

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



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

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

Журнал включен в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Исполняющий обязанности главного редактора

Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
И. А. КАРПОВ	В. И. ТЕРНОВ
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
С. А. КРАСНЫЙ	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

Е. Л. БОГДАН	С. П. РУБНИКОВИЧ
Н. И. БОЯРСКАЯ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Л. Н. КЕДА	И. О. СТОМА
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 7(904)/2022

Journal awarded
of the Diploma
of the Supreme Council
of The BSSR (1974)



Winner
of the VIII National
contest "Zolotaja Litera"
in the nomination
"The best specialized
publication"
(2012)

Included in the list of the scientific editions
of the Republic of Belarus for publication
of medical and biological dissertation research results

The journal is included
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

M. V. BUHLER (Germany)	A. I. KUBARKO
I. V. VASILEVSKIY	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	D. A. MOROZOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	T. V. MOKHORT
A. V. VARABEI	A. G. MROCHEK
G. L. GUREVICH	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	D. L. PINEVICH
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
I. A. KARPOV	V. I. TERNOV
M. K. KEVRA	L. P. TITOV
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	E. D. CHERSTVY
S. A. KRASNY	A. G. CHUCHALIN (Russia)

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

E. L. BOGDAN	S. P. RUBNIKOVICH
N. I. BOYARSKAYA	A. V. SIKORSKIY
M. L. VISHNEVETSKY	V. A. SNEZHITSKIY
M. A. GERASIMENKO	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

От редакции 4

Editorial note

Клиническая медицина

Clinical Medicine

Козич Ж. М., Мартинков В. Н., Линков М. В., Доманцевич А. В., Пугачева Ж. Н., Климович Н. Н. Множественная миелома, моноклональная гаммапатия неуточненного значения: факторы с высоким риском прогрессирования 5

Kozich Zh. M., Martinkov V. N., Linkou M. V., Domantsevich A. V., Pugacheva J. N., Klimkovich N. N. Multiple myeloma, monoclonal unspecified gammopathy: factors of high risk of progression

Карлович Н. В., Мохорт Т. В. Оценка факторов риска остеопатии у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек 14

Karlovich N. V., Mokhort T. V. Assessment of risk factors for osteopathy in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease

Лекции и обзоры

Lectures and Reviews

Строцкий А. В., Руденко Д. Н. Стерильная пиурия 23

Strotsky A. V., Rudenko D. N Sterile pyuria

Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 16. Биомедицинализация общества 29

Abayev Yu. K. Good doctor. Part 16. Biomedicalization of society

Томчик Н. В. Преимущества и недостатки суточного мониторинга артериального давления. Артериальная гипертензия у юных спортсменов... 41

Tomchik N. V. Advantages and disadvantages of daily and home blood pressure monitoring arterial hypertension in young athletes

Обмен опытом

Sharing Experience

Ерема А. В., Марцинкевич А. Ф., Байкова И. А., Данилова Л. И. Динамика метаболических и психосоциальных показателей при реципрокном групповом обучении в школе сахарного диабета 2-го типа 47

Yaroma A. V., Martsinkevich A. F., Baikova I. A., Danilova L. I. Dynamics of metabolic and psychological parameters in reciprocal group learning at the school of type 2 diabetes mellitus

Круглый стол

Panel Discussion

Клеточные технологии лечения в Беларуси 57

Cellular treatment technologies in Belarus

В помощь практическому врачу

In Aid of the Practicing Physician

Бегун И. В., Тарасевич Р. А., Папкевич И. И., Дмитриев В. В. Ультразвуковая диагностика и отдельные частотные характеристики симптоматических венозных тромбозов в детской онкологической клинике 66

Begun I. V., Tarasevich R. A., Papkevich I. I., Dmitriev V. V. Ultrasound diagnostics and some frequency characteristics of symptomatic venous thrombosis in a pediatric oncology clinic

В свободный час

At Leisure Time

Мудрые мысли знаменитых врачей 74

Wise ideas off amous doctors

Медицина Беларуси в лицах

The Medicine of Belarus in Persons

Змачинская И. М., Герменчук И. А. Профессор Сергей Михеевич Мелких 76

Zmachinskaya I. M., Germenchuk I. A. Professor Sergey Mikheevich Melkikh

Дорогие коллеги!

Больше двух лет человечество живет в новой ковид-реальности. Прошел первый шок от неизвестной угрозы. Не вымерли Швеция, Беларусь, Туркменистан, где не было локдауна. Миллионы людей, переболев, убедились, что ковид — не чума. Тем не менее, инфодемия (термин ВОЗ) будет продолжаться, пока не решены задачи, которые она призвана решить, а задачи эти во многом далеки от медицины. Разумеется, никто не ставит под сомнение опасность заболевания COVID-19. К сожалению, он стал причиной преждевременной кончины многих и многих. Речь идет о коронакризисе — глобальном явлении, вопросов о происхождении которого гораздо больше, чем ответов.

История с коронабесием понадобилась, потому что завершается период мировой истории, который принято называть «капитализмом». «Пандемия» коронавируса — один из этапов кризиса глобализации. Господствующие системы должны быть упразднены или переформатированы, и COVID-19 в нарастающей борьбе за передел мировых ресурсов стал мощным инструментом воздействия. В истории цивилизации масштабные эпидемии нередко были катализатором перемен. «Юстинианова чума» добила Древний Рим, после чумы XIV в. увеличилась стоимость рабочей силы, заложены основы капиталистического общества. Что касается коронавируса, то реальное воздействие COVID-19 на человеческую популяцию ничтожно мало, при этом социальный эффект совершенно невероятен. Люди отказались от огромного числа демократических завоеваний, привычного образа жизни и деятельности. Идет демонтаж существующего технологического уклада. Под прикрытием операции «КОРОНАВИРУС» нарождается новый миропорядок, за которым стоят финансовые структуры наднационального уровня. Прежде был Вашингтонско-Брюссельский мир: свободное перемещение людей, денег, товаров, услуг, информации. Теперь будет закрытый, гораздо менее демократичный мир. Значительную часть нового технологического уклада составит искусственный интеллект, аддитивные технологии, замкнутые циклы в производстве и виртуальный мир, где можно создавать рабочие места и вести коммуникацию.

Пока COVID-19 шествовал по миру, сложилась «антикризисная» ковид-технология: тотальный контроль, чипизация, отмена наличных денег, дистанционное обучение, обязательные прививки. Кстати, прививки против COVID-19 полностью повторяют историю прививок против гриппа. Ни разу нигде массовая вакцинация против гриппа не способствовала прекращению сезонных эпидемических подъемов заболеваемости. Показательно сравнение с «испанским» гриппом, от которого в 1918—1919 гг. умерли по разным оценкам от 20 до 100 млн человек. Свирепствовавшая «испанка» практически не коснулась России, где заболело около миллиона человек, что сопровождалось низкой летальностью. В мемуарах участников Гражданской войны много говорится о голоде, холере, страшной эпидемии сыпного тифа, потери от которого многократно превосходили число убитых на войне, и совсем не упоминается «испанка». Чем же Россия отличалась от благополучного Запада? В странах Европы и США широко применяли маски (даже домашним животным), больных массово госпитализировали, где они заражали других пациентов и медицинский персонал. В России наблюдался полный развал инфраструктуры — не было масок, не хватало госпиталей и врачей. Заболевших вынужденно оставляли дома. На их самочувствии это не сказывалось, так как лекарств от гриппа не было (как и сейчас) — в больницах использовали только аспирин.

Пандемия страха нанесла психологическую травму населению многих стран, лишила возможности критически мыслить, сделала людей «избыточно» послушными. Аналогичные последствия наблюдались в США после событий 11 сентября 2001 г., что позволило властям провести законы, ограничивающие свободу граждан. В действительности это всего лишь новая болезнь, от которой можно умереть, но с которой надо жить и противостоять ей в адекватном режиме. Коронавирус — проблема прежде всего социальная, медийная, политическая. Чтобы мобилизоваться для новых кардинальных изменений, мир нуждается в глобальной встряске, и COVID-19 выполняет эту роль вместо страшной эпидемии или большой войны. Именно поэтому коронавирусу уготована роль *casus belli*. И он свои возможности ещё не исчерпал. За одной эпидемией может последовать другая, так что нас ещё ждут сюрпризы.

Коронабесие не будет продолжаться бесконечно, однако если власти уверуют что одними запретами можно победить любую эпидемию, возможен рецидив антинаучных ограничений при неизбежных в будущем подъемах заболеваемости вирусными инфекциями. Препятствием должна быть достоверная научная экспертиза и правдивая информация. «В эпоху величайшей смуты нам надо хранить чувство правды как зеницу ока и требовать от себя и от людей права на правду. Ибо без чувства правды мы не узнаем лжеца, а без права на правду мы погубим всякую истину...» (И. А. Ильин).

С уважением,
профессор



Ю. К. Абаев



¹Ж. М. КОЗИЧ, ¹В. Н. МАРТИНКОВ, ¹М. В. ЛИНКОВ, ¹А. В. ДОМАНЦЕВИЧ, ¹Ж. Н. ПУГАЧЕВА, ²Н. Н. КЛИМКОВИЧ

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА, МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ НЕУТОЧНЕННОГО ЗНАЧЕНИЯ: ФАКТОРЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

¹РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить нарушения, связанные с риском прогрессирования и ухудшения качества жизни, у пациентов с множественной миеломой (ММ) и моноклональной гаммапатией не уточненного значения (МГНЗ).

Материал и методы. В исследование включены 127 пациентов с ММ и 182 пациента с МГНЗ. Всем пациентам проведено общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты. Прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 10,9 % случаев. Наличие деструктивных поражений чаще выявляли у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией до ММ ($p < 0,002$). Среди пациентов с ММ превышение уровня β -CrossLaps встречалось в 2,06 раза чаще, чем у пациентов с МГНЗ. На этапе МГНЗ у 25,3 % пациентов (по уровню остеокальцина) и у 16,1 % (по уровню VAR) были выявлены нарушения процессов формирования костной ткани. У пациентов с МГНЗ с высоким уровнем остеокальцина и отсутствием деструктивных изменений отмечено улучшение беспрогрессивной выживаемости ($p = 0,046$). У пациентов с ММ с поражением почек и/или наличием легких цепей иммуноглобулинов галектин-3 больше нормы определялся в 10,74 раза чаще, чем у остальных пациентов ($p = 0,002$). У пациентов с МГНЗ с уровнем β 2-микроглобулина более 3 мг/л повышенный уровень галектина-3 отмечался в 4,82 раза чаще, чем у остальных пациентов ($p = 0,02$).

Хронический болевой синдром у пациентов с ММ не зависел от пола и возраста, способствовал снижению двигательной активности, требовал индивидуального подбора обезболивающей терапии.

Заключение. Установлено, что маркер резорбции костной ткани β -CrossLaps имеет значение для прогноза прогрессирования заболевания.

Галектин-3 может служить маркером опухолевой прогрессии для пациентов с ММ и МГНЗ с поражением почек.

Хронический болевой синдром у пациентов с ММ не зависел от пола и возраста, способствовал снижению двигательной активности, требовал индивидуального подбора обезболивающей терапии.

Применение электронейромиографии позволяет повысить диагностическую точность неврологического обследования.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия не уточненного значения, деструкции костной ткани, периферическая полинейропатия, болевой синдром, поражение почек.

Objective. To study disorders associated with the risk of progression and deterioration in quality of life in patients with multiple myeloma (MM) and monoclonal unspecified gammopathy (MGUS).

Materials and methods. The study included 127 MM patients and 182 MGUS patients. All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental studies.

Results. MGUS and MM progression over the follow-up period was detected in 10.9 % cases. The presence of destructive lesions was more frequently detected in MGUS patients with subsequent progression to MM ($p < 0.002$). Among MM patients the excess of β -CrossLaps level occurred in 2.06 times more often than in MGUS patients. At the stage of MGUS in 25.3 % of patients (according to the level of osteocalcin) and in 16.1 % (according to the level of VAR) had disorders in the processes of bone tissue formation. In MGUS patients with high levels of osteocalcin and no destructive changes an improvement in progression-free survival was found ($p = 0.046$). In patients with MM and kidney damage and/or the presence of light chains of immunoglobulins the increased galectin-3 was determined in 10.74 times more frequently than in other patients ($p = 0.002$). In MGUS patients with a β 2-microglobulin level > 3 mg/l an increased level of galectin-3 was detected 4.82 times more often than in other patients ($p = 0.02$).

Chronical pain syndrome in MM patients did not depend on gender and age. It contributed to a decrease in motion activity, required individual titration of pain therapy.

Conclusion. It was found that the serum-bone turnover marker β -CrossLaps is important for predicting the disease progression.

Galectin-3 can serve as a marker of tumor progression in MM and MGUS patients with kidney damage.

Chronical pain syndrome in MM patients did not depend on gender and age. It contributed to a decrease in motion activity, required individual titration of pain therapy.

The use of ENMG method improves the diagnostic accuracy of neurological examination.

Key words: multiple myeloma, monoclonal unspecified gammopathy, bone tissue destruction, peripheral polyneuropathy, pain syndrome, kidney damage.

HEALTHCARE. 2022; 7: 5—13.

