг/л лишь у 25% пациентов), что превышает MIC 83,3% изолятов *K. pneumoniae*, 86,7% изолятов *A. baumannii* и 70% изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из гемокультур у пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2008—2013 гг. [15].

Кроме того, у всех пациентов достигнуто нижнее пороговое значение индекса AUC/MIC (27,6—45,9) при MIC=1 мг/л. В некоторых случаях значение данного индекса превысило верхнюю границу, однако ввиду отсутствия данных о корреляции между концентрацией колистина и токсичностью значение выявленного превышения остается неясным. Следует отметить существенные отличия фармакокине-

тики колистина по сравнению с пациентами, не получавшими почечную заместительную терапию, у которых целевые значения индекса AUC/MIC были достигнуты в гораздо меньшем проценте случаев при назначении аналогичных суточных доз колистиметата натрия [14—15].

Таким образом, полученные данные указывают на высокую вероятность достижения целевых значений индекса AUC/MIC колистина у пациентов, получающих терапию колистиметатом натрия в дозе 65 000—115 000 МЕ/кг/сут (в пределах стандартных доз, рекомендуемых производителем для пациентов без нарушения функции почек) на фоне непрерывной почечной заместительной терапии вследствие выраженного нарушения функции почек, приводящего к кумуляции колистиметата натрия, являющегося предшественником активного колистина, и в результате к образованию значительно большего количества колистина. Следует отметить, что теоретически высокие концентрации колистина могут повысить токсичность препарата, хотя в настоящее время недостаточно данных, свидетельствующих о взаимосвязи токсичности с концентрацией, создающейся в плазме крови в реальных клинических условиях, а потому целесообразен терапевтический лекарственный мониторинг остаточной концентрации колистина и непрерывный мониторинг клинического состояния пациента для более раннего выявления токсических эффектов колистина.

### ЛИТЕРАТУРА

- Walsh T. R., Toleman M. A. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2012.— Vol. 67, № 1.— P. 1—3.
- Wertheim H., Van Nguyen K., Hara G. L., et al. // *J. Glob. Antimicrob. Resist.*— 2013.— Vol. 1, № 3.— P. 131—134.
- Orwa J. A., Govaerts C., Busson R., et al. // *J. Antibiot. (Tokyo)*.— 2001.— Vol. 54, № 3.— P. 595—599.
- Nation R. L., Velkov T., Li J. // *Clin. Infect. Dis.*— 2014.— Vol. 59.— P. 88—94.
- Bergen P. J., Li J., Rayner C. R., Nation R. L. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2006.— Vol. 50, № 3.— P. 1953—1958.
- Bergen P. J., Li J., Nation R. L. // *Curr. Opin. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 11, № 3.— P. 464—469.
- Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A., et al. // *Crit. Care Med.*— 2013.— Vol. 41, № 2.— P. 580—637.
- Garonzik S. M., Li J., Thamlikitkul V., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2011.— Vol. 55.— P. 3284—3294.
- Karvanen M., Plachouras D., Friberg L. E., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2013.— Vol. 57.— P. 668—671.

10. Akers K. S., Rowan M. P., Niece K. L., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2015.— Vol. 59, № 1.— P. 46—52.

11. Markou N., Fousteri M., Markantonis S. L., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2012.— Vol. 67.— P. 2459—2462.

12. Li J., Rayner C. R., Nation R. L., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2005.— Vol. 49, № 11.— P. 4814—4815.

13. Li J., Milne R. W., Nation R. L., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2002.— Vol. 46, № 10.— P. 3304—3307.

14. Захаревич В. И., Шабуня П. С., Фатыхова С. А. и др. // *Клинич. лабораторная диагностика.*— 2015.— № 1.— С. 23—26.

15. Захаревич В. И., Дмитриев В. В. // *Онкогематология.*— 2014.— № 2.— С. 53—57.

Поступила 21.05.15.

#### **COLISTIN PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS IN PATIENTS ON PERMANENT RENAL SUBSTITUTIVE THERAPY**

**V. I. Zakharevich**

**Objective.** The work was aimed at studying the Colistin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients on permanent renal substitutive therapy.

**Materials and methods.** The study enrolled twelve patients aged 4 to 26 years on permanent renal substitutive therapy at the Intensive

Care Unit of the RSPC of Childish Oncology, Hematology, and Immunology in 2010—2013. Blood samples were taken immediately before the medicine infusion, immediately after the infusion, and in 1, 2, 4, and 7 hours after the infusion. The Colistin concentration was determined by liquid chromatography in combination with mass-spectrometry.

**Results.** The Colistin pharmacokinetic variables were found to vary significantly in patients on permanent renal substitutive therapy. The values were presented as medians ( $\pm 95\%$  CI). Sodium colistimethate was prescribed by 87434.2 (65119.17—114280.59) IU/mg/day. The AUC was 52.12 (39.41—72.1) mg·24 hr/l. The lower threshold value of the AUC/MIC index (27.6—45.9) was achieved in every patient at the MIC 1 mg/l. The Colistin plasma concentration was preserved over 1 mg/l practically in every patient during the whole therapy period.

**Conclusion.** The data obtained evidence about a high probability of achieving the AUC/MIC index target value in patients on the therapy with sodium colistimethate in the dose 65 000—115 000 IU/mg/day on the background of permanent renal substitutive therapy.

**Key words:** pharmacokinetics, pharmacodynamics, Colistin, permanent renal substitutive therapy.

#### **Адрес для корреспонденции:**

Захаревич Василий Иосифович.

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии.

223053, Минский р-н, дер. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

сл. тел. (8-017) 265-40-76.



**Этот проект финансируется  
Европейским Союзом  
This project is funded by the  
European Union**

*Программа трансграничного сотрудничества Латвия—Литва—Беларусь, реализуемая в рамках Европейского инструмента добрососедства и партнерства, является преемницей Приоритета III А Юг Программы добрососедства INTERREG III В региона Балтийского моря на период с 2007 г. по 2013 г. Общей стратегической целью Программы является улучшение территориальной сплоченности латвийского, литовского и белорусского пограничного региона, гарантирование высокого уровня охраны окружающей среды, обеспечение экономического и социального благополучия, а также содействие межкультурному диалогу и культурному разнообразию.*

*В Программе участвуют регион Латгале (Латвия); Паневежисский, Утенский, Вильнюсский, Алитусский и Каунасский уезды (Литва); Витебская, Гродненская, Могилевская, Минская области и Минск (Беларусь). Совместным органом управления Программой является Министерство внутренних дел Литовской Республики. Веб-сайт Программы: [www.enpi-cbc.eu](http://www.enpi-cbc.eu).*

*В состав Европейского Союза входят 27 государств-членов, которые решили объединить свои передовые знания, ресурсы и судьбы своих народов. Европейский Союз неуклонно стремится передавать свои достижения и ценности странам и народам, находящимся за его пределами. Содержание настоящей публикации является предметом исключительной ответственности РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова и никаким образом не может отражать официальную позицию Европейского Союза.*

**А. Г. ЖУКОВЕЦ, Н. М. ТРИЗНА,  
И. В. БЕЛОЦЕРКОВСКИЙ**

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ**

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

*Представлены новые возможности развития дерматоскопической диагностики злокачественных опухолей кожи, открывающиеся при выполнении проекта LLB2-242 программы трансграничного сотрудничества Латвия—Литва—Беларусь, реализуемой в рамках Европейского инструмента соседства и партнерства совместно с Министерством регионального развития и местного управления Латвии, Министерством внутренних дел Литвы, Министерством иностранных дел Беларуси.*

**Ключевые слова:** меланома кожи, дерматоскопия, трансграничное сотрудничество, проект LLB2-242.

Меланома является одной из наиболее злокачественных опухолей человека со склонностью к раннему гематогенному метастазированию и плохим прогнозом. В мире среднегодовой темп

прироста заболеваемости меланомой составляет 3—5% и считается одним из самых высоких среди злокачественных новообразований. В странах Евросоюза заболеваемость меланомой кожи составляет около 11 на 100 000 населения. В 2013 г. в Республике Беларусь, по данным Белорусского канцер-регистра, стандартизированный показатель заболеваемости меланомой составил 5,3 на 100 000 населения, а число вновь выявленных случаев — 784, что на 14,6% больше по сравнению с 2008 г. Стандартизированный показатель смертности от меланомы за указанный период изменился незначительно (1,7 на 100 000 населения в 2008 г. и 1,5 на 100 000 населения в 2013 г.). При, казалось бы, относительно удовлетворительном выявлении меланомы в I и II стадиях (86,5%) отношение заболевших к умершим от меланомы в нашей стране существенно выше, нежели в наиболее развитых странах Евросоюза [1]. Так, в 2013 г. отношение смертности к заболеваемости в Республике Беларусь составило 32,6%, в Великобритании и Германии — 12,3%, во Франции — 14,7%, в США — 13,3% [1].

Причины неудовлетворительных результатов лечения зависят в основном от сложности дифференциальной диагностики ранней меланомы с другими пигментными новообра-

зованиями кожи на основании клинических данных, особенно при развитии опухоли в ранее существовавшем меланоцитарном невусе или ее небольших визуально определяемых размерах.

Общеизвестной особенностью меланомы является зависимость прогноза от ее толщины и уровня инвазии, которые являются одними из главных критериев определения стадии меланомы (при отсутствии определяемых метастазов). По сводным данным, 5-летняя выживаемость пациентов при толщине меланомы менее 1 мм превышает 90%, а при более 4 мм составляет всего 45—63% [2]. Тем не менее следует отметить, что даже узловые формы меланомы, характеризующиеся преимущественно вертикальным ростом и более быстрым увеличением толщины и уровня инвазии, на начальных этапах развития имеют фазу горизонтального роста в пределах эпидермиса (*in situ*) и соответственно лучший прогноз.

В последней декаде прошлого века значительное улучшение ранней диагностики меланомы было связано с внедрением в медицинскую практику клинических тестовых систем диагностики меланомы (ABCDE, Glasgow 7-point checklist). Диагностическая чувствительность и специфичность при их применении варьирует от 57 до 90% [3, 4].

Наибольшие затруднения при использовании клинических тестовых систем диагностики связаны с неполным набором, а иногда и невозможностью визуально определить наличие учитываемых признаков в небольших по размерам меланомах (рис. 1, 2; цв. вклейка).

Новые возможности для улучшения дифференциальной диагностики пигментных образований кожи и своевременного распознавания меланомы появились в 90-х годах XX века с началом широкого внедрения в клиническую практику дерматоскопии, которая, по сути, стала связующим звеном между макроскопическим осмотром кожи невооруженным глазом и гистологическим исследованием биоптата. Применение дерматоскопии позволило повысить чувствительность и специфичность дооперационной диагностики меланомы не менее чем на 20% и 10% соответственно [5].

В настоящее время для оценки пигментных образований кожи используют 4 основных шкалы: трехбалльная; семибалльная (*алгоритм Ардженциано*); одиннадцатibalльная

(*алгоритм Мензиса*); алгоритм Штольца (*ABCD-метод*).

Каждый из этих диагностических алгоритмов не является универсальным, имеет свою область применения и обладает определенными преимуществами. Так, трехбалльная шкала очень проста в использовании и предназначена для специалистов, не имеющих большого опыта в дерматоскопии. Алгоритм Ардженциано включает диагностику беспигментной формы меланомы, удобен для скринингового обследования больших групп населения. Алгоритм Мензиса упрощает принятие решения о необходимости биопсии того или иного пигментного образования кожи. Алгоритм Штольца позволяет выделить подозрительные новообразования [6—8].

Однако, несмотря на определение оцениваемых критериев (асимметрия, границы новообразования, цвет, дерматоскопические структуры), их выявление и интерпретация в целом по-прежнему остаются связанными с наличием достаточного личного опыта врача, осуществляющего диагностику (рис. 3, 4; цв. вклейка).

Так, у дерматологов, имеющих более чем 5-летний опыт систематической дерматоскопии, чувствительность и специфичность метода составляют 92% и 99%, у менее опытных специалистов — 69% и 94% соответственно [9].

Следующим революционным этапом неинвазивной диагностики меланомы явилось развитие цифровой дерматоскопии (рис. 5; цв. вклейка), которая в определенной степени позволила нивелировать недостатки дерматоскопии, предоставить возможность коллегиального обсуждения сложных клинических случаев (в том числе посредством передачи изображений при помощи Интернета), а также систематизировать данные с целью выработки алгоритмов ведения пациентов с пигментными образованиями кожи и осуществлять скрининг [10, 11].

В марте 2013 г. в Республике Беларусь и Литовской Республике началась реализация проекта LLB2-242 «Повышение качества медицинского обслуживания посредством использования информационных технологий для диагностики рака кожи и рака легкого», который посвящен повышению качества медицинского обслуживания в области диагностики рака кожи и рака легкого на ранних стадиях путем применения достижений в сфере информационных технологий в трансграничных регионах (грант кон-



тракт № 1S-139 от 27.02.2013), одобренного Комиссией по вопросам международного технического сотрудничества при Совете Министров Республики Беларусь от 05.11.2012 № 35/225-1956пр и зарегистрированного в Министерстве экономики Республики Беларусь 31.01.2013 № 2/13/000581.

Реализация проекта позволит повысить качество медицинского обслуживания посредством:

— развития системы принятия решений в области диагностики рака кожи и рака легкого на основе анализа полученных с помощью оптических систем изображений из разных участков спектра и рентгенограмм, методами информационных технологий;

— использования основанной на информационных технологиях системы принятия решений, которая снизит влияние человеческого фактора на диагностический процесс, уменьшит вероятность ошибок, а также предоставит пациентам возможность получить своевременное адекватное лечение и улучшить качество жизни;

— создания, внедрения и совершенствования единой базы данных неперсонифицированных клинических наблюдений на основе инфраструктуры белорусских и литовских партнеров посредством сбора данных от ведущих онкологических центров этих государств;

— организации доступа к вышеупомянутой базе данных для специалистов;

— создания экспериментальной иерархической двухуровневой диагностической сети.

В рамках первого уровня диагностики врачи, применяющие дерматоскопию, смогут отсылать цифровые изображения на центральный блок обработки информации (БНТУ), где они подвергнутся автоматизированному анализу, после чего специальная программа рассчитает риск вероятности злокачественной опухоли кожи, на основании которого врач будет определять тактику наблюдения и при необходимости лечения пациента. В рамках второго «экспертного» уровня специалисты смогут анализировать новые случаи из постоянно пополняемой базы данных, а также коллегиально рассматривать сложные или нестандартные слу-

чай дерматоскопической картины новообразований кожи.

Партнерами проекта являются: Белорусский национальный технический университет (Республика Беларусь); Институт онкологии Вильнюсского университета (Литовская Республика); Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (Республика Беларусь); Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь); Вильнюсский университет (Литовская Республика).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь 2004—2013* / О. Г. Суконко.— Минск, 2014.
2. MacKie R., Nathan P., Peach H., et al. // *Br. J. Derm.*— 2010.— Vol. 163.— P. 238—256.
3. Branstrom R., Hedblad M. A., Krakau I., et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2002.— Vol. 46.— P. 667—673.
4. Thomas L., Tranchand P., Berard F., et al. // *Dermatology.*— 1998.— Vol. 197.— P. 11—17.
5. Rigel D., Russak J., Friedman R. // *CA Cancer J. Clin.*— 2010.— Vol. 60.— P. 301—316.
6. Argenziano G., Puig S., Zalaudek I., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24, № 12.— P. 1877—1882.
7. Vestergaard M., Macaskill P., Holt P., et al. // *Br. J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 159, № 3.— P. 669—761.
8. Джор П., Соьер Х., Ардженциано Д. и др. *Дерматоскопия.*— М., 2010.
9. Piccolo D., Ferrari A., Peris K., et al. // *Br. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 147.— P. 481—486.
10. Friedman R., Gutkowitz-Krusin D., Farber M., et al. // *Arch. Dermatol.*— 2008.— Vol. 144.— P. 476—482.
11. Carrara M., Bono A., Bartoli C., et al. // *Phys. Med. Biol.*— 2007.— Vol. 52, № 7.— P. 2599—2613.

Поступила 02.06.15.

## FUTURE OF SKIN CANCER DERMATOSCOPIC DIAGNOSIS

A. G. Zhukovets, N. M. Trizna, I. V. Belotserkovsky

*New possibilities of the skin cancer dermatoscopic diagnosis development provided by the LLB2-242 program for the trans-border cooperation between Latvia, Lithuania, and Belarus realization within the frames of the European instrument for neighborhood and partnership in cooperation with the Ministry of Regional Development and Management of Latvia, Ministry of Internal Affairs of Lithuania, and Ministry of Foreign Affairs of Belarus are described.*

**Key words:** skin melanoma, dermatoscopy, trans-border cooperation, LLB2-242 project.

### Адрес для корреспонденции:

Жуковец Александр Геннадьевич.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.  
223040, Минский р-н, а/г Лесной; сл. тел. (8-017) 287-95-74.



О. А. КУЛЬПАНОВИЧ, М. В. ЦАВЕЛЕВА

## РАЗВИТИЕ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В БЕЛАРУСИ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Приоритетом государственной политики Республики Беларусь является сохранение и укрепление здоровья населения на основе повышения доступности и качества медицинской помощи. На прошедшем в сентябре 2014 г. II съезде врачей амбулаторной практики отмечено, что «ключи успешной работы отечественной системы здравоохранения находятся в руках врачей амбулаторной практики». Значимая и признанная сегодня амбулаторно-поликлиническая служба (АПС) прошла в своем развитии ряд преобразований как в мировом масштабе, так и в рамках нашей страны. Исторический анализ данных преобразований свидетельствует о преемственности многих организационных форм амбулаторного обслуживания населения, определяет основной приоритет развития АПС — обеспечение доступности медицинской помощи населению. Представлены исторические сведения о становлении и основных направлениях развития АПС в Республике Беларусь в XIX—XXI веках.*

**Ключевые слова:** амбулаторно-поликлиническая служба, стационарозамещающие технологии, первичная медико-санитарная помощь, амбулатории.

Приоритетом государственной политики Республики Беларусь является сохранение и укрепление здоровья населения на основе повышения доступности и качества медицинской помощи. На II съезде врачей амбулаторной практики (сентябрь 2014 г.) отмечено, что «ключи успешной работы отечественной системы здравоохранения находятся в руках врачей амбулаторной практики». В начале 2014 г. в стране функционировало 850 самостоятельных поликлиник и амбулаторий, а также ряд других организаций здравоохранения, оказывающих амбулаторную помощь населению. В течение нескольких лет Законом «О республиканском бюджете» предусматривается, что на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях в планируемом бюджетном году направляются не менее 40% средств от общего финансирования расходов на здравоохранение, что является признанием значимости амбулаторной помощи.

Амбулаторно-поликлиническая служба (АПС) прошла в своем развитии ряд преобразований как в мировом масштабе, так и в рамках отдельных государств.