MULTIPLE MYELOMA, MONOCLONAL UNSPECIFIED GAMMOPATHY: FACTORS OF HIGH RISK OF PROGRESSION

Zh. M. Kozich, V. N. Martinkov, M. V. Linkou, A. V. Domantsevich, J. N. Pugacheva, N. N. Klimkovich

Доброкачественным предшественником множественной миеломы (ММ) является моноклональная гаммапатия неуточненного значения (МГНЗ), которая при определенных условиях может прогрессировать до симптоматической ММ, болезни Вальденстрема или других опухолевых лимфопролиферативных заболеваний. Риск прогрессирования МГНЗ в течение 1 года составляет всего около 1 % [1]. ММ — злокачественная опухоль лимфатической ткани, сопровождающаяся клональной пролиферацией плазматических клеток в костном мозге с секрецией моноклонального белка в сыворотке крови и/или моче. Основными составляющими симптоматической ММ являются наличие поражения костей скелета, почечная недостаточность, периферическая полинейропатия. Во многих случаях эти изменения выявляются уже на этапе МГНЗ.

Поражение костей скелета встречается у 70 % пациентов с ММ на момент постановки диагноза, у 85 % развиваются в процессе лечения и прогрессии [2]. Однако изменения минеральной плотности, разрежение костной ткани с повышенным риском переломов встречаются уже на стадии МГНЗ [3].

Обычная рентгенография имеет низкую чувствительность для обнаружения очаговых поражений костей. Поэтому при распознавании поражений костей скелета большое значение имеет использование новых методов визуализации, таких как низкодозная компьютерная томография (НДКТ) и диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ) всего тела, позволяющие выявить изменения костной ткани уже на стадии МГНЗ. Данные методы также позволяют идентифицировать участки экстрамедуллярного поражения, выявлять костные поражения с потенциальным риском переломов или неврологических осложнений. Используя данные методы, можно оценить полноту ответа на лечение, особенно у пациентов с несекретирующей формой ММ [4].

В основе поражения костей скелета лежат изменения, связанные с процессами ремоде-

лирования костной ткани [5]. В отличие от нормального ремоделирования костной ткани, при ММ изменяется механизм взаимодействия остеокластов и остеобластов. Повышенная активность остеокластов, приводящая к резорбции кости, и подавление активности остеобластов, приводящее к снижению или отсутствию образования костной ткани, являются ключевыми факторами в развитии костных деструкций при ММ [6]. Биохимические показатели метаболизма костной ткани позволяют своевременно оценить баланс между образованием костной ткани и процессами резорбции уже на этапе МГНЗ. К маркерам остеобразования, определяемым в сыворотке крови, относят остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы, к маркерам резорбции — β -CrossLaps [7].

Появление очагов лизиса костной ткани с последующим развитием переломов сопровождается выраженным болевым синдромом [8]. Боль, связанная с разрушением костей, возникает более чем у двух третей пациентов, является одним из наиболее частых симптомов заболевания и приводит к снижению качества жизни пациентов [2]. Хронический болевой синдром обычно связан с поражением костей, наличием плазмцитомы или может быть непосредственно обусловлен сдавлением нервных корешков опухолью.

Поражение почек часто встречается при МГНЗ, а иногда является единственным симптомом этого заболевания. Нормальные плазматические клетки секретируют небольшие количества свободных легких цепей — каппа или лямбда, которые быстро удаляются почками, это приводит к относительно низким уровням циркулирующих свободных легких цепей в сыворотке крови. Однако при наличии клональных плазматических клеток у пациентов с МГНЗ и ММ наблюдается избыточная продукция той или иной легкой цепи, которая приводит к асимметричному их соотношению или увеличению общего уровня [9]. Появление повреждения почек в этом случае обусловлено наличием патологического М-протеина,

который может откладываться в различных структурах почки [10]. Для исключения неопухолевого поражения почек или обнаружения отложений моноклонального иммуноглобулина в клубочках, канальцах, сосудах или интерстиции почек используют биопсию почек. В последние годы появились данные о новых неинвазивных маркерах повреждения почек — галектинах. Одним из представителей лектинов, экспрессируемых в организме человека, является галектин-3. Он экспрессируется клетками ММ и обнаруживается в цитоплазме, где активно подавляет апоптоз и является важным медиатором выживания опухолевых плазматических клеток [11].

Периферическая нейропатия — это нарушение, связанное с поражением соматических (моторных и сенсорных) или вегетативных нейронов за пределами центральной нервной системы [12]. Основными причинами, приводящими к развитию периферической нейропатии, являются сосудистые и дисметаболические процессы (сахарный диабет), а также побочное действие некоторых лекарственных препаратов. В 5 % случаев она встречается и при МГНЗ [12]. Нейропатия у пациентов с МГНЗ обычно связана с наличием моноклонального парапротеина, при этом IgM встречается значительно чаще по сравнению с IgG и IgA [13]. Исследования нервной проводимости часто помогают объективно определить наличие демиелинизирующего или аксонального неврологического повреждения при МГНЗ и впервые выявленной ММ до проведения химиотерапии и на фоне приема химиопрепаратов.

Изучение описанных изменений, встречаемых при МГНЗ, является актуальным, так как может способствовать выявлению пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Выявление их на этапе первичной диагностики может помочь предупредить развитие грозных осложнений и повысить качество жизни пациентов с данной патологией.

Цель исследования — изучить нарушения, связанные с риском прогрессирования и ухудшения качества жизни, у пациентов с впервые выявленной ММ и МГНЗ.

Материал и методы

В исследование включены 127 пациентов с впервые выявленной ММ и 182 пациента с МГНЗ, наблюдаемых в ГУ «РНПЦ радиацион-

ной медицины и экологии человека» в период 2018—2021 гг.

Диагноз ММ был подтвержден наличием в костном мозге более 10 % плазматических клеток, выявлением патологического парапротеина более 30 г/л в крови и/или моче, присутствием одного основного критерия или более (поражение почек, наличие анемического синдрома, гиперкальциемии, деструктивного поражения костей скелета). Средний возраст пациентов составил 63,8 года. Распределение по полу не имело значимых различий (48,1 % мужчин и 51,9 % женщин).

Диагноз МГНЗ основывался на международных критериях: наличие в аспирате костного мозга менее 10 % клональных плазматических клеток, концентрация М-белка в сыворотке крови менее 30 г/л [14]. Средний возраст пациентов составил 59,6 года. В гендерной структуре преобладали лица женского пола (64,8 %).

Всем пациентам проведены биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование крови, выполнены НДКТ и ДВ МРТ, аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием.

В качестве маркеров костеобразования использовали показатели остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы (BAP) в сыворотке крови, определяемые методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве маркера костной резорбции исследовали уровень β -CrossLaps в сыворотке крови методом ИФА.

Концентрацию галектина-3 определяли количественно с использованием наборов ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co, Китай) в соответствии с инструкциями производителя.

Оценку интенсивности болевого синдрома проводили с использованием 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [15]. С целью инструментальной диагностики поражения периферических нервов всем обследуемым пациентам была выполнена стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) моторных и сенсорных (по антидромной методике) волокон нервов верхних и нижних конечностей с помощью электронейрофизиологического комплекса «НЕЙРО МВП-8» («Нейрософт», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 25-й и 75-й процентиля. Сравнение частот

изучаемых признаков выполняли с применением критерия Хи-квадрат. Сопоставление выживаемости в группах исследования осуществляли по методу Каплана — Мейера с расчетом уровня значимости для лог-рангового критерия. Критическим значением уровня значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика группы исследования представлена в таблице.

Прогрессия МГНЗ до ММ за период наблюдения зафиксирована в 20 (10,9 %) случаях.

По данным J. M. Piot и соавт., изменения в костной ткани при МГНЗ на этапе первичной диагностики выявляли в 20 % случаев [16]. Также сообщалось, что почти у 50 % пациентов с МГНЗ и ММ отмечались поражения скелета, обнаруживаемые на МРТ за пределами осевого скелета, что недоступно визуализировать при КТ-исследовании [17].

В нашем исследовании поражение костей скелета при первичной диагностике МГНЗ (включая солитарную плазмоциту) выявлено в 68 (37,4 %) случаях. Деструктивные поражения чаще наблюдали у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией до ММ в среднем в течение 14 мес ($p = 0,002$). Среди пациентов с ММ чаще выявляли поражения осевого скелета с наличием мягкотканного компонента, для пациентов с МГНЗ было характерно диффузное поражение костной ткани, выявляемое путем ДВ МРТ (рис. 1, 2).

При анализе полученных результатов, установлено, что процессы резорбции костной ткани (по уровню β -CrossLaps) преобладали у пациентов с впервые выявленной ММ, осложненной множественным деструктивным синдромом, однако в 7,8 % случаев такие же изменения выявляли на стадии МГНЗ. Среди пациентов с ММ превышение уровня β -CrossLaps в сыворотке крови встречалось в 2,06 раза чаще, чем у пациентов с МГНЗ. Также в 25,3 % случаев у пациентов с МГНЗ определено отклонение

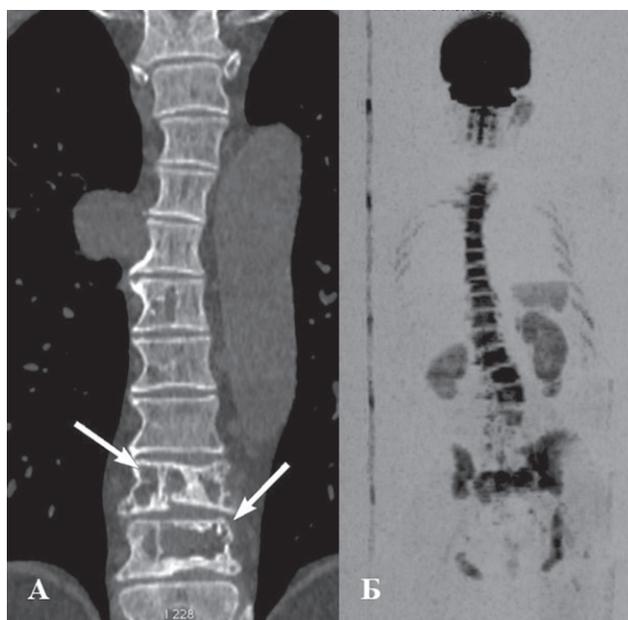


Рис. 1. Диагностика остеодеструктивного синдрома по данным ДВ МРТ: А — наличие очагов деструктивного поражения; Б — диффузное поражение костной ткани

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ММ и МГНЗ

Показатель	Пациенты с ММ	Пациенты с МГНЗ
Пол:		
муж.	61 (48,1 %)	64 (35,2 %)
жен.	66 (51,9 %)	118 (64,8 %)
Hb < 110 г/л	60 (47,2 %)	12 (6,6 %)
PLT < $150 \cdot 10^9$ /л	10 (7,9 %)	6 (3,3 %)
Белок общ. > 80 г/л	80 (63 %)	58 (32 %)
Плазм. клетки КМ ≥ 20 %	74 (58,3 %)	—
Плазм. клетки КМ 10—20 %	26 (20,5 %)	—
Плазм. клетки КМ < 10 %	27 (21,3 %)	182 / 100 %
IgG	66 (51,9 %)	77 (42,3 %)
IgA	23 (18,1 %)	14 (7,7 %)
IgM	3 (2,4 %)	12 (6,6 %)
Легкие цепи	25 (19,7 %)	46 (25,3 %)
Несекретирующая форма	8 (6,3 %)	10 (5,5 %)
Сочетание 2 иммуноглобулинов (IgG/IgM)	1 (0,8 %)	23 (12,6 %)
M-градиент ≥ 30 г/л	25 (19,7 %)	15 (8,2 %)
Каппа/лямбда цепи < 0,26 или > 1,65	103 (81,1 %)	95 (52,2 %)
$\beta 2$ -микроглобулин > 3 мг/л	85 (66,9 %)	66 (36,3 %)

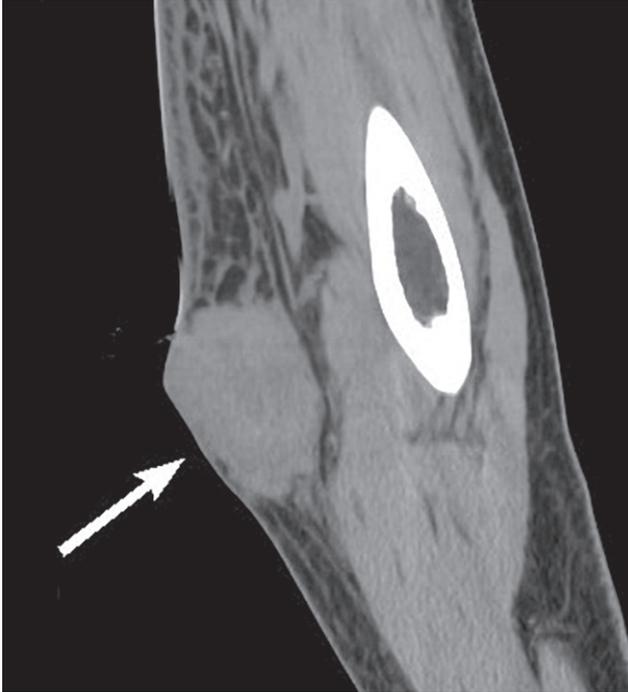


Рис. 2. Наличие мягкотканного компонента по данным МРТ

от нормы уровня остеокальцина, в 16,1 % случаев — уровня ВАР, что может свидетельствовать о том, что в этой группе пациентов уже на момент постановки диагноза нередко выявляются нарушения процессов формирования костной ткани.