Прежде всего необходимо помнить, что организация и развитие АПС теснейшим образом переплетаются с историей каждой страны и обусловлены изменениями, происходящими в социуме, множеством экономических и демографических факторов. АПС является продуктом цивилизации и зависит от того, при каких условиях она формировалась, от ментальности, запросов и предпочтений населения, с одной стороны, и места здравоохранения в иерархии государственных интересов — с другой. Поэтому, анализируя генезис амбулаторно-поликлинической помощи, необходимо учитывать среду, в которой она зарождалась и развивалась. Данные положения имеют непосредственное отношение и к становлению АПС в Беларуси. Специфика ее развития на территории нашей страны обусловлена становлением земской медицины, особенностями развития капитализма, многонациональным составом населения, а также распространением ряда социально опасных заболеваний, характерных именно для данной территории.

Самостоятельные амбулатории в Российской империи, в состав которой входила Беларусь, появились в конце 70-х годов XIX века, но становление АПС началось гораздо раньше. Так, в 1804 г. впервые в учебную программу медицинских факультетов университетов была введена поликлиническая практика.

Изначально амбулаторная помощь в городах оказывалась в больницах Приказов общественного призрения, созданных в 1775 г. при губернских управлениях. На Приказы было возложено «попечение и надзирание об установлении и прочном основании сиротских домов, гошпиталей или больниц для излечения больных, богаделен, домов для неизлечимых больных, домов для сумасшедших и аптек». В 1842 г. на больницы Приказов общественного призрения было возложено лечение приходящих больных, что явилось своеобразным пусковым механизмом для создания различных организационных форм амбулаторной помощи городскому населению.

Развитие амбулаторной помощи сельскому населению связано с развитием земской медицины. В рамках правительственной регламентации объединенными усилиями земств и врачей создана самобытная «земская медицина» — система оказания медицинской помощи сельскому населению страны, которая явилась абсолютным государственным приоритетом России, не имевшим аналогов в мировой практике. Во многом это стало возможным благодаря осознанию врачами своей профессиональной и гражданской ответственности за сохранение здоровья народа и явившейся следствием этого их профессиональной консолидации. До этого в сельской местности складывалась разъездная система, при которой врачи последовательно объезжали свои участки и оказывали необходимую помощь по месту проживания больного. Врач делал более 200 выездов в год, иногда затрачивая на выезд сутки. Такая организация медицинского дела не оправдала себя, а в некоторых случаях имела прямо противоположный эффект, так как большая часть времени расходовалась на переезды врача из одной деревни в другую. Однако накопленный опыт явился предпосылкой построения основной структурной единицы земской медицины — «врачебного участка».

В Беларуси сельская медицина стала развиваться ускоренными темпами после введения (1903) «Положения об управлении земским хозяйством в 9 западных губерниях» и особенно после вступления в силу «Положения о земских учреждениях в западных губерниях» от 14.03.1911. Эти положения распространялись на Витебскую, Минскую и Могилевскую губернии. В Виленской и Гродненской губерниях сельская медицина в начале XX века продолжала свое существование в рамках закона 1887 г. «О распространении “мнения Государственного Совета от 11 января 1883 года по устройству сельской врачебной части Могилевской губернии” и на другие губернии» [1].

Земства отпускали средства на строительство больниц, амбулаторий, на содержание медицинского персонала. Количество врачебных участков на белорусских землях увеличилось с 73 в 1903 г. до 164 в 1913 г. Сельские земские врачебные участки были ориентированы на лечебную и профилактическую работу. В обязанности уездного врача также входило обучение оспопрививателей, руководство

занятиями фельдшеров и наблюдение за их работой, борьба с эпидемиями, содействие ветеринарной службе. Однако земская медицина не была лишена недостатков. Ввиду перегруженности в земские больницы зачастую было непросто попасть. Как отмечалось на II съезде врачей Минской губернии (1911), в губернскую земскую больницу из-за постоянного ее переполнения «попасть так же трудно, как в царство небесное».

Что касается стационарной помощи городскому населению, лечение в больницах Приказов общественного призрения осуществлялось за плату, которая составляла от 6 руб. 45 коп. в месяц в Могилевской губернии до 9 руб. в Витебской, что делало эту помощь малодоступной для населения. За казенный счет содержались военные чины, арестанты, больные сифилисом и лица, предоставившие документы об исключительной бедности. Состоятельные люди получали медицинскую помощь у себя на дому в порядке частной практики врачей и фельдшерского персонала. Врачебный Устав 1791 г. разрешал частнопрактикующим «докторам и повивальным бабкам требовать за свои труды пристойной награды».

Стоимость обслуживания в частных лечебницах составляла от 2 до 10 руб. в сутки. В минских лечебницах она была следующей: в частной хирургической лечебнице по женским и глазным болезням за 1 сут лечения взималось от 2 до 5 руб., за операции бралась дополнительная плата; за 1 сут пребывания в больнице Красного Креста больной должен был внести в больничную кассу 2 руб., к которым прибавлялась сумма за инъекции и хирургические операции. Такую помощь могли позволить себе только состоятельные люди.

Амбулаторная помощь в определенной мере снимала остроту проблемы доступности и дороговизны лечения как для городских, так и для сельских жителей.

Во 2-й половине XIX — 1-й половине XX веков сложились следующие организационные формы амбулаторно-поликлинической помощи:

- амбулаторный прием в больнице;
- амбулатория;
- врачебная амбулатория;
- сельская врачебная амбулатория;
- временная амбулатория;
- амбулаторный пункт;
- амбулаторная лечебница;

- амбулаторный покой;
- врачебно-амбулаторный пункт;
- амбулаторные объединения;
- фабрично-заводская амбулатория (ФЗА);
- амбулатория скорой помощи.

Врачи Беларуси были инициаторами прогрессивных мероприятий, печатали статьи, монографии, учебники, актуальность которых не потеряна до настоящего времени. Их труды посвящены разработке организационных форм догоспитальной помощи, системе учета пациентов, преемственности в деятельности больниц и амбулаторий, особенностям оказания амбулаторной помощи при конкретных нозологиях.

Статья врача Витебской губернии М. Я. Шабуниной «Об изменениях, которые желательно внести в регистрационную амбулаторную карточку» (1913) имеет непосредственное отношение к совершенствованию организационных аспектов амбулаторной помощи [2]. Вопросам амбулаторной помощи больным туберкулезом посвящена статья Э. Л. Есьмана «Врачебно-санитарный обзор амбулатории попечительства Минского отдела Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом за 1913 г.» [3]. Эти и подобные работы представляли большой интерес и источниковедческую ценность для врачей, организаторов здравоохранения, историков. Они содержат интереснейшие и глубокие научно-практические идеи. Зачастую данные материалы — единственный исторический источник об организации амбулаторно-поликлинической помощи.

Важнейшую роль в постановке и разработке проблем организации амбулаторно-поликлинической помощи сыграли съезды и общества врачей. В мае 1892 г. Общество минских врачей обсудило доклад «О расширении амбулаторий при больницах» и на основании этого обсуждения рекомендовало ввести амбулаторный прием пациентов по специальностям в трех больницах города, бесплатно отпускать лекарства бедным больным, ввести ночные дежурства.

В сентябре 1898 г. по инициативе врача Л. Я. Поляка в Обществе минских врачей дважды разворачивались дискуссии о медицинской помощи неимущему населению. Отметив, что «больные эти в громадном большинстве тяжкие, являющиеся в амбулаторию как бы только для получения билетиков, необходимых при

погребении (в особенности это относится к приносимым детям)» и что бедное «население г. Минска почти совершенно лишено врачебной помощи», Л. Я. Поляк предложил ее расширить.

В 1879 г. в Минске (на Петропавловской улице — совр. ул. Энгельса) врачебное общество открыло лечебницу для проходящих больных — лечебное учреждение амбулаторного типа. В лечебнице работали 16 врачей (дежурства по очереди) и 10 фельдшеров. Медицинскую помощь предоставляли бесплатно по шести специальностям: внутренним, хирургическим, глазным, женским, детским, нервным болезням. Амбулаторно выполнялись хирургические вмешательства. Прием больных велся на трех языках: еврейском, русском и польском. Это имело значение в связи с национальным составом жителей. По данным первой всероссийской переписи (1897), в Минске проживало: евреев — 51,2%, русских — 25,8%, поляков — 11,4%, белорусов — 9%, татар — 1,3%. Многие жители знали только свой родной язык.

За 9 мес работы в лечебнице получили помощь 1542 больных — 2382 посещения. Возможность повторных обращений, предоставление помощи по нескольким медицинским специальностям являлись новыми формами медицинского обслуживания. Прогрессивными стали первые попытки участкового обслуживания населения, а также решения вопросов лекарственного обеспечения. Бланки рецептов имели белый или синий цвет. По ним, в зависимости от цвета бланка, жители города получали лекарства на 25—30% ниже стоимости или бесплатно. Разницу в цене компенсировали за счет городского бюджета.

В 1881 г. лечебница была закрыта «по случаю отказа Городской думы продолжить субсидию».

Через 18 лет (1899) Городская дума по предложению Общества минских врачей приняла решение об открытии городской амбулатории. Ее финансирование велось за счет городского бюджета. Амбулатория находилась в центре города на ул. Юрьевской, 21 (в 1919 г. переименована в ул. им. Февральской революции, в 1920 г. — Коммунистическую) в доме фельдшера Дрейзина. Здание медучреждения находилось ориентировочно на месте современной гимназии № 24 (ул. Интернациональная, 40). Здесь можно было бесплатно получить консультацию врача и лекарство. Помимо приема

больных, в ней проводились мелкие операции, перевязки, инъекции. Но очень быстро амбулатория стала платной — городская управа умела экономить средства. За медицинскую консультацию в отдельных случаях с состоятельных посетителей взималось 10 коп., за визит врача на дом — 20 коп. Бесплатно отпускались лекарства и проводилось оспопрививание.

Лечебница на Юрьевской функционировала до начала Великой Отечественной войны. Первые же бомбардировки фашистской авиации в июне 1941 г. превратили улицу Юрьевскую практически в руины. Уцелели лишь 2—3 дома, находившиеся за зданием бывшего Музея истории Великой Отечественной войны. Здание лечебницы чудом уцелело. После войны в нем работала приемная ЦК Компартии БССР. Позже его снесли.

В 1904 г. при Минской губернской земской больнице открылась бесплатная амбулатория. С 1906 г. в ней 3 раза в неделю принимали глазных больных. В 1912 г. амбулатория преобразована в глазную лечебницу.

Закрытие (преобразование) амбулатории при земской больнице увеличило поток пациентов в городскую амбулаторию. В 1901 г. в ней принято 14 629 больных, в 1903 г. — 23 631, в 1913 г. — 31 973. Был приглашен 2-й врач. Кроме 2 врачей, в штат амбулатории входили фельдшер и аптекарь. Данное учреждение просуществовало до революции 1917 г. В годы советской власти оно было преобразовано в центральную рабочую амбулаторию.

Наибольшим социальным бедствием для населения являлся туберкулез. Он занимал основное место среди причин смертности. 30 сентября 1912 г. в Минске была открыта амбулатория для больных туберкулезом Минского отдела Всероссийской лиги борьбы с туберкулезом. Заведующим данной амбулаторией избран врач Э. Л. Есьман. Амбулатория находилась на ул. Крещенской, 20 (совр. участок набережной в парке Я. Купалы напротив того места, где начинается ул. Интернациональная). Работа амбулатории была построена по диспансерному типу. Это учреждение явилось прообразом будущего противотуберкулезного диспансера. В амбулатории применялась туберкулинодиагностика, туберкулинотерапия, были введены начальные принципы диспансеризации. Помимо приема больных, персонал амбулатории и члены попечительского совета посе-

щали их на дому, обследовали жилищные условия. Бедным пациентам выдавались продукты (мясо, молоко), пособия на питание и на лечение в санатории.

Постепенно появлялись лечебные учреждения различных форм собственности (общественной, частной) и ведомств — духовных ведомств; фабрично-заводской, железнодорожной, почтово-телеграфной медицины и др.

В январе 1903 г. в Минске (ул. Койдановская, 6, дом Грушкина) открыта частная глазная лечебница С. Д. Каминского, в которой велся и амбулаторный прием.

В ноябре 1913 г. в Минске открыта 2-я городская амбулатория. Она находилась в доме Бицютко на ул. Ново-Московской (совр. ул. Мясникова). Медицинский персонал амбулатории состоял из врача, фельдшера и аптекаря. Заведовал 2-й городской амбулаторией врач А. К. Валк. Он работал вольнопрактикующим врачом в Минске (1909—1916), участвовал в работе ночных дежурств врачей, организованных с 1910 г.; работал городским амбулаторным врачом (1911).

Почтово-телеграфная амбулатория Минска начала работать в 1912 г. Находилась на ул. Губернаторской, 34 — в здании почтово-телеграфной конторы.

В апреле 1909 г. в Минске открыта глазная амбулатория при Обществе пособия бедным больным евреям (ул. Замковая, 19 — совр. район станции метро «Немига»). При амбулатории имелось 1 стационарное место. Лечение осуществлялось бесплатно.

Накануне Первой мировой войны в Минске медицинскую помощь приходившим больным оказывали примерно в 25 амбулаториях. Основными из них были: две амбулатории городского управления, амбулатория земской больницы, три амбулатории духовных училищ, амбулатория Всероссийской лиги борьбы с туберкулезом, амбулатория еврейского благотворительного общества, глазная амбулатория общества пособия бедным больным, амбулатории для лечения зубов и полости рта при частной зубо-врачебной школе, железнодорожные и частные амбулатории.

Из-за большого наплыва пациентов на прием к врачу попадали далеко не все желающие. Для большинства населения возможность получения медицинской помощи в благотворительных заведениях являлась последним и

единственным шансом. Благотворительными организациями и учреждениями оказывались также и амбулаторные формы помощи. Это касалось и католического общества «Доброчинность», созданного 5 марта 1811 г. в Минске. Больница этого общества являлась одним из старейших лечебных учреждений Белоруссии. Она была основана по инициативе епископа Римско-католической епархии Я. И. Дедерко. Постепенно общество расширяло свою деятельность и оказывало помощь не только призываемым в своих учреждениях, но и вне их, то есть приходящим больным. Для этого при обществе имелся отдел благотворительности по городу. Амбулатории как самостоятельного учреждения при обществе не было, но велся амбулаторный прием, о котором впервые упоминается в 1877 г. В 1911 г. в амбулатории было принято 317 больных, в 1913 г. — 323, в 1914 г. — 267. Осуществлялся отпуск лекарств амбулаторным больным. Так, бесплатно выдано лекарств амбулаторным больным в 1904 г. по 432 рецептам, в 1911 г. — по 317 рецептам.

При Тупичевском женском монастыре (Могилевская губерния) в начале XX века была открыта амбулатория для бедных больных. Прием в ней вели врачи С. Ф. Савинич и И. Н. Соколов.

Обеспокоенные расширением рабочего движения минские предприниматели на паевых началах открыли на Нижней Ляховке, в районе кожевенного завода Имрота (район современной улицы Октябрьской), первую ФЗА (1899). Она лишь частично содержалась за счет владельцев предприятий. Деньги для оплаты труда врачей удерживали с зарплаты рабочих в виде особого — больничного — налога. Прежде чем оказать медицинскую помощь, у пациентов спрашивали квитанцию об уплате больничного налога. Услугами амбулатории могли пользоваться только рабочие 13 крупнейших минских фабрик и заводов, всего таких предприятий, по губернским статистическим сведениям, в городе было более 40. Заводчики предусмотрительно расклеили на своих предприятиях объявление: «Врачебная помощь подается рабочим лишь тех заводов, в коих вывешено настоящее объявление». Староста амбулатории — предприниматель Имрот — следил за соблюдением правил. Заведовал амбулаторией врач Ф. С. Сыльвестрович, он принимал пациентов по 1 ч 2 раза в неделю. Обращать-

ся к фельдшеру можно было ежедневно. Кроме того, врач и фельдшер принимали больных у себя на дому, а в случае необходимости посещали рабочих по месту жительства. В ФЗА имелась жалобная книга.

Число обращений в ФЗА быстро росло (с 1903 г. по 1906 г. оно увеличилось с 6781 до 8535). По данным заведующего амбулаторией, большинство пациентов страдали от внутренних и нервных заболеваний, часто нуждались в хирургической помощи. Болезни нередко были связаны с отсутствием охраны труда на производствах.

Наибольшее число обращений в амбулаторию приходилось на чугунолитейные заводы — самые крупные в городе. Ушибы, ожоги, другие травмы происходили на них так часто, что считались обычными явлениями. В 1906 г. на предприятиях Минска зарегистрирован 31 несчастный случай, в 1907 г. — 52.

Развитие промышленности в Минске, нарастание революционного движения и активизация общественного мнения вынудили предпринимателей сделать еще один шаг в сторону улучшения медицинской помощи рабочим. В апреле 1903 г. открылась вторая ФЗА (впоследствии две фабрично-заводские амбулатории объединились). К ее созданию были привлечены 46 крупных буржуа, на чьих фабриках и заводах всего было занято около 1500 рабочих. Лечебница находилась в центре города на ул. Юрьевской, 10. В амбулаторию можно было обратиться ежедневно с 9 до 10 часов утра и с 5 до 7 часов вечера. Кроме того, 2 врача, 2 фельдшера и акушерка принимали пациентов у себя дома в определенные часы, посещали тяжелобольных на дому. При амбулатории числились еще специалисты по акушерству, женским и глазным болезням, вознаграждение которым определялось в конце каждого года в зависимости от количества обращений больных. Амбулатория состояла из приемной, операционной, приемного покоя с двумя койками для стационарного лечения. Здесь же отпускались некоторые лекарства, несложные в приготовлении.

С развитием промышленности участились производственные травмы. Требования рабочих к предпринимателям об уплате компенсации за увечье и гибель на работе звучали все настойчивее. Как отмечал в своем отчете за 1901 г. старший фабричный инспектор Минской

губернии, подобные требования преобладали над другими. После того как была открыта новая ФЗА, медицинское обслуживание травмированных на рабочем месте улучшилось. При несчастных случаях, происходивших на фабрике или заводе, амбулаторная помощь оказывалась в любое время.

Имелся определенный прогресс в медицинском обслуживании рабочих в целом. Со временем врачебной помощью обеспечивались не только сами трудящиеся, но и члены их семей. Большое значение имело новшество, заключавшееся в том, что врачи ФЗА начали обследовать условия труда рабочих, ставить вопросы об устройстве вентиляции в производственных помещениях, об открытии столовой с местами разогрева пищи, об улучшении санитарного состояния жилищ трудящихся и т. д.

Материально эта амбулатория зависела от попечительного совета. Состав совета — 6 человек — избирался фабрикантами из своей среды на ежегодных общих собраниях, проводившихся под председательством старшего фабричного инспектора Минской губернии. С правом совещательного голоса на заседаниях попечительного совета присутствовали штатные амбулаторные врачи. Рабочие своего представительства на заседаниях не имели.

Однако мелкие промышленные предприятия, на которых количество работающих не превышало 15 человек, не подлежали надзору фабричной инспекции. Владельцы этих предприятий не принимали мер по организации медицинской помощи работающим. Многочисленные ремесленники также испытывали затруднения при ее получении.