В то же время установлено, что у пациентов с МГНЗ с прогрессией, заключающейся в появлении новых очагов деструкций, на момент постановки диагноза определяли повышение уровня данных показателей в сыворотке крови, а в дальнейшем наблюдали их снижение. Это еще раз подтверждает предположение, что рост опухолевых плазматических клеток в костном мозге связан с угнетением репаративной функции.

У пациентов с МГНЗ с высоким уровнем остеокальцина и отсутствием деструктивных изменений беспрогрессивная выживаемость была значимо выше (Log-Rank Test, $p=0,046$) по сравнению с пациентами с нормальным или пониженным уровнем остеокальцина (рис. 3).

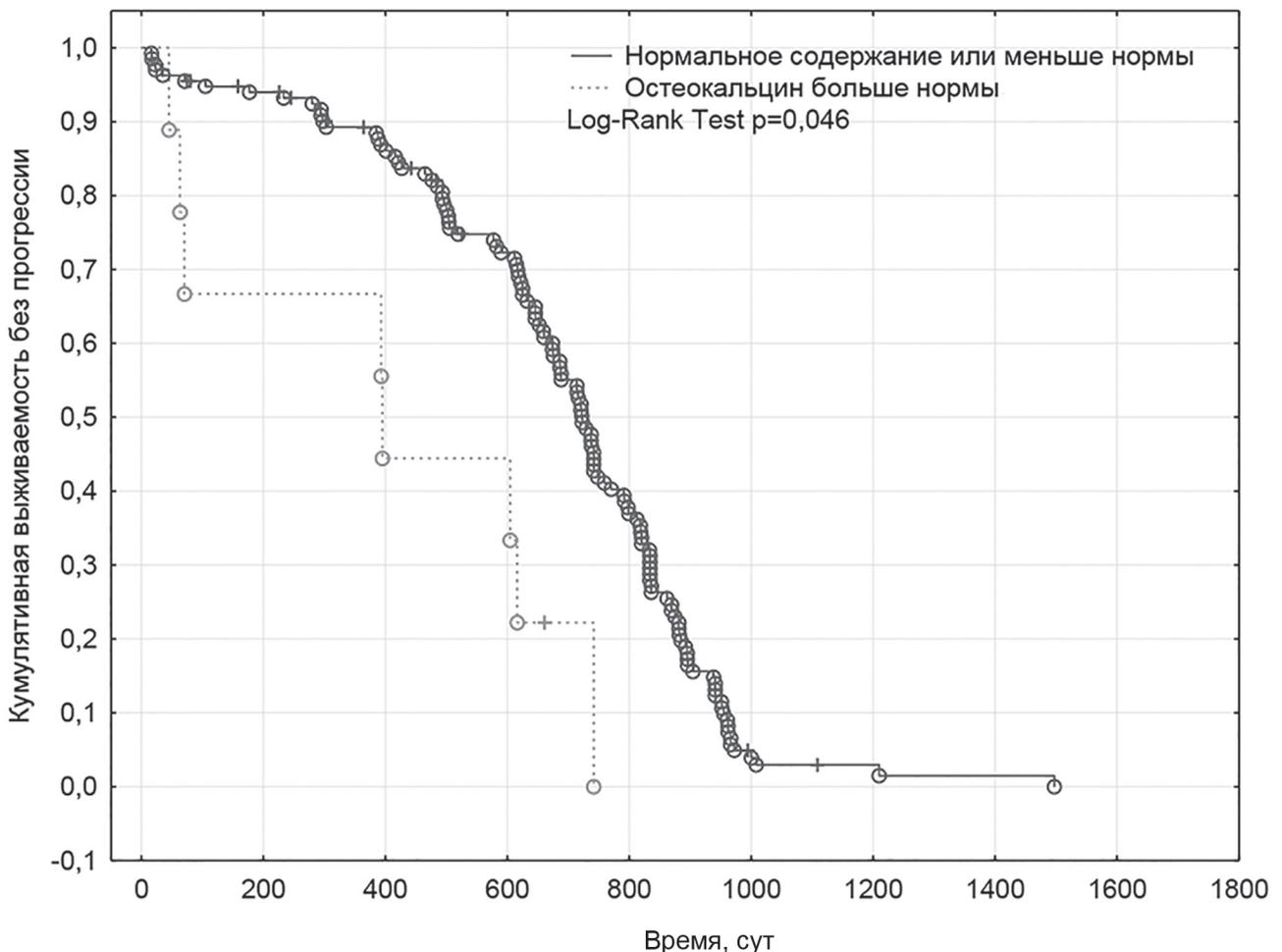


Рис. 3. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с МГНЗ в зависимости от уровня остеокальцина

Группа пациентов с МГНЗ с уровнем ВАР выше нормы не отличалась по беспрогрессивной выживаемости (Log-Rank Test, $p=0,687$) от пациентов с нормальным или пониженным уровнем ВАР.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что уже на стадии МГНЗ происходят нарушения процессов ремоделирования костной ткани, что сопровождается возникновением отклонений в уровне биохимических маркеров. Следовательно, указанные маркеры обладают потенциалом для их использования с целью выявления лиц с повышенным риском развития деструктивного синдрома, а совместно с другими факторами риска — и для выявления пациентов с повышенным риском прогрессии ММ. Полученные данные согласуются с результатами других работ, описанных в обзорной публикации G. N. Le и соавт., где была отмечена важность исследования потенциальных биомаркеров для риск-стратификации пациентов с ММ [18].

Процессы остеодеструкции при ММ сопровождаются болевым синдромом разной степени выраженности, который зависит от многих факторов. Считается, что ведущую роль в развитии хронического болевого синдрома играет недостаточность антиноцицептивной системы [15].

Проанализированы длительность болевого синдрома и наличие поражения периферических нервов у пациентов с ММ ($n=28$). Хроническую боль, беспокоящую на протяжении 3 мес и более, отметили 18 (72 % среди всех обследуемых пациентов с наличием болевого синдрома) пациентов. При этом возникновение болевых ощущений послужило причиной для обращения за медицинской помощью у 8 (29 %) пациентов еще до выявления ММ.

Интенсивность болевого синдрома у пациентов с ММ в нашем исследовании по данным ВАШ составила 5 [3; 6] баллов и значимо не отличалась между мужчинами ($n=14$) и женщинами ($n=11$; $p=0,47$), а также между возрастными группами младше 65 лет ($n=13$) и старше 66 лет ($n=12$; $p=0,12$). При этом болевой синдром беспокоил пациентов в покое, а усиление интенсивности болевых ощущений возникало при поворотах и наклонах, ходьбе, глубоком вдохе или кашле. При описании болевых ощущений обследуемые отмечали их как ноющие, ломящие. Нейропатический компонент боли

по данным опросника Douleur Neuropathic 4 Questions (DN4) выявлен лишь у 4 (14 %) пациентов.

Все пациенты, испытывающие болевые ощущения, минимум 1 раз в неделю получали обезболивающую терапию, 15 (53,6 %) человек самостоятельно принимали обезболивающие препараты несколько раз в неделю. Для купирования болевого синдрома 9 (32,1 %) пациентам понадобилось назначение наркотических анальгетиков.

Интенсивность болевого синдрома значительно ограничивала двигательную активность: в 14 % случаев пациенты не могли встать с постели и самостоятельно передвигаться, в 18 % случаев не могли передвигаться без опоры на костыли.

Таким образом, купирование болевого синдрома для обеспечения качества жизни пациентов остается одной из важных задач в терапии ММ.

Формирование полинейропатии (ПНП) при ММ может быть обусловлено как основной патологией, так и за счет ее лечения химиопрепаратами (химиоиндуцированная ПНП) [19]. Клинически поражения периферических нервов проявляются лишь у 5 % пациентов с ММ, однако по данным ЭНМГ изменения выявляют у 40 % пациентов [20]. При оценке неврологического статуса в исследуемой группе отмечено снижение мышечной силы в стопах у 1 (3,6 %) пациента, глубоких рефлексов нижних конечностей — у 3 (10,7 %) пациентов. При исследовании тактильной чувствительности с помощью монофиламента (10 г) сенсорные нарушения в виде снижения чувствительности по аксональному типу в нижних конечностях выявлены у 3 (10,7 %) пациентов. При исследовании вибрационной чувствительности с помощью камертона (128 Гц) снижение чувствительности в нижних конечностях обнаружено у 3 (10,7 %) пациентов.

По данным стимуляционной ЭНМГ до начала курсов химиотерапии у 2 (7,1 %) пациентов с впервые диагностированной ММ выявлены признаки аксонально-демиелинизирующей ПНП с выраженным поражением моторных и сенсорных волокон нервов верхних и нижних конечностей в дистальных отделах. При этом поражение нервов нижних конечностей преобладало над поражением нервов верхних конечностей. Судить о преобладании процессов демиелинизации над аксональной дегенерацией

в пораженных нервах представлялось затруднительным из-за выраженности выявленных изменений. Еще у 2 (7,1 %) пациентов отмечались признаки преимущественно демиелинизирующей ПНП с умеренным поражением моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей в дистальных отделах. При этом в указанных случаях поражение сенсорных волокон преобладало над поражением моторных. Кроме того, в 7 случаях выявлены ЭНМГ-признаки преимущественно демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон срединных нервов на уровне запястья.

Наличие признаков поражения периферических нервов при ММ можно выявить во время рутинного неврологического осмотра, однако, согласно полученным результатам, применение ЭНМГ-диагностики в качестве прикладной методики позволяет повысить диагностическую точность неврологического обследования.

Еще одна важная система, наиболее часто повреждающаяся при ММ, — выделительная. Поражение почек в 10—15 % случаев приводит к зависимости от гемодиализа и снижению общей выживаемости пациентов [21]. Актуальным является изучение новых маркеров повреждения почек при плазмоклеточных дискразиях [5]. В качестве потенциального маркера повреждения почек у пациентов с ММ и МГНЗ исследован галектин-3 сыворотки крови.

Концентрация галектина-3 определена у 113 пациентов: 57 с МГНЗ и 56 с ММ. Повышение уровня галектина-3 выявлено у 23 пациентов, в том числе у 12 (21,1 %) пациентов с МГНЗ и у 11 (19,6 %) — с ММ.

Наблюдались значимые различия в частоте определения повышенного уровня галектина-3 в зависимости от наличия поражения почек и секреции легких цепей иммуноглобулинов как в группе МГНЗ, так и в группе ММ.

У пациентов с МГНЗ с поражением почек и/или наличием легких цепей иммуноглобулинов галектин-3 больше нормы определен в 64,3 % (9/14) случаев, что в 9,21 раза чаще, чем у остальных пациентов: в 7,0 % (3/43) случаев; уровень значимости для точного критерия Фишера $p=0,0001$, ОШ — 24,00 (95 % ДИ (4,83—119,31)).

У пациентов с ММ с поражением почек и/или наличием легких цепей иммуноглобулинов галектин-3 больше нормы определен в 37,0 % (10/27) случаев, что в 10,74 раза чаще,

чем у остальных пациентов: в 3,4 % (1/29) случаев; уровень значимости $p=0,002$, ОШ — 16,47 (95 % ДИ (1,93—140,30)).

У пациентов с МГНЗ и ММ обнаружена прямая взаимосвязь между уровнями галектина-3 и β 2-микроглобулина.

У пациентов с МГНЗ с уровнем β 2-микроглобулина более 3 мг/л повышенный уровень галектина-3 определялся в 35,7 % (10/28) случаев, что в 4,82 раза чаще, чем у остальных пациентов: в 7,4 % (2/27) случаев; уровень значимости $p=0,02$, ОШ — 6,94 (95 % ДИ (1,35—35,61)).

Похожие результаты получены и для группы пациентов с ММ, где при уровне β 2-микроглобулина более 3 мг/л галектин-3 больше нормы обнаружен в 26,8 % (11/41) случаев, у остальных пациентов превышение уровня галектина-3 не выявлено (0/15); уровень значимости $p=0,026$, ОШ — 11,69 (95 % ДИ (0,65—211,74)).

Таким образом, установлено, что поражение почек у пациентов с МГНЗ и ММ сопровождается значимым повышением уровня галектина-3 в сыворотке крови, что позволяет сделать вывод о возможной его роли в качестве биомаркера опухолевого повреждения почек.

Несмотря на появление новых терапевтических агентов в терапии ММ, она остается заболеванием с невозможностью радикального лечения. Последние годы большое внимание уделяется изучению биомаркеров, которые могут быть использованы для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования. К основным нарушениям, связанным с появлением прогрессии, относятся поражение почек, поражение костей скелета с развитием выраженного болевого синдрома и полиневропатией.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что уровень маркера резорбции костной ткани β -CrossLaps в сыворотке крови имеет значение для прогноза прогрессирования заболевания. Повышенный уровень β -CrossLaps определялся у пациентов с прогрессией МГНЗ и встречался в 2,6 раза чаще у пациентов с ММ с выраженным остеодеструктивным синдромом. Также продемонстрирована связь между изменением уровней маркеров костеобразования, таких как остеокальцин и ВАР, и беспрогрессивной выживаемостью пациентов с МГНЗ, что отражает их важность для прогнозирования течения заболевания. Использование недорогих методов, направленных

на исследование метаболических маркеров костной ткани, помогут врачам оценить степень поражения костей скелета до появления очагов остеолита и своевременно назначить специфическое лечение, тем самым уберечь пациента от грозных проявлений заболевания — патологических переломов и связанного с ними болевого синдрома.