Как указывалось выше, число обращений в ФЗА быстро увеличивалось. Вместе с тем количество предприятий, участвовавших в содержании второй ФЗА уменьшалось. Некоторые промышленники в годы экономического кризиса и депрессии в начале XX века закрыли свои фабрики и заводы. Другие же под любым предлогом старались уклониться от уплаты требуемых для содержания амбулатории сумм, и рабочим хозяина-«неплательщика» отказывали в медицинской помощи. В 1907 г. услугами ФЗА воспользовались 1100 рабочих 35 промышленных предприятий (на 11 предприятий меньше по сравнению с 1903 г.).

В целом в Минске насчитывалось 65 заводов и фабрик, где было занято 2190 трудящих-

ся. Таким образом, половина рабочих не имели доступа к услугам ФЗА. Чтобы создать видимость медицинского обслуживания, некоторые предприниматели приглашали на фабрики врачей, скупко оплачивая каждое обращение к ним больных. Но даже таких предприятий с весьма проблематичной охраной здоровья было в Минске в 1908 г. только три, на них работали всего около 115 человек. Среди лиц, не имевших доступа к услугам ФЗА, был и самый многочисленный отряд минского пролетариата — железнодорожники (900 человек), потребности которых не могли удовлетворить приемные покои Либаво-Роменской и Московско-Брестской железных дорог.

Недовольство рабочих низким уровнем медицинского обслуживания особенно ярко проявилось в годы Первой русской революции. Во время забастовки на дрожжевом заводе братьев Раковщиков, состоявшейся в 1905 г., было выдвинуто требование об оказании медицинской помощи рабочим и их семьям, о полной выплате жалованья за время болезни в течение первых двух недель и половины жалованья — за последующие две недели. Такие же требования выдвигали и рабочие завода купца Готовского, колбасных мастерских. Требования не были случайными. Согласно закону от 03.06.1886, заводчик имел право расторгнуть договор с рабочим по причине его двухнедельной непрерывной болезни. Тем самым по истечении этого срока хозяин освобождался от всяких забот о больных.

После революции 1905—1907 гг. многие фабриканты и заводчики начали уклоняться от содержания амбулаторий, в результате обе фабричные амбулатории были объединены в одну центральную рабочую амбулаторию, которая функционировала до начала Великой Отечественной войны.

Октябрьская революция 1917 г. положила начало эпохе социальных трансформаций. Первыми декретами советской власти декларированы общедоступность и бесплатность медицинской и лекарственной помощи трудящимся. Усиленное развитие в нашей стране амбулаторно-поликлиническая помощь получила с 20-х годов XX века — в годы становления отечественной системы здравоохранения.

Несмотря на трудности становления новой власти, наблюдалась позитивная динамика — происходили качественные и количественные

изменения в организации медицинской помощи. В 20-е годы основными направлениями медико-санитарного дела являлись медицинская помощь рабочим предприятий и борьба с социальными болезнями, в первую очередь с туберкулезом, сифилисом, трахомой. На предприятиях создавались пункты медицинской помощи, амбулатории. Осуществлялось страхование на случай болезни, потери трудоспособности и по старости. В Минске с декабря 1921 г. амбулатория для туберкулезных больных реорганизована в туберкулезный диспансер. Проводились мероприятия по организации амбулаторной службы и помощи на дому.

В 20-е годы амбулатории были открыты во всех крупных городах Белоруссии. Их возглавляли опытные организаторы здравоохранения, квалифицированные врачи: Л. Н. Альтшулер — заведующий Смоленским врачебным участком, амбулаторией и больницей (Борисовский уезд) (1918—1924); А. А. Яхнин — заведовал 1-й городской амбулаторией Бобруйска до 1922 г.; М. З. Каганович — заведующий амбулаторией в Бобруйске (1924); В. Ф. Григорович — фельдшер, заведующий амбулаторией завода «Красный металлист» в Витебске; М. Л. Гуревич — заведующий 2-й рабочей амбулаторией на Луполово в Могилеве (1935—1941); А. В. Куршевская — заведующая Шкловской рабочей амбулаторией (1927), заведующая колхозной амбулаторией в Орше (1930); В. С. Магаршак — заведующий амбулаторией в Полоцке с 1924 г.; Е. С. Оффенгенден — заведующий центральной амбулаторией в Мозыре (1923); И. И. Бабицкий — врач ФЗА «Деревообделочников» в

Мозыре до 1924 г.; Н. Е. Александров — заведующий 1-й Советской амбулаторией на 7 коек для ходячих больных в Гомеле (1921); И. И. Пильмейстер — заведующий амбулаторией в Гомеле (1929); А. Ф. Соломаха — заведующий 3-й районной амбулаторией Гомеля (1927); Э. Ф. Лобанов — заведующий городской амбулаторией Чаус (1922).

Врачей по-прежнему интересовали вопросы совершенствования организации амбулаторной помощи, состояния здоровья населения. Весьма обстоятельной по разработке проблемы догоспитальной помощи является статья минского врача С. К. Розенталя «О венерических болезнях среди застрахованных г. Минска (по материалам Центральной рабочей амбулатории за 1924 г.)» [5].

Крупным амбулаторно-поликлиническим учреждением Могилева является Могилевская центральная поликлиника. В 1918 г. амбулатория находилась на ул. Малой Советской. В 1931 г. в штатном расписании центральной рабочей поликлиники Могилева насчитывалось

Объявление 1936 г.

Таблица 1

Количество амбулаторных посещений в БССР в 1924 г. [4]

Посещаемость	Амбулаторные посещения незастрахованных лиц		Амбулаторные посещения застрахованных лиц	
	в городах	в округах	в городах	в округах
Общая	1 453 724	1 225 825	917 943	210 570
из них первичных	462 313	977 602	312 252	109 118



Таблица 2  
**Количество обслуженных больных в БССР  
 (амбулаторный прием) в 1925 г. [7]**

Посещаемость	Кол-во посещений на одного врача	
	абс.	%
Средняя суточная	40—50	55
	60—70	22
	80—100	22

28 врачей, 24 фельдшера, 4 медицинских сестры, 32 санитарки. Ежедневно обслуживались более 600 рабочих и членов их семей. В 1933—1941 г. она располагалась в тубдиспансере. В 1948 г. учреждение переименовано в рабочую поликлинику № 1. В 2001 г. оно получило название «поликлиника № 1», 1 ноября 2005 г. — статус «Могилевская центральная поликлиника».

Оценивая состояние медицинской помощи в деревне, нарком здравоохранения БССР М. И. Барсуков в 1925 г. писал, что «медицинский участок — врачебная амбулатория — должен быть профилактической ячейкой, сельским диспансером» [6].

В 1929 г. принято Постановление ЦК ВКП(б) «О медицинском обслуживании рабочих и крестьян», в котором больше внимания уделялось организации медицинской помощи, в том числе амбулаторной. Важным методом профилактики объявлялась диспансеризация, которая в то время в силу многих объективных причин была сведена к регистрации заболеваний и медицинским осмотрам. Совершенствовалась система охраны материнства и детства, значительно расширилась сеть детских поликлиник и женских консультаций. Вопросы эффективного использования мощностей учреждений здравоохранения обсуждались практическими врачами и учеными. Профессор Л. Я. Ситерман предлагал: «Из шести существующих в Минске поликлиник и трех клинических городков создать три «комбината» и поставить дело так, чтобы больные на дому находились под консультативным контролем ассистентов или опытных ординаторов терапевтической клиники. Это даст возможность осуществлять единое, плановое наблюдение, устанавливать показания для рациональной и своевременной госпитализации. Необходимо объединить каждые 4—5 участковых поликлинических врачей в «куст». Прикрепление к ним работника из соответствующей клиники обеспечит единую терапию в клинике и на дому» [8].

В 1921—1941 г. произошли существенные изменения в организации амбулаторно-поликлинической помощи населению. Пациентов принимали врачи различных специальностей: терапевт, хирург, отоларинголог, офтальмолог, невропатолог, гинеколог и др. В городах начали вводить районирование, оказание медицинской помощи на дому («квартирная помощь», 1921). Амбулатории оказывали скорую и неотложную медицинскую помощь жителям. На вечернее и ночное время при них организовывалось дежурство врачей. Развитие внебольничной помощи в данное время происходило за счет утверждения участкового принципа, в том числе путем выработки нормативов врачебной нагрузки (1938), расширения помощи на дому, в том числе через организацию первых стационаров на дому (1940), введения бригадной формы работы (1941) [9, 10].

Если в дореволюционной Белоруссии действовало 139 амбулаторий, то в 1934 г. в БССР насчитывалось 392 врачебные амбулатории. В соответствии с постановлением СНК БССР от 05.06.1938 сеть сельских врачебных участков в БССР включала 462 единицы, в том числе 144 сельских прибольничных участка, из которых: в Минской области — 118, в Витебской — 114, в Могилевской — 101, в Гомельской — 60, Полесской — 69 [11].

Накануне Великой Отечественной войны, несмотря на ошибки, просчеты и репрессии, унесшие тысячи жизней специалистов здравоохранения, была построена государственная система здравоохранения, которая предполагала профилактическую направленность, плановость, доступность [12].

Для периода оккупации характерно количественное и качественное сокращение медицинской сети. Учреждениям здравоохранения был нанесен существенный ущерб. Медицинская помощь стала малодоступной, предоставлялась за плату, санитарно-противоэпидемические мероприятия носили ограниченный характер. В годы войны Беларусь потеряла 80% медико-санитарных учреждений.

В конце 40-х годов структура многих учреждений и существующее деление их на категории не отвечало интересам здравоохранения. Значительная часть учреждений здравоохранения была маломощной. Это вело к неправильной расстановке врачей-специалистов, увеличению штатов административно-хозяйственно-

го персонала, мешало правильно организовать снабжение учреждений здравоохранения и руководить их работой. Самостоятельное и обособленное существование амбулаторно-поликлинических учреждений создавало искусственный отрыв врачей, работающих в этих учреждениях, от клиник, больниц и родильных домов, что снижало качество лечебно-профилактической помощи населению. Для исправления этих недостатков на основании приказа Минздрава СССР № 870 от 21.11.1949 начато объединение больниц с поликлиниками.

В целях дальнейшего улучшения лечебно-профилактического обслуживания населения своим Постановлением № 5036 от 31.10.1949 «Об упорядочении сети и установлении единой номенклатуры учреждений здравоохранения» Совет Министров СССР утвердил единую номенклатуру и типовые категории учреждений здравоохранения, а также обязал Минздрав СССР закончить к 1 января 1952 г. начатое в 1949 г. объединение учреждений больничного типа с амбулаторно-поликлиническими.

В результате объединения типовыми лечебно-профилактическими учреждениями с 1952 г. стали: больница с поликлиникой; больница при промышленном предприятии, входящая в состав медико-санитарной части, с поликлиникой; детская больница с детской консультацией, детской поликлиникой; родильный дом с женской консультацией; диспансер с соответствующим стационарным учреждением, имеющие соответствие структурных частей стационара и поликлиники по основным специальностям, а также по мощности при обязательной работе лечащих врачей в стационаре с обслуживанием населения в поликлинике или на участке.

К 1950 г., несмотря на огромный ущерб, нанесенный народному хозяйству страны в годы войны, число медицинских учреждений не только достигло довоенного уровня, но и возросло. Начала проводиться диспансеризация сельского населения. В 1961—1983 г. в амбулаторно-поликлинической помощи значительное внимание уделялось диспансеризации.

В 1978 г. Минздрав СССР утвердил типы учреждений внебольничной помощи. Ведущими среди них являлись поликлиники и амбулатории.

Основными направлениями укрепления первичного звена в конце XX века были: увеличение объемов оказания медицинской помощи; увеличение числа детских поликлиник; профи-

лактическая направленность деятельности поликлиник; улучшение преемственности между стационаром и поликлиникой; внедрение «стационарозамещающих» технологий.

В 2004—2006 гг. в целях упорядочения управления здравоохранением ликвидированы городские и районные отделы здравоохранения, территориальные медицинские объединения. Функции управления территориальным здравоохранением были переданы центральным поликлиникам (больницам), в сельских районах — центральным районным больницам. Участковые больницы, больницы сестринского ухода, врачебные амбулатории определены как структурные подразделения районных поликлиник. Объединение организаций здравоохранения, обслуживающих городское и сельское население, в областных центрах, городах областного подчинения улучшило доступность медицинской помощи сельскому населению, обеспечило единство управления сетью здравоохранения. В начале 2007 г. в республике насчитывалось 614 врачебных амбулаторий, из них 376 амбулаторий общей врачебной практики; 104 больницы сестринского ухода, 182 участковые больницы, 2475 фельдшерско-акушерских пунктов. Сделан акцент на улучшении врачебной помощи на селе. Сформированная структура управления здравоохранением с вертикальной системой подчиненности обеспечила определенную децентрализацию полномочий с передачей их с республиканского на областной и районный уровни.

Первичная медико-санитарная помощь составляет неотъемлемую часть национальной системы здравоохранения. Ее развитие и поддержка гарантируются государственными минимальными социальными стандартами, которые регламентируют деятельность участковых служб и общей врачебной практики.

АПС — важнейший сектор системы здравоохранения. От ее состояния зависят эффективность и качество деятельности всей отрасли, а также решение многих медико-социальных проблем. Первичная медико-санитарная помощь является одним из приоритетов в совершенствовании здравоохранения.

Врачи республики внесли существенный вклад в разработку стратегии и тактики догоспитального лечения, совершенствование организационных форм амбулаторно-поликлиничес-

кой помощи и отработку механизма взаимодействия с другими лечебными учреждениями. Все это сформировало необходимый фундамент для развития амбулаторно-поликлинической службы в наше время.

Реалии жизни свидетельствуют, что современные достижения медицины и здравоохранения закладывались в XIX веке. Накопленный опыт носит актуальный, детерминирующий, векторный и прогностичный характер. Именно эти традиции сформировали и предопределили устойчивость АПС в республике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гомельская Г. Л., Каган Е. Я., Логинова Е. А., Бродский М. С. *Очерки развития поликлинической помощи в городах СССР / Под ред. А. Ф. Серенко.*— М., 1971.
2. Шабунина М. Я. // *Врач.-сан. хроника Витебской губернии.*— 1913.— № 7.— С. 8.
3. Есьман Э. Л. // *Отчет Минского отдела Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом за 1913 г.*— Минск, 1914.— С. 8—11.
4. Дихтяр С. Р. // *Бел. мэд. думка.*— 1925.— № 3.— С. 33—70.
5. Розенталь С. К. // *Бел. мед. мысль.*— 1925.— Т. 1., № 6—9.— С. 98—105.
6. Барсуков М. И. // *Бел. мэд. думка.*— 1925.— № 3.— С. 11—20.
7. Хазанов М. А. // *Бел. мэд. думка.*— 1925.— № 3.— С. 81—90.
8. Ситерман Л. Я. *Проблемы госпитализации // Мед. работник.*— 1941.— 23 апреля.
9. *Внебольничная помощь: (Сб. офиц. мат-лов) / Упр. гор.поликлиник и амбулаторий Наркомздрава СССР.*— Л.—М., 1939.

10. Фрейдлин С. Я. *Организация работы поликлиники: Пособие для гл. врачей амбулатор.-поликлинич. учреждений.*— Л., 1939.

11. *Постановление СНК БССР «Об узмацненні сельскага ўрачэбнага ўчастка па БССР» от 05.06.1938 г.*

12. *Постановления Второго пленума Постоянной поликлинической комиссии Ученого медицинского совета и Управления городских поликлиник и амбулаторий Наркомздрава СССР. 20—23 апр. 1940 г. / Упр. гор. поликлиник и амбулаторий Наркомздрава СССР.*— Л.—М., 1940.

Поступила 23.02.15.

### DEVELOPMENT OF AMBULATORY-POLYCLINIC SERVICE IN BELARUS

O. A. Kulpanovich, M. V. Shchhaveleva

*The population health saving and improving basing on the medical care accessibility and quality improvement are the prior task of the state policy of the Republic of Belarus. Ambulatory physicians Congress II in September 2014 noted that «the keys for the Belarus health care system successful functioning are kept by the ambulatory physicians». The ambulatory-polyclinic service, recognized as valid nowadays, has undergone a number of transformations both in the world and in our country. A historical analysis of those transformations evidences about a continuity of many organizational forms of the population ambulatory servicing, determines the major priority of the ambulatory-polyclinic service development: providing the population medical care accessibility. Historical data on the ambulatory-polyclinic service establishment in the Republic of Belarus in the XIX—XXI centuries and on the major directions of development is presented.*

**Key words:** ambulatory-polyclinic service, hospital-replacing technologies, primary medico-sanitary aid, ambulatories.

#### Адрес для корреспонденции:

Кульпанович Ольга Александровна.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования.  
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел (8-017) 290-98-41.

Е. В. КОРСУН, М. А. МАЛЫШКО

## ФИТОТЕРАПИЯ ПАРТИЗАН В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Институт восточной медицины РУДН, Москва,  
Белорусский государственный  
медицинский университет

*Представлены исторические данные о применении растительных лекарственных средств в партизанских соединениях во время Великой Отечественной войны. Опыт врачей партизанских соединений во время Великой Отечественной войны является весьма ценным и может быть использован при разработке растительных лекарственных средств для применения в различных областях медицины.*

**Ключевые слова:** Великая Отечественная война, партизаны, лечение, фитотерапия.

В результате немецко-фашистской оккупации на территории Белоруссии возникли тяжелые санитарно-бытовые условия. Большинство городов, тысячи деревень и сел республики были разрушены и сожжены. Не хватало продуктов питания, одежды, мыла. Существовавшая в Белоруссии до войны система здравоохранения была полностью ликвидирована оккупантами, вследствие чего организованная медицинская помощь населению отсутствовала.

По данным И. А. Инсарова, назначенного в начале 1943 г. начальником санитарного отдела Белорусского штаба партизанского движения, созданные на территории БССР первые партизанские отряды и группы имели весьма ограниченное число медицинских работников. В конце 1941 г. было «всего шесть врачей и

чуть больше средних медицинских работников». Всего в партизанских соединениях Белоруссии работало 570 врачей и 2095 средних медицинских работников.

По воспоминаниям врача И. Л. Друяна, «структуру санитарной службы в Минском соединении установили следующим образом. Во главе стоял начальник санслужбы соединения, которому подчинялись начальники санитарных служб бригад. В каждом отряде также был начальник санитарной службы, имевший в своем подчинении фельдшера или медицинскую сестру и несколько санинструкторов. Постепенно в бригаде сложилась следующая схема ее санитарной службы. При штабе бригады был начальник санитарной службы, которому подчинялись начальники санитарных частей всех четырех отрядов. Санчасть отряда объединяла ротных медсестер или санинструкторов. Начальник санслужбы бригады являлся одновременно и начальником госпиталя. В бригадном госпитале имелись операционное, терапевтическое и отдельно инфекционное отделения. Была у нас также небольшая аптека».