В результате проведенного исследования установлено, что хронический болевой синдром умеренной степени выраженности, диагностированный в группе пациентов с ММ, вне зависимости от пола и возраста способствовал снижению двигательной активности, требовал индивидуального подбора обезболивающей терапии, а его возникновение в одной трети случаев являлось основной причиной обращения за медицинской помощью.

Использование современных методов исследования, таких как ЭНМГ, позволяет повысить диагностическую точность неврологического обследования. С помощью этой методики можно выявить осложнения, не только связанные с прогрессией заболевания, но и развившиеся в процессе лечения. Раннее выявление неврологических нарушений позволит своевременно начать профилактические мероприятия.

Галектин-3 имеет высокую экспрессию при ММ и МГНЗ, сопровождающихся поражением почек. Определение галектина-3 на этапе первичной диагностики представляет клинический интерес в качестве биомаркера опухолевого повреждения почек и дает возможность более точного определения прогноза заболевания.

Разработка и использование новых диагностических и прогностических маркеров в клинической практике позволит повысить эффективность терапии ММ в результате персонализации лечения и в конечном итоге будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Контактная информация:

Козич Жанна Михайловна — к. м. н., врач-гематолог гематологического отделения для взрослых. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. Ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 38-97-51.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ж. М. К., Н. Н. К. Сбор и обработка материала: Ж. М. К., М. В. Л., А. В. Д., Ж. Н. П. Статистическая обработка данных: В. Н. М. Написание текста: Ж. М. К., В. Н. М., М. В. Л. Редактирование: Н. Н. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kyle R. A., Therneau T. M., Rajkumar S. V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(8): 564—69.
2. Hansford B. G., Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 436.
3. Kristinsson S. Y., Tang M., Pfeiffer R. M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010; 116(15): 2651—5.
4. Zamagni E., Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2012; 159(5): 499—513.
5. Woitge H. W., Horn E., Keck A. V. et al. Biochemical markers of bone formation in patients with plasma cell dyscrasias and benign osteoporosis. *Clin. Chem.* 2001; 47(4): 686—93.
6. Andersen T. L., Sondergaard T. E., Skorzynska K. E. et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am. J. Pathol.* 2009; 174(1): 239—47.
7. Fonseca R., Trendle M. C., Leong T. et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. *Br. J. Haematol.* 2000; 109(1): 24—9.
8. Roodman G. D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *J. Cell Biochem.* 2010; 109(2): 283—91.
9. Dispenzieri A., Katzmann J. A., Kyle R. A. et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2010; 375(9727): 1721—8.
10. Ferman J.-P., Bridoux F., Kyle R. A. et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013; 122(22): 3583—90.
11. Storti P., Marchica V., Giuliani N. Role of Galectins in Multiple Myeloma. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(12): 1—7.
12. Rognvaldsson S., Steingrimsson V., Turesson I. et al. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study including 15,351 cases and 58,619 matched controls. *Haematologica*. 2020; 105(11): 2679—81.
13. Yeung K. B., Thomas P. K., King R. H. et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J. Neurol.* 1991; 238(7): 383—91.
14. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e538—e548.
15. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Pain management in multiple myeloma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10(3): 415—25.
16. Piot J. M., Royer M., Schmidt-Tanguy A. et al. Factors associated with an increased risk of vertebral fracture in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood Cancer J.* 2015; 5: 345.
17. Bauerle T., Hillengass J., Fechtner K. et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined

significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology*. 2009; 252(2): 477—85.

18. Le G. N., Bones J., Coyne M. et al. Current and future biomarkers for risk-stratification and treatment personalisation in multiple myeloma. *Mol Omi*. 2019; 15(1): 7—20.

19. Левин О. С. Полиневропатии: клиническое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2016. 480 с.

20. Фельдман Е., Гризольд В., Расселл Д. В. и др. Атлас нервно-мышечных болезней: практ. руководство. Москва: Практическая медицина; 2017. 392 с.

21. Leung N., Nasr S. H. Myeloma-related kidney disease. *Adv. Chronic. Kidney Dis*. 2014; 21(1): 36—47.

REFERENCES

1. Kyle R. A., Therneau T. M., Rajkumar S. V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346(8): 564—69.

2. Hansford B. G., Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 436.

3. Kristinsson S. Y., Tang M., Pfeiffer R. M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010; 116(15): 2651—5.

4. Zamagni E., Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br. J. Haematol*. 2012; 159(5): 499—513.

5. Woitge H. W., Horn E., Keck A. V. et al. Biochemical markers of bone formation in patients with plasma cell dyscrasias and benign osteoporosis. *Clin. Chem*. 2001; 47(4): 686—93.

6. Andersen T. L., Sondergaard T. E., Skorzynska K. E. et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am. J. Pathol*. 2009; 174(1): 239—47.

7. Fonseca R., Trendle M. C., Leong T. et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. *Br. J. Haematol*. 2000; 109(1): 24—9.

8. Roodman G. D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *J. Cell Biochem*. 2010; 109(2): 283—91.

9. Dispenzieri A., Katzmann J. A., Kyle R. A. et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective

population-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2010; 375(9727): 1721—8.

10. Feraud J.-P., Bridoux F., Kyle R. A. et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013; 122(22): 3583—90.

11. Storti P., Marchica V., Giuliani N. Role of Galectins in Multiple Myeloma. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(12): 1—7.

12. Rognvaldsson S., Steingrimsson V., Turesson I. et al. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study including 15,351 cases and 58,619 matched controls. *Haematologica*. 2020; 105(11): 2679—81.

13. Yeung K. B., Thomas P. K., King R. H. et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J. Neurol*. 1991; 238(7): 383—91.

14. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e538—e548.

15. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Pain management in multiple myeloma. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2010; 10(3): 415—25.

16. Piot J. M., Royer M., Schmidt-Tanguy A. et al. Factors associated with an increased risk of vertebral fracture in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood Cancer J*. 2015; 5: 345.

17. Bauerle T., Hillengass J., Fechtner K. et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology*. 2009; 252(2): 477—85.

18. Le G.N., Bones J., Coyne M. et al. Current and future biomarkers for risk-stratification and treatment personalisation in multiple myeloma. *Mol Omi*. 2019; 15(1): 7—20.

19. Levin O. S. Polyneuropathies: clinical practice guideline. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. [(in Russian)]

20. Feldman E., Grisold W., Russell J. W. i dr. Atlas of Neuromuscular Diseases: pract. guideline. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. [(in Russian)]

21. Leung N., Nasr S. H. Myeloma-related kidney disease. *Adv. Chronic. Kidney Dis*. 2014; 21(1): 36—47.

Поступила 31.01.2022.

Принята к печати 25.03.2022.

Н. В. КАРЛОВИЧ, Т. В. МОХОРТ

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ОСТЕОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить взаимосвязь показателей минеральной плотности кости и факторов риска остеопороза и переломов у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек (ХБП).

Материал и методы. У 452 пациентов с различными стадиями ХБП и 50 лиц группы сравнения проанализированы факторы риска снижения минеральной плотности кости (МПК) и переломов, а также показатели двойной рентгеновской абсорбциометрии костей.

Результаты. Установлено, что частота переломов в анамнезе составляет 12,2 % у лиц с ХБП и увеличивается до 14—18 % у диализных и трансплантированных пациентов. Показано, что наряду с уровнем паратгормона, наличием ВГПТ, факторами риска снижения МПК являются ряд общепризнанных факторов риска снижения МПК, а также факторы риска, ассоциированные с ХБП: уровень скорости клубочковой фильтрации и стадия ХБП, длительность диализа, наличие анемии, уровень пролактина и наличие гиперпролактинемии.

Заключение. Полученные данные являются основой для разработки рекомендаций по диагностике остеопатии при ВГПТ и ХБП, а также многофакторной профилактики и коррекции данной патологии.

Ключевые слова: остеопатия, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек.

Objective. To evaluate the relationship between bone mineral density and risk factors for osteoporosis and fractures in patients with CKD and SHPT.

Material and methods. Risk factors for decreased of bone mineral density and fractures, as well as parameters of bone mineral density assessed by double x-ray absorptiometry, were analyzed in 452 patients with various stages of CKD and 50 persons in the comparison group.

Results. Fracture incidence was 12.2% in all persons with CKD and increases to 14-18% in dialysis and transplanted patients. It has been shown that, along with the level of PTH, the presence of SHPT, risk factors for a decrease in BMD are a number of generally recognized risk factors for a decrease in BMD, as well as risk factors associated with CKD: the level of GFR and the stage of CKD, the duration of dialysis, the presence of anemia, the level of prolactin and the presence of hyperprolactinemia.

Conclusion. The data obtained are the basis for the development of recommendations for the diagnosis of osteopathy in SHPT and CKD, as well as multifactorial prevention and correction of this pathology.

Key words: osteopathy, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease.

HEALTHCARE. 2022; 7: 14—22.

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR OSTEOPATHY IN PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

N. V. Karlovich, T. V. Mokhort

Остеопатия — наиболее частое и значимое последствие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), диагностика которого является актуальной проблемой современной медицины. Исторически было принято, что основным этиологическим фактором специфического поражения почек при ХБП, называемого почечной остеодистрофией, является паратгормон (ПТГ). Но в 2007 г. на смену понятию почечной остеодистрофии пришел термин «минеральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП» (МКН-ХБП) [1—5].

Долгое время считалось, что остеоденситометрия имеет ограниченное значение для диагностики костной патологии при ХБП, однако

эволюция понятия о поражении костной ткани у пациентов с ХБП и ВГПТ изменила отношение к применению данного метода. Растет количество публикаций результатов исследований оценки минеральной плотности кости (МПК) у пациентов с ХБП, которые свидетельствуют о высокой распространенности низкой МПК у пациентов с ХБП, превышающей аналогичные данные в общей популяции. Обсуждается правомочность использования термина «остеопороз» у пациентов с ХБП, а также спектр факторов риска снижения МПК и переломов. С учетом особенностей развития ХБП у данной категории пациентов могут иметь место традиционные факторы риска остеопороза и переломов и специфические для пациентов

с ХБП факторы риска. Общепризнанным инструментом оценки риска переломов в настоящее время является инструмент FRAX® Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), применяемый для оценки 10-летнего риска переломов у лиц в возрасте 40—90 лет. В настоящее время в эту модель не включены ВГПТ и ХБП в качестве факторов риска остеопороза и переломов [3, 6—14].

Исторически считалось, что основным фактором риска остеопатии у пациентов с ХБП является уровень ПТГ и наличие ВГПТ. В дальнейшем было установлено, что ПТГ является важным, но не единственным фактором риска развития остеопатии, а понятие о почечной остеодистрофии эволюционировало до МКН-ХБП, ведутся дискуссии о том, что ХБП является самостоятельным фактором риска снижения массы кости и переломов. Поскольку скорость клубочковой фильтрации (СКФ) есть прямое отражение степени выраженности снижения функции почек, значение данного показателя наряду с ПТГ являются важнейшими факторами, определяющими показатели МПК.

Цель исследования — оценить взаимосвязь показателей МПК и факторов риска остеопороза и переломов у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП.

Материал и методы

В исследование включены лица в возрасте от 20 до 70 лет: 452 пациента с ХБП: 262 (58,0 %) женщины и 190 (42,0 %) мужчин, а также 60 лиц без ХБП: 35 (58,3 %) женщин и 25 (41,7 %) мужчин (группа сравнения).

Остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника (ПОП), проксимальных отделов бедренных костей (ПОБ), шеек бедренных костей (ШБ), лучевой кости (ЛК), дистальной части лучевой кости (ЛК33%) выполняли на аппарате ProdigyLunar (General Electric, США) методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с оценкой абсолютного значения МПК в г/см² и расчетом Z-критерия (Зкр) и T-критерия (Ткр), трабекулярного костного индекса поясничного отдела позвоночника (ТКИ) и Зкр ТКИ. Денситометр оснащен компьютерной программой, позволяющей на основании абсолютного значения МПК автоматически рассчитать показатели Ткр, Зкр, ТКИ и Зкр ТКИ. В качестве конечных точек оценки МПК были проанализированы 14 показателей ДРА: МПК ПОП, Ткр ПОП, Зкр ПОП, МПК ШБ, Ткр ШБ, Зкр ШБ, МПК

ПОБ, Ткр ПОБ, Зкр ПОБ, МПК ЛК33%, Ткр ЛК33%, Зкр ЛК33%, ТКИ ПОП, Зкр ТКИ ПОП.

Все пациенты были опрошены по разработанному опроснику с целью уточнения факторов риска снижения массы кости и переломов, анамнестических данных о переломах. С учетом проанализированных данных литературы в анализ включили 23 потенциальных фактора риска: переломы в анамнезе; семейный анамнез переломов; семейный анамнез остеопороза; женский пол; возраст старше 50 лет; индекс массы тела (ИМТ) менее 18,5 кг/м²; употребление алкоголя более 2 доз в сутки; курение; нарушения менструального цикла; аменорея/менопауза в возрасте до 45 лет; заболевания, являющиеся причинами вторичного остеопороза; применение глюкокортикостероидов; применение цитостатиков; применение H₂-блокаторов; применение препаратов тироксина; применение препаратов кальция; применение холекальциферола; пребывание на свежем воздухе менее 10 мин/сут; физическая активность менее 30 мин/сут; иммобилизация; исключение из питания молочных продуктов; употребление кофе более 4 чашек в день; наличие анемии.

Также выполнены расчет 10-летних рисков общего остеопоротического перелома (ООП), перелома проксимального отдела бедра (ППОБ) по методике FRAX и биохимическое исследование крови с оценкой ряда показателей: ПТГ, витамин D (25(OH)D), кальций (Ca), фосфор (P), щелочная фосфатаза (ЩФ), остеокальцин (ОС), С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТх), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), белок Klotho, альдостерон, ренин, лептин, адипонектин, пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ).

Сывороточные уровни ПТГ, витамина D, Ca, P, ЩФ, ОС, СТх, ТТГ, пролактина определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS 6000 с использованием коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия). Сывороточные уровни FGF-23, белка Klotho, альдостерона, ренина, лептина, адипонектина определяли на полуавтоматическом иммуноферментном плащечном анализаторе BRIO производства компании Seac (Италия) наборами реагентов с использованием коммерческих наборов Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (FGF-23, белок Klotho, ренин, адипонектин), Cloud-Clone Corp (лептин).

Для диагностики ВГПТ у пациентов с ХБП использовали разработанные критерии

с учетом уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ более 35 мл/мин — более 65 пг/мл; СКФ 15—35 мл/мин — более 185 пг/мл; СКФ <15мл/мин — более 500 пг/мл [15].

Анализ данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 10,0 (Stat Soft, 2001), изучение статистических параметров распределения признаков — с использованием методов описательной статистики. Для сравнения групп между собой применяли соответствующие параметрические и непараметрические тесты. Нормальность распределения вышеперечисленных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка, а также использовали визуальный метод квартилей. Распределение всех показателей ДРА было сходным и приближалось

к нормальному, уровня ПТГ — значимо отличалось от нормального. Критический уровень значимости при доверительном оценивании параметров распределения принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа средних значений точечных оценок включенных в исследование биохимических показателей и показателей остеоденситометрии у пациентов с ХБП и в группе сравнения, а также в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП отражены в табл. 1. Возраст пациентов, ИМТ, уровни Са, Рв крови, показатели остеоденситометрии представлены в виде $M \pm SD$, прочие биохимические показатели — в виде $Me [LQ—UQ]$

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХБП и группы сравнения

Показатель	Пациенты с ХБП	Группа сравнения	Достоверность различий	
Возраст, лет	49,3±13,8	46,5±15,2	t=1,79; p=0,069	
ИМТ, кг/м ²	25,8±5,3	24,8±4,8	t=1,74; p=0,082	
СКФ, мл/мин	18,4±20,2	80,6±14,0	t=23,04; p=0,001	
ПТГ, пг/мл	189,7 [73,6—465,2]	43,6 [33,2—54,7]	z=9,65; p=0,000	
25(ОН)D, нг/мл	13,5 [7,6—23,7]	22,1 [19,2—27,6]	z=5,31; p=0,000	
FGF-23, пг/мл	224,4 [10,8—1000,0]	83,4 [39,9—101,4]	z=2,56; p=0,011	
Klotho, пг/мл	20,0 [4,3—82,3]	30,0 [21,4—112,7]	z=2,34; p=0,019	
ТТГ, мМЕ/л	2,23 [1,44—3,69]	2,24 [1,48—3,01]	z=0,42; p=0,673	
Пролактин, мМЕ/л	489,5 [339,2—872,3]	278,9 [194,5—376,1]	z=6,82; p=0,000	
Лептин, нг/мл	0,63 [0,22—2,27]	5,11 [3,77—7,41]	z=6,22; p=0,000	
Адипонектин, нг/мл	42,9 [23,1—56,2]	37,6 [28,3—44,0]	z=1,16; p=0,246	
Альдостерон, пг/мл	55,2 [34,3—136,2]	188,1 [140,9—231,6]	z=6,12; p=0,000	
Ренин, пг/мл	507,9 [54,7—2000,0]	60,0 [13,3—71,1]	z=6,62; p=0,000	
ОС, нг/мл	199,4 [66,4—316,1]	23,3 [18,4—27,7]	z=10,16; p=0,000	
СТх, нг/мл	1,54 [0,84—2,88]	0,41 [0,29—0,57]	z=9,83; p=0,000	
ЩФ, ЕД/л	103,4 [71,1—179,8]	62,5 [51,4—71,5]	z=8,00 ; p=0,000	
Са, ммоль/л	2,38 [2,24—2,56]	2,45 [2,35—2,50]	z=1,89; p=0,059	
Р, ммоль/л	1,65 [1,27—2,30]	1,14 [1,04—1,23]	z=8,46; p=0,000	
Гемоглобин, г/л	123,3±18,5	140,0±14,7	t=6,49; p=0,000	
Альбумин, мг/л	43,0 [38,0—48,3]	47,6 [45,4—48,5]	z=3,00; p=0,002	
ПОП	МПК	1,12±0,21	1,22±0,15	t=3,62; p=0,0003
	Ткр	-0,74±1,62	0,21±1,22	t=4,24; p=0,0000
	Зкр	-0,36±1,50	0,27±1,10	t=3,06; p=0,0023
ШБ	МПК	0,86±0,16	0,99±0,15	t=5,46; p=0,0000
	Ткр	-1,21±1,28	-0,254±1,09	t=4,88; p=0,0000
	Зкр	-0,65±1,16	-0,05±1,09	t=3,37; p=0,0008
ПОБ	МПК	0,91±0,18	1,03±0,15	t=3,52; p=0,0005
	Ткр	-1,00±1,36	0,20±1,24	t=4,30; p=0,0000
	Зкр	-0,59±1,26	0,31±1,03	t=3,54; p=0,0004
ЛК33%	МПК	0,81±0,15	0,87±0,11	t=1,74; p=0,0839
	Ткр	-1,38±1,47	-0,62±0,86	t=2,56; p=0,0110
	Зкр	-0,93±1,45	-0,05±0,87	t=2,95; p=0,0035
ЛК	МПК	0,63±0,13	0,63±0,14	t=0,26; p=0,7927
	Ткр	-1,43±1,79	-0,38±1,44	t=2,29; p=0,0230
	Зкр	-1,00±1,78	-0,31±1,45	t=1,51; p=0,1333
ТКИ	значение	1,31±0,15	1,41±0,10	t=3,74; p=0,0003
	Зкр	-0,82±1,67	0,33±0,94	t=3,13; p=0,0022

Как следует из представленных в табл. 1 данных, у пациентов с ХБП достоверно выше средние значения ПТГ, FGF-23, фосфора, ренина, пролактина, ОС, СТх, ЩФ, достоверно ниже — белка Klotho, альдостерона, лептина, альбумина, гемоглобина.

Установлены статистически значимые различия по ряду показателей остеоденситометрии: средние показатели МПК, Ткр и Зкр ПОП, ШБ, ПОБ ниже у пациентов с ХБП, чем у лиц без ХБП. Аналогичная тенденция зарегистрирована в отношении показателей остеоденситометрии лучевой кости, однако различия не достигли критического уровня значимости.

В соответствии с современными представлениями, признанным критерием остеопороза является значение Ткр менее $-2,5$; значения от $-1,0$ до $-2,5$ соответствуют сниженной МПК; значения более $-1,0$ — нормальной МПК. Оценка Т-критерия проводится в ПОП, ШБ, проксимальной части бедра, дистальной части лучевой кости. Наиболее часто оценивают первые два региона. В настоящее время большинство экспертов сходится во мнении, что в возрастной группе пациентов 20—50 лет также целесообразно выполнять оценку по Т-критерию [16, 17]. У пациентов с гиперпаратиреозом обсуждается значимость оценки дистальной части лучевой кости, где преобладает кортикальная ткань, поскольку известно, что гиперпаратиреоз приводит к потере в первую очередь кортикальной костной массы [3, 16, 17].

По результатам анализа Т-критерия, частота встречаемости остеопороза (Ткр $< -2,5$) у всех пациентов с ХБП составила от 13,8 % в проксимальном отделе и ШБ до 28,2 % в ЛК. В группе сравнения: 3,3 % в ПОП, 1,7—2,0 % в ШБ и ЛК, 0 % в ПОБ и ЛК 33 % ($p < 0,05$). У пациентов с ХБП IV стадии отмечено достоверное увеличение частоты остеопороза до 10—20 % по сравнению с лицами без ХБП и с ХБП I—III стадии ($p < 0,05$). Максимальная частота остеопороза зарегистрирована у пациентов с терминальной стадией ХБП и у пациентов, перенесших трансплантацию: 16,7—18,5 % в ПОП, 27,5—38,5 % в ШБ, 16,7—33,3 % в ЛК 33 %.

По данным источников литературы, у пациентов с ХБП распространенность низкой МПК значительно выше, чем в общей популяции, и нарастает с усугублением стадии заболевания. Распространенность остеопороза состав-

ляет от 10 до 50 % [3, 6, 8, 9, 11, 18], что сопоставимо с полученными нами данными.

При разделении пациентов с ХБП на группы в зависимости от стадии заболевания средние значения показателей МПК не отличаются у пациентов контрольной группы и пациентов с ХБП без снижения почечной функции (I—II стадии). При развитии и усугублении почечной недостаточности наблюдается тенденция к прогрессирующему снижению МПК, Т- и Z-критериев с достижением наиболее низких значений у диализных и трансплантированных пациентов. Аналогичные данные получены при анализе показателей ТКИ. Наличие ВГПТ усугубляет снижение МПК независимо от стадии ХБП. Вместе с тем полученные данные указывают на многофакторную природу остеопатии у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП.

Результаты анализа частоты факторов риска остеопатии и переломов представлены в табл. 2.

Частота регистрации переломов по данным анамнеза возрастала от 0 % в группе сравнения и у пациентов с ХБП без нарушения функции почек до 5 % у пациентов с ХБП III стадии, 14,3 % у диализных пациентов, до 18,5 % (максимально) у пациентов с почечным трансплантатом ($p < 0,05$). В целом у пациентов с ХБП в 12,2 % случаев в анамнезе был установлен факт перелома.

Среди обследованных женщин нарушения менструального цикла установлены у 49,1 % лиц с ХБП и у 21,4 % — из группы сравнения. Частота встречаемости нарушений менструального цикла была максимальной (78,4 %) у диализных пациенток. Случаев аменореи/менопаузы в возрасте до 45 лет не было зарегистрировано среди женщин с сохраненной функцией почек (группа сравнения и группа лиц с ХБП). При этом среди всех обследованных женщин с ХБП данный фактор риска отмечен в 19,0 % случаев, у 2—6 % пациенток с различными стадиями ХБП, не получающих диализотерапию, и у 26,8 % диализных пациенток ($p < 0,05$).

Пребывание на открытом воздухе менее 10 мин/сут зарегистрировано у 7,1 % пациентов из контрольной группы, 10 % пациентов с ХБП без нарушений почечной функции, 15—20 % у пациентов с додиализными стадиями ХБП, у почти 1/3 пациентов на диализе.

У пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию (диализ,

Таблица 2

Анализ факторов риска потери массы кости и переломов

Факторы риска потери МПК и переломов	Группа сравнения	Все пациенты с ХБП	1 (ХБП 1—2)	2 (ХБП 3)	3 (ХБП 4)	4 (ХБП5)	5 (ХБП 5, диализ)	6 (пациенты с трансплантатом почки)
Переломы в анамнезе	0,0	12,2	0,0	4,9	11,3	12,5	14,2	17,9
Семейный анамнез переломов	4,8	1,4	0,0	2,4	4,1	5,0	0,0	0,0
Семейный анамнез остеопороза	7,5	2,9	0,0	3,7	4,4	5,1	0,0	0,0
Женский пол	58,3	58,0	60,9	58,5	65,0	80,0	52,5	50,0
Возраст старше 50 лет	43,3	52,0	39,1	58,5	66,3	67,5	45,5	46,4
ИМТ менее 18,5 кг/м ²	0,0	3,3	0,0	4,9	2,5	0,0	3,0	14,3
Употребление алкоголя более 2 доз/сут	0,0	0,9	0,0	2,4	0,0	7,5	0,0	0,0
Курение	7,1	7,4	17,4	7,3	13,8	10,0	1,7	25,0
Аменорея/менопауза в возрасте до 45 лет	0,0	19,0	0,0	5,6	2,3	6,5	35,3	7,1
Нарушения менструального цикла	21,4	49,1	0,0	33,3	17,8	29,0	78,4	28,6
Заболевания, являющиеся причинами вторичного остеопороза	0,0	27,7	95,7	51,2	23,8	7,5	12,9	100,0
Применение глюкокортикостероидов	0,0	10,5	0,0	4,9	3,8	2,5	9,7	64,3
Применение цитостатиков	0,0	11,3	0,0	6,9	2,7	2,6	6,1	92,0
Применение H ₂ -блокаторов	0,0	23,9	0,0	10,3	16,4	15,4	28,5	48,0
Применение препаратов тироксина	0,0	8,1	23,8	16,7	14,1	10,8	3,8	0,0
Применение препаратов кальция	0,0	35,4	0,0	4,9	9,2	23,1	56,1	21,4
Применение холекальциферола	0,0	15,1	0,0	4,9	3,9	12,8	21,5	21,4
Низкая инсоляция	7,1	18,8	50,0	18,2	15,8	15,2	29,4	22,2
Физическая активность менее 30 мин/сут	19,0	66,9	100,0	63,6	57,9	63,6	88,2	82,4
Иммобилизация	0,0	4,8	0,0	0,0	1,8	0,0	11,8	25,0
Исключение из питания молочных продуктов	0,0	14,1	50,0	10,0	8,9	12,1	33,3	18,8
Употребление кофе более 4 чашек в день	9,5	0,7	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Анемия	0,0	58,1	4,8	29,7	0,0	82,5	87,2	84,6

трансплантация), недостаточная физическая активность отмечена более чем в 80 % случаев. При этом у пациентов с додиализными стадиями — в 60—65 % случаев, у пациентов с нормальной функцией почек — в 23 %, у здоровых лиц из группы сравнения — в 19 % случаев.