В начальный период своего становления медицинская служба партизанских формирований испытывала большие трудности со снабжением медицинским имуществом, необходимым для лечения раненых и больных партизан. Обычно его добывали при содействии связанного с партизанскими формированиями медицинского персонала, работавшего в немногочисленных лечебных учреждениях и аптеках, функционировавших на оккупированной фашистами территории. Таким медицинским работникам через связных партизанского отряда передавали «заказ» на нужные медикаменты и перевязочный материал. Они этот заказ выполняли и через связных отправляли медицинское имущество в партизанский отряд.

Выполнение медицинскими работниками таких партизанских заданий было далеко не безопасным делом и требовало от них большой выдержки и мужества. Героический подвиг совершила комсомолка-подпольщица Галя Аржанова. Работая в аптеке Бреста, она передала партизанам медикаментов более чем на 40 000 рублей, за что была казнена фашистами.

Добывали медицинское имущество партизаны и во время налетов на вражеские гарнизоны и транспорт. Прибегали к использованию местных ресурсов в качестве заменителей не-

достающего медицинского имущества. Как сообщает М. И. Петров, медицинской службой партизанских формирований широко применялся мох вместо ваты, парашютный шелк и суровое полотно вместо бинтов, из тола изготавливали противочесоточную мазь, а ректифицированный спирт заменяли самогоном после его двукратной перегонки.

Дефицит лекарств вынудил врачей использовать лекарственное растительное сырье. До войны врачи в институте получали крайне недостаточно знаний, которые могли бы позволить им заготавливать и применять травы для лечения и профилактики болезней. Только во время Великой Отечественной войны стали выходить большими тиражами книги по техническому, лечебному и пищевому применению трав: В. Л. Комаров и соавт. «Главнейшие дикорастущие пищевые растения Ленинградской области» (1944), Н. В. Павлов «Дикие полезные и технические растения СССР» (1943), Б. М. Козо-Полянский «Чайные растения Казахстана» (1943), А. А. Никитин, И. А. Панкова «Дикорастущие съедобные растения Ленинградской области» (1944) и др.

Советским врачам нелегко было овладеть основами фитотерапии в тяжелых военнопольевых условиях. Кандидат медицинских наук, заслуженный врач БССР И. Л. Друян в книге «Клятву сдержали» вспоминает о своей работе врачом в одном из партизанских отрядов белорусского Полесья: «Признаться, до того как попасть в партизаны, я, как, впрочем, и большинство других наших врачей, специально не занимался изучением лекарственного сырья. То, что мы проходили в институте, было крайне недостаточным. К тому же я вовсе не готовил себя в фармацевты. Знание целебных свойств различных растений и трав пришло много позже. Вначале мне неоценимую услугу оказали местные жители, полешуки старшего поколения, которые превосходно знали разные травки, корешки, настойки и натирания. Эти люди и в мирное время широко и умело пользовались целебными травами. Помнится, когда я первое время начинал им жаловаться на недостаток лекарств, они лишь пожимали плечами:

— Доктар... доктар... Ти не бачыш, што леки розныя у тябе пад нагами».

И. Л. Друян подробнейшим образом описал особенности лечения партизан народными средствами. Впрочем, достаточно условная

граница между народной и научной медициной во время войны стирается.

Заготовка лекарственных растений (трав, корней, почек, ягод и др.) шла непрерывно в течение всего года. Весной в период сокодвижения партизаны белорусского Полесья заготавливали березовый сок, почки березы, кору дуба, поздней весной — почки сосны, шишки сосны, цветки малины; в июне — цветки липы, лист и ягоды земляники, почки сосны; в июле — ягоды черники, малины; осенью — ягоды клюквы, крушины, корни валерианы; зимой собирали почки березы, соплодия ольхи. Также заготавливали листья подорожника, корневища окопника, побеги багульника, хвою и живицу сосны и ели.

Применялись разнообразные формы препаратов из лекарственных растений — отвары, настойки на самогоне, мази на говяжьем жире с порошками растений, при простуде делали ингаляции.

Аптечка партизанского соединения состояла из следующих групп растений:

- вяжущие противовоспалительные растения (кора дуба, соплодия ольхи, ягоды черники);
- противомикробные и регенерирующие (почки и листья березы, корни окопника, слоевища цетрарии);
- потогонные противопростудные (цветки липы, цветки и ягоды малины, почки березы, побеги багульника);
- витаминные (ягоды клюквы, брусники, хвоя, листья березы, крапива);
- для лечения соматических заболеваний (побеги черники для лечения сахарного диабета);
- противочесоточные (порошок из почек березы для приготовления мазей, березовый деготь);
- перевязочный материал (торфяной мох сфагнум).

И. Л. Друян описал лечение растениями экземы, гнойных ран, чесотки: «Порошок из березовых почек является поистине уникальным лекарством. При различных кожных заболеваниях типа гнойничковых, экземы, медленно заживающих ранах мы делали специальную мазь-пасту. Приготовление ее осуществлялось без точной дозировки. Например, при лечении экземы брали чайную ложку березового порошка, смешивали со 100—150 г топленого несоленого свиного сала, иногда для большей плотности добавляли немного парафина. Этим составом обильно смазывали пораженные экземой места.

Если же готовилось лекарство для лечения медленно заживающих ран, мы к этой мази прибавляли немного йода, несколько кристаллов марганцовки. Позже, когда с Большой земли к нам начали поступать белый и красный стрептоцид, включали и его в эту смесь. Такая березовая мазь оказалась очень эффективным лекарством. При экземе уже на вторые сутки резко уменьшался зуд в области поражения, через два-три дня эти участки подсыхали. Если мазь накладывалась на раны, они вскоре очищались от гнойных наслоений, и заживление проходило намного быстрее. С успехом применялся березовый порошок и для профилактики отморожений. В этом случае мазь готовилась на говяжьем жиру.

Особую популярность завоевала береза при лечении чесотки. Заболевание это встречалось у нас довольно часто. Оно и понятно. В наших условиях трудно, порой просто невозможно было соблюсти определенный санитарно-гигиенический режим. Ведь ребята уходили на задание иной раз на много суток. Длительное время они находились далеко от основной базы, ночевали, где придется. То ли это была крестьянская хата, где незнакомые, но добрые люди оставляли ребят на ночь у себя, то ли сарай, стог сена, иногда просто куст орешника. И если в таких случаях летом можно было умыться в озере или безымянной речушке, то зимой это сделать было трудно. Умывались снегом. Поэтому чесотка наиболее часто поражала людей в зимние месяцы. От чесотки лечили примитивным, но очень эффективным способом. Из березовой коры добывали деготь, к нему добавляли тол, который заменял нам серу, и свиной жир. Компоненты тщательно перемешивали и втирали в пораженные участки тела. Такой мазью натирали больные места по три раза на протяжении нескольких дней, затем больного направляли в баню. Подобная процедура повторялась дважды, трижды, до полного выздоровления».

Одной из наиболее серьезных проблем раневых патологий является инфицирование ран патогенными микробами и грибами. Поэтому вели поиск лекарственных растительных средств, повышающих регенераторный потенциал организма, обладающих противомикробными, антидеструктивными свойствами.

Известны случаи использования партизанами сфагнового мха для перевязок без стерилизации. Хирург И. П. Виноградов в годы войны приготовил сфагновую мазь из листьев сфаг-

нума папиллозного (*S. papillosum*) и вазелина, взятых в соотношении 1:1, которая способствовала заживлению гнойных ран. Мох сфагнум содержит полисахаридный комплекс, фенольные соединения, представленные преимущественно фенолкарбоновыми кислотами. Изученный сотрудниками Сибирского государственного университета экстракт сфагнума бурого проявляет в эксперименте выраженное противовоспалительное, анальгезирующее, ранозаживляющее, антибактериальное и антифунгальное действие. Мазь с 3% экстрактом бурого сфагнума была предложена С. Е. Дмитриком и соавт. в 2008 г. в качестве ранозаживляющего средства (патент РФ № 2396972).

При длительно незаживающих ранах давали пить настой листьев березы. Лист березы назначали в случаях понижения общего питания при сыпном и брюшном тифе, туберкулезе легких, дизентерии, желудочно-кишечных заболеваниях.

Бывший заведующий райздравотделом г. Новогрудка, начальник медико-санитарной службы партизанского отряда «Искра» бригады им. Кирова врач К. Р. Гордин хорошо знал лекарственные растения и лечил ими. Лесные ягоды, березовые почки и сок, валериана, ромашка, подорожник, лопух, сок редьки, крапива возвращали партизанам силы. Особое предпочтение отдавал ежевике, о применении которой в научной медицине не говорилось. Но автор убедился на практике, что листья ее обладают вяжущим, потогонным, кровоостанавливающим и ранозаживляющим свойствами, способствуют очищению раны от гноя. Установил хороший эффект и от полоскания полости рта отваром при ангинах и воспалительных процессах. Ягоды и сок ежевики хорошо утоляли жажду у больных с лихорадкой и снижали жар.

Опыт лечения заболеваний в условиях партизанской войны описан в кандидатской диссертации И. А. Инсарова — в годы войны начальник медицинского обеспечения партизанского движения в Белоруссии, позднее — министр здравоохранения Белоруссии.

Таким образом, опыт врачей партизанских соединений периода Великой Отечественной войны имеет огромное медицинское значение,

может быть использован для разработки препаратов растительного происхождения в разных областях медицины.

### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Богусевич Н. А. // *Здравоохранение Белоруссии*.— 1977.— № 7.— С. 7—11.
2. Дмитрик В. Н. *Сравнительное фармакогнозическое исследование растений рода Sphagnum и перспективы их использования: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.*— Пермь, 2008.
3. Дмитрик С. Е., Бабешина Л. Г., Дмитрик В. С. *Ранозаживляющее средство.*— Патент РФ 2396972.
4. Друян И. Л. *Клятеву сдержали.*— Минск, 1975.
5. Инсаров И. А. // *Здравоохранение Белоруссии*.— 1975.— № 5.— С. 9—15.
6. Карпова В. И., Гурина Н. С., Бузук Г. Н. и др. *Флора Республики Беларусь. Медицинское и хозяйственное значение.*— Т. 1.— Витебск, 2005.
7. Корсун В. Ф., Корсун А. А. // *Здравоохранение Белоруссии*.— 1977.— № 1.— С. 55—57.
8. Корсун В. Ф., Корсун Е. В. *История фитотерапии в дерматологии.*— М., 2013.
9. Корсун В. Ф., Малышко М. А., Корсун Е. В. *История фитотерапии в Белоруссии.*— М., 2012.
10. Крючок Г. Р. *Очерки истории медицины Беларуси.*— Минск, 1976.
11. Минько Л. И. *Народная медицина Белоруссии (краткий исторический очерк).*— Минск, 1969.
12. Попов М. А. // *Материалы конф. кафедры истории Белоруссии и политологии.*— Минск, 2010.— С. 45—48.
13. Савич-Любичская С. И. // *Природа.*— 1943.— № 4.— С. 41—50.
14. Тищенко Е. М. *Здравоохранение в Белоруссии в период Великой Отечественной войны (1941—1945 гг.): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.*— Минск, 1991.
15. Шевелёв В. К. // *Практ. фитотерапия.*— 2010.— № 10.— С. 17—21.

Поступила 22.04.15.

### PARTISAN PHYTOTHERAPY DURING GREAT PATRIOTIC WAR

E. V. Korsun, M. A. Malyshko

*Historical data on use of plant medicinal agents in partisan detachments during the Great Patriotic War are presented. The experience of physicians of the partisan units during the Great Patriotic War is of great medical value and can be used for development of drugs of plant origin for appliance in different fields of medicine.*

**Key words:** Great Patriotic War, partisan, treatment, phytotherapy.

#### Адрес для корреспонденции:

Корсун Елена Владимировна.  
Российский университет дружбы народов (РУДН)  
Институт восточной медицины.  
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;  
сп. тел.: +7 (495) 690-92-00.



## ХРИСТОФОР ХРИСТОФОРОВИЧ ЛАВИНСКИЙ (к 75-летию со дня рождения)

Исполнилось 75 лет со дня рождения главного научного сотрудника РУП «Научно-практический центр гигиены» Минздрава Республики Беларусь, доктора медицинских наук, профессора Христофора Христофоровича Лавинского.

Христофор Христофорович родился 3 мая 1940 г. в Несвиже в семье служащих. В 1957 г. с серебряной медалью окончил Несвижскую русскую среднюю школу, в 1964 г. — лечебный факультет Минского государственного медицинского института. Решающую роль в выборе профессии сыграл пример мамы Веры Игнатьевны — акушерки, посвятившей свою жизнь родовспоможению. Во время учебы в вузе занимался в студенческом научном кружке на кафедре органической и физколлоидной химии под руководством доцента Е. Н. Новиковой. Выполнил и опубликовал результаты 5 научных работ. Выступал с сообщениями на итоговых студенческих научных конференциях, в 1962 г. — в Смоленском государственном медицинском институте. Е. Н. Новикова воспитала в своем ученике научную принципиальность, честность экспериментатора и осталась научным руководителем навсегда. Исследования были посвящены особенностям обмена витамина А и каротина у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечно-каменной болезнью. Государственная комиссия по распределению выпускников рекомендовала Х. Х. Лавинского для учебы в аспирантуре, однако жизнь распорядилась по-иному.

В мае 1964 г. приказом Министра обороны СССР Х. Х. Лавинский призван в ряды Вооруженных сил СССР и направлен для прохождения службы в Германию. В те-



чение 2 лет он служил младшим врачом артиллерийского полка. Научно-исследовательскую работу продолжил под руководством начальника терапевтического отделения госпиталя И. Н. Гуровского. Готовился стать терапевтом, однако был назначен на должность врача-гигиениста в санитарно-эпидемиологический отряд армии. Полностью готовым к такому повороту не был, но думал об одном — о науке. Начальник медицинской службы армии П. П. Белов отметил, что научная работа поможет ему в освоении нового направления деятельности. Большое влияние на профессиональный рост Х. Х. Лавинского оказал старший офицер медицинской службы армии Н. М. Иовенко. В течение 4 лет Х. Х. Лавинский был ведущим гигиенистом армии. Прошел трудный путь становления как врач-профилактик. Учился постоянно. Иссле-

довал военное дело, фактическое питание и состояние здоровья танкистов в связи с характером питания. Читал лекции для офицеров тыловых служб, начальников медицинских учреждений.

В 1967 г. во время отпуска отправился в Военно-медицинскую академию им. С. М. Кирова. Начальник кафедры общей и военной гигиены профессор Н. Ф. Кошелев предложил поступать для учебы в адъюнктуру. Решающую роль сыграл накопленный армейский опыт и 5 студенческих научных работ, которые Х. Х. Лавинский передал Николаю Федоровичу как визитную карточку. Особую роль сыграла преданность исследованию одной научной проблемы. Предложение было принято, но служебные обстоятельства отложили реализацию замысла на целых 3 года.

В 1970 г. поступил в адъюнктуру на кафедру общей и военной гигиены Военно-медицинской академии. Адъюнкты Военно-медицинской академии, кроме воинских обязанностей, диссертационной, учебной и воспитательной работы, участвовали во всех мероприятиях, проводимых на кафедрах, не только в масштабах академии, но и в целом медицинской службы Советской Армии и Военно-Морского Флота. В 1973 г. Х. Х. Лавинский назначен на должность преподавателя, в 1984 г. — заместителя начальника кафедры общей и военной гигиены. В 1985 г. приказом Министра обороны СССР Х. Х. Лавинскому было присвоено воинское звание полковник медицинской службы.

В академии большое внимание уделялось научно-исследовательской работе. В 1975 г. Х. Х. Лавинский защитил кандидатскую, в 1995 г. — докторскую диссертацию на спецтему. В 1977 г. окончил Ака-

демические курсы Военной академии тыла и транспорта по курсу преподаватели войскового и оперативного тыла. В период службы он участвовал в научных исследованиях по изучению актуальных проблем питания, экотоксикологии и организации санитарно-гигиенического обеспечения войск, а также в разработке материалов и проведении учений с профессорско-преподавательским составом академии, руководящим составом медицинской службы военных округов, в том числе тактико-специальных полевых учений и обобщении их результатов. Христофор Христофорович был ответственным исполнителем тем НИР, выполняемых с участием других служб. Он разработал уникальный курс организации санитарно-гигиенического обеспечения войск для руководящего состава медицинской службы. Принимал участие в организации и проведении научных семинаров, конференций, симпозиумов по актуальным проблемам питания и медицинского обеспечения войск.

В 1987 г. Х. Х. Лавинский был назначен начальником кафедры военной и военно-морской гигиены военно-медицинского факультета при Нижегородской государственной медицинской академии. Руководил и участвовал в разработке учебных программ и методических материалов для осуществления впервые организованной в Советской Армии и Военно-Морском

Флоте первичной подготовки врачей-профилактиков. После увольнения в запас вернулся в Минский государственный медицинский институт.

В период с января 1991 г. по май 1994 г. работал доцентом кафедры общей гигиены, с мая 1994 г. по август 2005 г. — заведующим кафедрой, с сентября 2005 г. — профессором кафедры. Руководил и участвовал в разработке учебного плана и государственного образовательного стандарта для медико-профилактического факультета, типовых учебных программ по общей гигиене для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического факультетов и курсантов военно-медицинского факультета БГМУ. С сентября 2014 г. работает главным научным сотрудником лаборатории гигиены детей и подростков РУП «Научно-практический центр гигиены».

Х. Х. Лавинский продолжает работу по формированию научной школы в области нутрициологии. Подготовил 8 кандидатов медицинских наук, руководит докторской и 2 кандидатскими диссертациями. Является автором более 200 научных работ, в том числе 4 монографий.

В 1997 г. ВАК Республики Беларусь присвоил Х. Х. Лавинскому ученое звание профессора. В 2004 г. ему присвоено звание академика Международной академии энергетических наук (Российская Федерация). Награжден 1 медалью Республики Беларусь,

9 медалями СССР, в том числе медалями «За боевые заслуги», «Ветеран Вооруженных Сил», а также медалью Республики Куба. В 1983 г. награжден знаком «Отличник здравоохранения СССР», в 2000 г. — знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь». Имеет Почетные грамоты Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Был президентским стипендиатом за успехи в учебной, воспитательной и научной работе.

Х. Х. Лавинский является членом специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по гигиене и токсикологии, Ученого совета Научно-практического центра гигиены, президиума правления Белорусского научного общества гигиенистов, первым заместителем главного редактора и председателем редакционного совета журнала «Здоровы лад жыцця», а также членом редакционной коллегии журнала «Военная медицина». Эксперт по нутрициологии и спортивной медицине Международного института наук о жизни ВОЗ.

*Сотрудники РУП «Научно-практический центр гигиены» и Белорусского государственного медицинского университета сердечно поздравляют Христофора Христофоровича с юбилеем, желают крепкого здоровья, удачи и творческих успехов!*

#### ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©«Здравоохранение»(Минск), № 7 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 26.06.2015.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 9,6

Тираж 1948 экз. Зак. 1601

#### Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

#### Типография:

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.