Среди лекарственных препаратов с потенциальным негативным влиянием на МПК следует отметить распространенность применения глюкокортикостероидов и цитостатиков (5—10 % у диализных пациентов, более 80 % у трансплантированных пациентов), а также

H₂-блокаторов (30—45 % пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию).

При этом применение препаратов кальция возрастает с 7,1 % у пациентов с ХБП III стадии до 56,2 % у диализных пациентов ($p < 0,05$); холекальциферола — с 7,1 до 21,7 % соответственно ($p < 0,05$), что является следствием традиционного подхода к назначению данных лекарственных средств у пациентов с ХБП.

Помимо ПТГ и описанных выше анамнестических факторов риска потери массы кости обсуждается влияние ряда гормональных

и метаболических факторов, таких как недостаточность витамина D, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гиперпролактинемия, нарушения тиреоидного статуса, но неизвестна роль FGF-23, адипоцитокинов, показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 9, 18].

С целью оценки данных взаимодействий выполнен анализ ранговой корреляции по Спирмену вышеперечисленных показателей с показателями остеоденситометрии. Результаты выявленных достоверных корреляционных взаимосвязей представлены в табл. 3 и 4.

Как следует из представленных данных, показатели ПОП, ПОБ и ШБ коррелируют с нали-

чием переломов в анамнезе, возрастом, ИМТ, женским полом, наличием аменореи/менопаузы, применением глюкокортикостероидов (ПОБ, ШБ), холекальциферола (ПОП), пребыванием на открытом воздухе менее 10 мин/сут (ПОБ, ШБ), дефицитом витамина D (ШБ). Корреляция установлена с уровнем СКФ и стадией ХБП, длительностью диализотерапии, наличием трансплантации почки, уровнем ПТГ и наличием ВГПТ, уровнем пролактина, биохимическими маркерами костного метаболизма, наличием анемии. При анализе показателей лучевой кости с проанализированными параметрами (см. табл. 4) установлено меньшее количество статистически значимых корреляционных

Таблица 3

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену (ρ) показателей ДРА ПОП, ШБ, ПОБ, факторов риска снижения массы кости и биохимических показателей у пациентов с ХБП

Показатель	ПОП			ШБ			ПОБ		
	МПК	Ткр	Зкр	МПК	Ткр	Зкр	МПК	Ткр	Зкр
Переломы в анамнезе	-0,12	-0,12	-0,12	-0,10	-0,10	-0,10	-0,10	-0,11	-0,11
Возраст старше 50 лет	ns	ns	0,18	-0,14	-0,16	0,14	ns	ns	0,21
ИМТ, кг/м ²	0,35	0,32	ns	0,38	0,29	0,17	0,48	0,41	0,27
Женский пол	-0,19	-0,11	ns	-0,23	ns	ns	-0,25	ns	ns
Менструальная дисфункция	ns	ns	-0,14	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Аменорея/менопауза	-0,14	-0,13	ns	ns	-0,15	ns	ns	ns	ns
Иммобилизация	ns	ns	-0,17	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Заболевания — причины вторичного остеопороза	0,09	0,11	ns	ns	ns	-0,14	ns	ns	-0,14
Сахарный диабет	0,18	0,18	0,16	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Применение глюкокортикостероидов	ns	ns	ns	ns	ns	-0,10	-0,12	-0,14	-0,14
Применение цитостатиков	ns	-0,12	-0,14						
Применение холекальциферола	-0,13	-0,11	-0,12	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Пребывание на воздухе менее 10 мин/сут	ns	ns	ns	-0,21	-0,19	ns	-0,19	-0,20	ns
Дефицит витамина D	ns	ns	ns	-0,16	-0,14	ns	ns	ns	ns
25(ОН)D, нг/мл	ns	ns	ns	0,14	ns	ns	ns	ns	-0,18
Креатинин, мкмоль/л	-0,15	-0,14	-0,15	-0,18	-0,20	-0,23	-0,15	-0,14	-0,18
СКФ, мл/мин	0,19	0,19	0,22	ns	ns	ns	ns	ns	0,12
Стадия ХБП	-0,19	-0,20	-0,26	-0,10	-0,12	-0,18	-0,17	-0,20	-0,24
Возраст начала ЗГПТ, лет	ns	ns	ns	ns	ns	0,15	ns	ns	0,25
Стаж диализа, лет	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,17	-0,14	-0,14
Трансплантация почки	ns	ns	-0,13	ns	-0,11	-0,15	-0,13	-0,16	-0,19
Анемия	ns	ns	-0,13	-0,15	ns	-0,16	-0,22	-0,20	-0,22
ПТГ, пг/мл	-0,25	-0,25	-0,28	-0,18	-0,19	-0,24	-0,24	-0,24	-0,27
ПТГ более 65 пг/мл	-0,17	-0,17	-0,17	-0,22	-0,23	-0,23	-0,21	-0,22	-0,22
Наличие ВГПТ	-0,19	-0,20	-0,23	-0,17	-0,20	-0,22	-0,22	-0,25	-0,27
FGF-23, пг/мл	ns	ns	ns	ns	ns	-0,18	ns	ns	ns
Пролактин, мМЕ/л	-0,20	-0,18	-0,21	-0,21	-0,19	-0,23	-0,21	-0,17	-0,20
Гиперпролактинемия	0,24	0,26	0,19	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Лептин, нг/мл	ns	0,27	ns						
ОС, нг/мл	-0,23	-0,24	-0,25	-0,12	-0,14	-0,18	-0,18	-0,20	-0,22
СТх, нг/мл	-0,32	-0,32	-0,34	-0,19	-0,21	-0,26	-0,27	-0,29	-0,32
ЩФ, ЕД/л	-0,13	-0,13	ns	-0,24	-0,24	-0,22	-0,23	-0,23	-0,22
Фосфор, ммоль/л	-0,10	-0,10	-0,16	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Примечание. Здесь и в табл. 4 ns — non-significant (корреляционная взаимосвязь статистически не значима).

Таблица 4

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену (ρ) показателей ДРА ЛКЗЗ %, ЛК, ТКИ, факторов риска снижения массы кости и биохимических показателей у пациентов с ХБП

Показатель	ЛКЗЗ %			ЛК			ТКИ	
	МПК	Ткр	Zкр	МПК	Ткр	Zкр	значение	Ткр
Женский пол	-0,48	-0,16	ns	-0,44	-0,20	ns	-0,18	ns
Возраст старше 50 лет	-0,21	-0,18	ns	ns	ns	0,14	-0,22	ns
ИМТ, кг/м ²	0,45	0,39	0,40	0,46	0,41	0,42	ns	ns
Курение	0,15	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Менструальная дисфункция	ns	ns	-0,24	ns	ns	-0,20	-0,30	ns
Аменорея/менопауза	-0,20	-0,20	-0,22	ns	ns	ns	ns	ns
Употребление кофе	ns	0,29	0,31	ns	0,29	0,33	ns	ns
Пребывание на воздухе менее 10 мин/сут	-0,26	-0,23	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Креатинин, мкмоль/л	-0,21	-0,26	-0,34	-0,19	-0,24	-0,31	ns	ns
СКФ, мл/мин	0,14	0,18	0,34	0,14	0,18	0,30	0,22	ns
Стадия ХБП	-0,14	-0,20	-0,37	-0,16	-0,22	-0,35	ns	ns
Возраст начала ЗГПТ, лет	ns	ns	0,18	ns	ns	0,21	-0,24	ns
Стаж диализа, лет	-0,35	-0,36	-0,36	-0,36	-0,36	-0,38	ns	ns
Трансплантация почки	ns	ns	-0,15	ns	ns	-0,16	ns	ns
Анемия	-0,23	-0,24	-0,25	-0,22	-0,20	-0,24	ns	ns
ПТГ, пг/мл	-0,29	-0,29	-0,32	-0,34	-0,36	-0,38	ns	-0,20
ПТГ более 65, пг/мл	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0,23
Наличие ВГПТ	ns	-0,14	-0,16	-0,20	-0,23	-0,25	ns	ns
FGF-23, пг/мл	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ТТГ, мМЕ/л	ns	ns	0,28	ns	ns	0,26	ns	ns
Пролактин, мМЕ/л	ns	ns	ns	-0,20	ns	-0,19	ns	-0,33
Гиперпролактинемия	ns	ns	0,24	ns	ns	0,23	ns	ns
ОС, нг/мл	-0,26	-0,32	-0,46	-0,27	-0,32	-0,43	ns	-0,20
СТх, нг/мл	-0,31	-0,36	-0,48	-0,33	-0,39	-0,48	-0,22	-0,20
ЩФ, ЕД/л	-0,29	-0,28	-0,22	-0,36	-0,36	-0,33	-0,27	-0,36
Са, ммоль/л	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,29	0,23
Фосфор, ммоль/л	ns	ns	-0,20	ns	ns	-0,15	ns	ns
Альбумин, мг/л	ns	ns	-0,18	ns	ns	-0,16	ns	ns

взаимосвязей. В наименьшей степени с факторами риска снижения МПК оказались взаимосвязаны показатели ТКИ.

У пациентов с ХБП факторы риска остеопороза и переломов могут быть разделены на традиционные (общепопуляционные) факторы риска остеопороза и переломов и специфические для пациентов с ХБП. В нашем исследовании проанализированы 23 потенциальных фактора риска снижения массы кости и переломов, а также оценены 20 биохимических показателей и их взаимосвязь с показателями МПК. В результате показано влияние на снижение МПК возраста пациента, пола, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, недостаточности витамина D, низкой двигательной активности, приема глюкокортикостероидов. Эти факторы широко распространены у пациентов с ХБП, особенно при выраженном снижении функции почек, и коррелируют с показателями ДРА.

Общепризнанным инструментом оценки риска переломов в настоящее время является

FRAX, применяемый для оценки 10-летнего риска переломов у лиц в возрасте 40—90 лет и учитывающий основные и наиболее значимые факторы риска остеопороза и переломов. Необходимо отметить, что практика применения FRAX у пациентов с ХБП недостаточна. У таких пациентов общепопуляционные факторы риска остеопороза и переломов широко распространены.

В нашем исследовании 10-летний риск остеопоротического перелома возрастал от 2,2 % у пациентов с сохранной функцией почек до 5,0 % при терминальной стадии ХБП и до 8,7 % у пациентов после пересадки почки. Риск перелома проксимального отдела бедра составил менее 1 % у пациентов с ХБП I—III стадии, удваивался у пациентов с ХБП IV—V стадии и достиг 5,6 % у пациентов с трансплантированной почкой. Эти значения указывают на необходимость рассмотрения вопроса о лечебно-профилактических мероприятиях, направленных на лечение остеопатии и профилактику переломов.

Кроме того, высокая распространенность низкой МПК, переломов, факторов риска снижения массы кости, в том числе специфических для ХБП, позволяют предложить выделение ХБП в качестве самостоятельной причины остеопороза и учет ХБП в модели FRAX.

Выводы

1. У пациентов с ХБП частота переломов в анамнезе составляет 12,2 % и нарастает до 14—18 % у диализных и трансплантированных пациентов.

2. Уровень ПТГ и наличие ВГПТ являются основными, но не единственными факторами риска снижения МПК. Дополнительными факторами риска являются: ряд общепризнанных факторов риска снижения МПК: женский пол, аменорея/менопауза, возраст 50 лет и старше, низкий ИМТ, недостаточное пребывание на открытом воздухе и низкая физическая активность; факторы риска, ассоциированные с ХБП: уровень СКФ и стадия ХБП, длительность диализа (для пациентов с ХБП с терминальной стадией ХБП), наличие ВГПТ, анемии, уровень пролактина и наличие гиперпролактинемии.

Полученные данные являются основой для разработки рекомендаций по диагностике остеопатии при ВГПТ и ХБП, а также многофакторной профилактики и коррекции данной патологии.

Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 292-04-87.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. В. К., Т. В. М.
Сбор и обработка материала: Н. В. К.
Статистическая обработка данных: Н. В. К.
Написание текста: Н. В. К.
Редактирование: Т. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42(4): 1—201.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7(1): 1—59.
3. Карлович Н. В., Мохорт Т. В. *Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: монография*. Минск; 2021. 177 с.
4. Moe S., Drueke T., Cunningham J. et al. *Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int.* 2006; 69: 1945—53.
5. Moe S., Drueke T., Lameire N., Eknoyan G. *Chronic kidney disease — mineral-bone disorder: a new paradigm*. *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2007; 14(1): 3—12.
6. Miller P. D. *Fragility fractures in chronic kidney disease: A clarification of views*. *Cleve Clin. J. Med.* 2010; 77(2): 75.
7. Moe S. M. *Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis?* *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017; 15(3): 194—7.
8. Hsu C. Y., Chen L. R., Chen K. H. *Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review*. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6846.
9. Bover J., Urena-Torres P., Torregrosa J. V. et al. *Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations*. *Nefrologia (Engl.)*. 2018; 38(5): 476—90.
10. McNerny E. M. B., Nickolas T. L. *Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics*. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017; 15: 207—13.
11. Hampson G., Elder G. J., Cohen-Solal M., Abrahamsen B. *A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease*. *Endocrine*. 2021; 73(3): 509—29.
12. Poiana C., Dusceac R., Niculescu D. A. *Utility of Trabecular Bone Score (TBS) in Bone Quality and Fracture Risk Assessment in Patients on Maintenance Dialysis*. *Front Med. (Lausanne)*. 2022; 8: 782837.
13. Jafari M., Anwar S., Kour K. et al. *T Scores, FRAX, Frailty Phenotype, Falls, and Its Relationship to Fractures in Patients on Maintenance Hemodialysis*. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2021; 8: 20543581211041184.
14. *FRAX® Fracture Risk Assessment Tool [Electronic resource]*. Mode of access: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs/>. Date of access: 26.02.2022.
15. Карлович Н. В., Спиридонова О. С., Сазонова Е. Г., Мохорт Т. В. *Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. Медыцынскіх навук*. 2020; 19(2): 186—94.
16. *The 7th Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry — ADULTS [Electronic resource]*. Mode of access: <http://https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>. Date of access: 26.02.2022.
17. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y. *Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. *Osteoporos. Int.* 2019; 30(1): 3—44.
18. Evenepoel P., Cunningham J., Ferrari S. et al. *European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36(1): 42—59.

REFERENCES

1. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42(4): 1—201.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7(1): 1—59.
3. Karlovich N., Mokhort T. *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: monography*. Minsk; 2021.177s. [(in Russian)]
4. Moe S., Drueke T., Cunningham J. et al. *Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int.* 2006; 69: 1945—53.
5. Moe S., Drueke T., Lameire N., Eknoyan G. *Chronic kidney disease — mineral-bone disorder: a new paradigm*. *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2007; 14(1): 3—12.
6. Miller P. D. *Fragility fractures in chronic kidney disease: A clarification of views*. *Cleve Clin. J. Med.* 2010; 77(2): 75.
7. Moe S. M. *Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis?* *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017; 15(3): 194—7.
8. Hsu C. Y., Chen L. R., Chen K. H. *Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review*. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6846.
9. Bover J., Urena-Torres P., Torregrosa J. V. et al. *Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations*. *Nefrologia (Engl.)*. 2018; 38(5): 476—90.
10. McNerny E. M. B., Nickolas T. L. *Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics*. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017; 15: 207—13.
11. Hampson G., Elder G. J., Cohen-Solal M., Abrahamsen B. *A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease*. *Endocrine.* 2021; 73(3): 509—29.
12. Poiana C., Dusceac R., Niculescu D. A. *Utility of Trabecular Bone Score (TBS) in Bone Quality and Fracture Risk Assessment in Patients on Maintenance Dialysis*. *Front Med. (Lausanne)*. 2022; 8: 782837.
13. Jafari M., Anwar S., Kour K. et al. *T Scores, FRAX, Frailty Phenotype, Falls, and Its Relationship to Fractures in Patients on Maintenance Hemodialysis*. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2021; 8: 20543581211041184.
14. *FRAX®Fracture Risk Assessment Tool [Electronic resource]*. Mode of access: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>. Data of access: 26.02.2022.
15. Karlovich N.V. , Spiridonova O. S., Sazonava E. G., Mokhort T. V. *Determination of parathyroid hormone reference interval in patients with various stages of chronic kidney disease*. *Vestsi Natsyyanalнай akademii navuk Belarusi. Ser. Medytsynskikh navuk.* 2020; 19(2): 186—94. [(in Russian)]
16. *The 7th Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry — ADULTS [Electronic resource]*. Mode of access: <http://https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>. Data of access: 26.02.2022.
17. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y. *Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. *Osteoporos. Int.* 2019; 30(1): 3—44.
18. Evenepoel P., Cunningham J., Ferrari S. et al. *European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36(1): 42—59.

Поступила 06.04.2022.

Принята к печати 29.04.2022.



А. В. СТРОЦКИЙ, Д. Н. РУДЕНКО

СТЕРИЛЬНАЯ ПИУРИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Стерильная пиурия — это повышенное содержание лейкоцитов в моче при отсутствии бактерий. Встречается не менее чем у 10 % пациентов с расстройствами мочеиспускания на амбулаторном приеме и в стационаре. Чаще всего расценивается как проявление воспалительного процесса и сопровождается назначением необоснованной антибактериальной терапии. В статье приводятся данные о причинах стерильной пиурии, алгоритм действий врача при ее обнаружении, демонстрируется целесообразность специального обследования на болезни, передающиеся половым путем, туберкулез. Предлагается понятие клинически значимой пиурии при содержании числа лейкоцитов более 10 в поле зрения микроскопа.

Ключевые слова: стерильная пиурия, лейкоциты, болезни, передающиеся половым путем, туберкулез, клинически значимая пиурия.

Sterile pyuria is an increased content of leukocytes in the urine in the absence of bacteria. Occurs in at least 10 % of patients with urination disorders on an outpatient basis and in a hospital. Most often it is regarded as a manifestation of the inflammatory process and accompanied by the appointment of unreasonable antibiotic therapy. The article provides data on the causes of sterile pyuria, an algorithm for the actions of a doctor when it is detected, shows the expediency of a special examination for sexually transmitted diseases, tuberculosis. The concept of clinically significant pyuria is proposed when the content of the number of leukocytes is more than 10 in the field of view of the microscope.

Key words: sterile pyuria, leukocytes, sexually transmitted diseases, tuberculosis, clinically significant pyuria.

HEALTHCARE. 2022; 7; 23—28.

STERILE PYURIA

A. V. Strotsky, D. N. Rudenko

В «Википедии» пиурия определена как наличие 6—10 или более нейтрофилов в одном поле зрения микроскопа при большом увеличении мочи, взятой при мочеиспускании из средней порции. Если при этом не отмечаются изменения прозрачности и других органолептических свойств, то речь идет о лейкоцитурии. Если увеличение количества лейкоцитов обнаруживается на фоне появления мутности, осадка грязно-серого цвета, гнилостного запаха, что свидетельствует о явной примеси гноя, то это расценивается как собственно пиурия в буквальном смысле слова. Однако на практике и в литературе это разделение условно и термин «пиурия» используется как свидетельство повышения содержания количества лейкоцитов в моче. Пиурия чаще всего ассоциируется с воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы.

Особое значение приобрел термин «стерильная пиурия», когда повышение содержания лейкоцитов в моче наблюдается без одновременного обнаружения микроорганизмов в клинически значимых титрах. Стерильная пиурия — это

стойкое обнаружение лейкоцитов в моче при отсутствии бактерий, определяемое с помощью аэробных лабораторных методов (на чашках с 5 %-м агаром с овечьей кровью и чашкой с агаром МакКонки) [1].

Такая ситуация наблюдается у 9 % пациентов, которые обращаются к врачу с различными расстройствами мочеиспускания и без таковых при подозрении на инфекцию мочевых путей (ИМП) [2]. Стерильная пиурия представляет собой диагностическую и тактическую загадку для урологов и врачей смежных специальностей, потому что нет общепринятых рекомендаций, позволяющих четко определить действия практических врачей в случаях повышения содержания лейкоцитов в моче при отсутствии признаков инфекции и отрицательных посевах на микрофлору.

К сожалению, эта ситуация чаще расценивается врачом поверхностно, неверно как наличие и проявление воспалительного процесса, при этом игнорируется отсутствие доказанной инфекции в моче и назначается антибактериальная терапия. Она не имеет никакого

клинического эффекта, а неоправданное использование антибиотиков приводит к формированию антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов у пациента, нередко сопровождается появлением нежелательных явлений антибиотикотерапии (аллергические реакции, дисбактериозы кишечника и влагалища, токсические реакции со стороны печени). При этом пациенты совершают неоправданные траты денежных средств на приобретение ненужных лекарственных препаратов. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний, 20—50 % всех антибиотиков, назначаемых в больницах неотложной помощи США, либо не нужны, либо не учитывают резистентность микрофлоры [3]. Свой вклад в это неоправданное антибактериальное лечение вносят также доктора, назначающие антибиотики пациентам со стерильной пиурией.

Цель работы — проанализировать имеющиеся данные литературы для установления частоты стерильной пиурии в клинической практике, возможных причин ее возникновения, тактики врача при ее выявлении.

Если при обследовании пациентов со стерильной пиурией обнаруживается инфекция, то это самое простое, с чем может столкнуться врач, поскольку следующий этап — это назначение антибактериальной терапии. Но весьма часто этого не происходит, инфекция не выявляется, а доктор, не зная, как поступить дальше, назначает антибиотики без всякого основания и, естественно, клинического эффекта не наблюдается.

Анализ частоты выявления стерильной пиурии у пациентов различного профиля свидетельствует об отсутствии каких-либо определенных значений. Она зависит от пола, возраста, сопутствующих заболеваний, а также от критериев оценки пиурии. Поэтому сравнение приводимых данных разных исследователей не всегда возможно, поскольку одни из них 5 лейкоцитов в поле зрения микроскопа уже расценивают как пиурию [4, 5], другие — более 6 [6], а третьи [2, 7] говорят о пиурии только тогда, когда в моче содержатся более 5—8 лейкоцитов.

Достаточно много исследователей в клинической практике учитывали асептическую пиурию лишь при наличии в моче более 10 лейкоцитов в поле зрения [1, 8, 9], а другие [10, 11] рассматривали стерильную пиурию при содер-

жании лейкоцитов более 20 на 1 мкл. Поэтому сравнивать частоту стерильной пиурии при таких различных критериях не представляется возможным. Естественно, чем меньше минимальный порог, который определяет клинически значимую пиурию, тем ее частота и количество пациентов будет больше. Поэтому приходится оценивать опубликованные данные только с учетом того, сколько лейкоцитов в моче авторы принимали за стерильную пиурию. С другой стороны, наличие количества более 5—8 лейкоцитов в одном поле зрения еще не свидетельствует о клинически значимой стерильной пиурии, когда необходимо ее учитывать, а пациентов обследовать.

Вопрос о клинически значимой стерильной пиурии важен, но остается открытым и требует разрешения. На наш взгляд, можно говорить о клинически значимой стерильной пиурии при наличии лейкоцитов, по крайней мере, 10 и более в поле зрения при высоком разрешении микроскопа, что позволит более рационально осуществить отбор пациентов для последующего обследования и уменьшить количество пациентов, подвергающихся ненужному обследованию.

В диагностике стерильной пиурии отмечено, что на величине результатов сказывается кратность обследования и использование антисептиков при проведении забора мочи для обработки наружных половых органов. При использовании у женщин агрессивных антисептических растворов и интенсивного втирания их в кожу и слизистые оболочки наружных половых органов перед забором мочи в анализе может увеличиваться количество лейкоцитов. Отмечено также, что повторный анализ мочи позволяет существенно уменьшить число пациентов со стерильной пиурией по сравнению с первичным однократным исследованием. Из 1096 мальчиков у 11 (1 %) была пиурия (количество лейкоцитов — более $10/\text{мм}^3$), но только у 4 (0,36 %) выявлены отклонения от нормы при повторном обследовании. Повторные анализы мочи у ряда госпитализированных взрослых и детей показали разрешение пиурии в 50 % случаев [5, 12]. У 96 (9,3 %) из 1026 девочек первоначально выявлена пиурия, но у 35 (36 %) при повторном обследовании были нормальные результаты. Из оставшейся 61 девочки при дальнейшем обследовании у 30 вульвит оказался единственной причиной пиурии. Таким

образом, у 65 девочек с первоначально выявленной пиурией она не подтвердилась при повторном исследовании или источником ее явились наружные половые органы [12].

Частота стерильной пиурии при различных заболеваниях и у пациентов различного возраста неодинакова. Так, у взрослых диализных пациентов она составила 31,6 % [13], а у бессимптомных детей школьного возраста — 9,3 % у девочек и 1 % у мальчиков [14]. Из 530 беременных женщин всех возрастов наличие 10 и более лейкоцитов в моче отмечено у 66 % [15].

Важно отметить, что стерильную пиурию нередко выявляют у пациентов с болезнями, передающимися половым путем. Из 1052 женщин в возрасте от 14 лет до 51 года 28 % имели стерильную пиурию, при этом у всех были положительные результаты обследования на *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* [6]. Частота пиурии у всех обследованных составила 37 %, при этом стерильная пиурия наблюдалась у 74 % из них. У пациенток с гонореей частота стерильной пиурии составила 33 %, хламидиозом — 81 %, трихоманозом — 17 %. Исходя из полученных данных, можно сделать логичное предположение, что при наличии у женщин стерильной пиурии даже при отсутствии соответствующих клинических данных их необходимо обследовать на наличие *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*, что позволит у многих из них установить правильный диагноз и назначить адекватное патогенетически обоснованное лечение.

Связь стерильной пиурии с болезнями, передающимися половым путем, установлена нами в исследовании 233 пациенток с хроническим гранулярным циститом [16], у 99 (42,5 %) из которых выявлена стерильная пиурия. Хламидийная инфекция диагностирована у 38 (38,4 %) из 99 пациенток. До 10 % случаев стерильной пиурии вызваны *C. trachomatis*, а уретра является вероятным местом инфекции [11]. В то же время [17] не нашли связи стерильной пиурии с инфекцией/колонизацией урогенитальной микоплазмы.

Выясняя возможные причины стерильной пиурии, следует отметить, что проведение антибактериальной терапии и даже однократный прием антибиотиков в течение 2 нед может сопровождаться появлением стерильной пиурии [2, 6]. По прошествии этого срока пиу-

рия может самостоятельно, без всякого лечения, исчезнуть. Лучевая терапия, затрагивающая таз и мочевыводящие пути, использование нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирина, ингибиторов протонной помпы и диуретиков также могут приводить к стерильной пиурии. P. Glen и соавт. сообщают о системных заболеваниях (системная красная волчанка (СКВ), болезнь Кавасаки, диабет, саркоидоз, злокачественная гипертензия), а также о физиологических причинах (постменопаузальные изменения и беременность), при которых они наблюдали стерильную пиурию [2].

Анализ возможных причин стерильной пиурии у детей показал, что перечень их достаточно обширный: обезвоживание, травма, раздражающие агенты, химическое воспаление, туберкулез почек, острый гломерулонефрит, прием пероральной вакцины против полиомиелита, острый гастроэнтерит и респираторные инфекции, а также гиперхлоремический почечный ацидоз [18]. Сообщается о наличии стерильной пиурии у 18,5 % детей при мочекаменной болезни [13]. Это очередной раз подчеркивает отсутствие оснований для назначения антибиотикотерапии детям со стерильной пиурией.

Следует обратить особое внимание на возможность выявления туберкулеза органов мочеполовой системы у пациентов со стерильной пиурией. Стерильная пиурия может присутствовать почти у 46 % мужчин с мочеполювым туберкулезом [19]. Поэтому важно целенаправленно интересоваться у таких пациентов о возможных контактах с туберкулезными больными в семье или окружающими. Существенное значение приобретает выявление у пациентов стерильной пиурии на фоне иммуносупрессии в связи с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или у реципиентов после трансплантации органов [20]. Для ускорения установления диагноза туберкулеза целесообразно использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с чувствительностью 37—79 %, поскольку получение результатов посева мочи на кислотоустойчивые бациллы может затягиваться до 8 нед.

Не менее интересные данные получены при анализе пациентов с СКВ, у 23 % которых обнаружили стерильную пиурию [21], а S. Appenzeller и соавт. наблюдали аналогичные изменения в анализе мочи у 13,6 % с СКВ [22]. Также стерильная пиурия описана при

воспалительных заболеваниях органов брюшной полости: при остром аппендиците, особенно тазовой локализации, она встречалась у 87,5 % пациентов, при остром дивертикулите — у 72,7 % [23].

Вирус герпеса, аденовирусная и энтеровирусные инфекции примерно у 30 % пациентов сопровождались стерильной пиурией [18].

Подводя итог, следует констатировать, что существует множество причин, приводящих к стерильной пиурии [24]. Они разнообразны, а для удобства могут быть разделены на связанные и не связанные с инфекцией [1].

К причинам, связанным с инфекцией, отнесены: недавно (в течение последних 2 нед) перенесенная инфекция мочевых путей и использование антибиотиков для ее лечения, гинекологические воспалительные процессы, уретриты, вызванные хламидиями, *Neisseria gonorrhoeae*, микоплазмой или уреоплазмой, баланиты, простатиты, воспалительные заболевания органов брюшной полости, герпес половых органов, мочеполовой туберкулез, паразитарные заболевания (трихомониаз), грибковые инфекции.

Среди причин, не связанных с инфекцией, выделяют: недавнюю цистоскопию или урологическую эндоскопию, использование мочевого катетера, камни и инородные тела мочевыводящих путей (включая стенты, уретральные сетки), опухоли мочевыводящих путей и облучение таза, мочевого свищ, поликистоз почек, отторжение почечного трансплантата, лекарственную нефропатию, интерстициальный цистит, системные заболевания (СКВ, болезнь Кавасаки).

Рекомендации по тактике при стерильной пиурии не разработаны ни одной из ассоциаций урологов. Но отдельные опубликованные работы содержат перечень и последовательность действий, которые могут использовать врачи в своей практической деятельности [1]. У пациентов с тазовой болью, расстройствами мочеиспускания, уретральным синдромом рекомендуется провести обследование на болезни, передающиеся половым путем, воспалительные заболевания органов малого таза. При их отсутствии следует исключить опухоли и камни в мочевом пузыре, интерстициальный цистит. Естественно, характер лечения у этой категории пациентов никак не может быть одинаковым для всех, а определяется результатами обследования.

При наличии у пациентов лихорадки, системных проявлений (кожные сыпи, головные боли, нарушения зрения, слабость), болей в спине, животе или в тазу, мочевых симптомов обязательно повторное обследование на предмет бактериальной инфекции (аэробной и анаэробной) и туберкулез, особенно при ВИЧ-инфекции, диабете и терминальной стадии хронической почечной недостаточности, после трансплантации органов, при неблагоприятном эндемическом по туберкулезу анамнезе. После недавней антибиотикотерапии на фоне сахарного диабета и других причин, приводящих к иммунодефициту, лечения глюкокортикоидами целесообразно тщательное обследование на кандидоз, аспергиллез и криптококкоз, в этом случае прибегают к помощи инфекционистов, пульмонологов, дерматологов и неврологов, поскольку у пациентов могут проявляться оппортунистические инфекции на фоне иммуносупрессии.

Подводя итог, следует отметить, что асептическая пиурия встречается не менее чем у 10 % пациентов с подозрением на инфекцию мочевых путей или расстройствами мочеиспускания в практике врачей различных специальностей как в стационаре, так и на амбулаторном приеме. Можно предложить следующий примерный алгоритм ведения этих пациентов.

1. При первичном обращении важно не назначать лечение антибиотиками, а убедиться, что стерильная пиурия действительно присутствует у пациента путем повторения общего анализа мочи и посева средней порции. Такой подход в 30—50 % случаев позволит исключить стерильную пиурию.

2. Обязательно необходимо выяснить, не принимал ли пациент в течение последних 2—3 нед антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные и другие нефротоксичные лекарственные средства. Если антибактериальная терапия присутствовала, то повторное обследование необходимо проводить не ранее, чем через 2—3 нед после ее окончания. Перед повторным обследованием обязательно обращать внимание пациенток на нежелательность использования агрессивных антисептических растворов для туалета наружных половых органов.

3. Если при повторном обследовании выделена неспецифическая микрофлора в клинически значимом титре, то тактика определяется наличием или отсутствием клинических проявлений

заболеваний органов мочеполовой системы. При отсутствии клинических проявлений состояние расценивается как бессимптомная бактериурия и тактика определяется в соответствии с рекомендациями по лечению бессимптомной бактериурии. При наличии симптомов обычно назначается антибактериальная терапия в соответствии с антибиотикограммой.

4. Когда наличие стерильной пиурии подтверждено результатами повторного исследования мочи (отрицательный результат посева средней порции и повышенное количество лейкоцитов в поле зрения при высоком разрешении микроскопа), то это еще раз является обоснованием ненужности антибактериальной терапии у этих пациентов, а говорит о необходимости дополнительных специальных исследований для исключения болезней, передающихся половым путем, туберкулеза, опухолей и т. п.

Пришло время дифференцировано подойти к проблеме пиурии в целом и стерильной пиурии в частности. Поскольку в литературе отсутствуют единые данные о норме количества лейкоцитов в поле зрения микроскопа (они находятся в пределах 3—10), то более целесообразно ввести понятие о клинически значимой пиурии (более 10) и клинически незначимой (10 и менее).

Клинически незначимая пиурия, определяемая в общем анализе мочи, объединяет все нормальные значения количества лейкоцитов, независимо от используемых методов определения, и близкие к ним значения (до 10 лейкоцитов) и не требует специального обследования, а тем более лечения. При наличии каких-то клинических симптомов можно рекомендовать более точное определение степени пиурии у таких пациентов методом Нечипоренко.

При выявлении клинически значимой пиурии (более 10 лейкоцитов) требуется обследование для выявления или исключения, прежде всего, воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Такой подход позволит сократить число ненужных обследований и избежать назначения ничем не оправданной антибиотикотерапии. Практические врачи получают простое и понятное руководство к действию, позволяющее избежать маловразумительной трактовки состояния пациента при наличии 5—6—8 лейкоцитов как нормы или уже патологии. Однозначно будет понятно, что при таких по-

казателях лечить этих пациентов не нужно, а дальнейшее наблюдение и при необходимости обследование позволит решить их судьбу в зависимости от получаемых результатов.

Контактная информация:

Строцкий Александр Владимирович — заслуженный деятель науки Республики Беларусь, д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 208-27-04.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. С., Д. Н. Р.
Сбор и обработка материала: А. В. С., Д. Н. Р.
Статистическая обработка данных: А. В. С., Д. Н. Р.
Написание текста: А. В. С., Д. Н. Р.
Редактирование: А. В. С., Д. Н. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wise G. J., Schlegel P. N. Sterile pyuria. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1048—54.
2. Glen P., Prashar A., Hawary A. Sterile pyuria: a practical management guide. *Br. J. Gen. Pract.* 2016; 66(644): e225—7.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic stewardship statement for antibiotic guidelines — Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee. 2016. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. Available at: <http://www.cdc.gov/hicpac/Pubs/Antibiotic-Stewardship-Statement.html>. Accessed on February 26, 2017.
4. Behzadi P., Behzadi E., Pawlak-Adamska E. A. Urinary tract infections (UTIs) or genital tract infections (GTIs)? It's the diagnostics that count. *GMS Hyg Infect. Control.* 2019; 14: Doc 14.
5. Hooker J. B., Mold J. W., Kumar S. Sterile pyuria in patients admitted to the hospital with infections outside of the urinary tract. *J. Am. Board Fam. Med.* 2014; 27: 97—103.
6. Shipman S. B., Risinger C. R., Evans C. M. et al. High prevalence of sterile pyuria in the setting of sexually transmitted infection in women presenting to an emergency department. *West J. Emerg. Med.* 2018; 19: 282—6.
7. Hwang J. H., Park H. C., Jeong J. C. et al. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 1.
8. Appenzeller, S., Clark, A., Meadow S. R. et al. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. I — Pyuria and bacteriuria. *Br. Med. J.* 1969; 3: 81—4.
9. Pineau C., Vasilevsky M., Bernatsky S. Isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19(7): 793—6.
10. Matthews R., Bonigal S., Wise R. Sterile pyuria and Chlamydia trachomatis. 1990. *Lancet*; 336: 385.
11. Goonewardene S., Persad R. Sterile pyuria: a forgotten entity. *Therapeutic Advances in Urology.* 2015; 7(5): 295—8.
12. Meadow S. R., White R. H. R., Johnston N. M. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. I — Pyuria and bacteriuria. *Br. Med. J.* 1969; 3: 81—4.
13. Vij R., Nataraj S., Peixoto A. J. Diagnostic utility of urinalysis in detecting urinary tract infection in hemodialysis

patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2009; 113: 281—5.

14. Bendig D. W. The Differential Diagnosis of Sterile Pyuria in Pediatric Patients: A Review. *Glob Pediatr. Health.* 2021; 8: 2333794X21993712.

15. Karikari A. B., Saba C. K. S., Yamik D. Y. Assessment of asymptomatic bacteriuria and sterile pyuria among antenatal attendants in hospitals in northern Ghana. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2020; 20(1).

16. Руденко Д. Н. Хронический гранулярный цистит у девочек: новые аспекты этиологии, патогенеза и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23. Минск; 2014. 22 с.

17. Daxboeck F., Zitta S., Stadler M. et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sterile pyuria. *J. Infect.* 2005; 51(1): 54—8.

18. Pryles C. V., Lustik B. Laboratory diagnosis of urinary tract infection. *Pediatr. Clin. North Am.* 1971; 18: 233—44.

19. Garcia-Tello A., Cacho J., Hernandez E. et al. Descriptive analysis of a series of male genital tuberculosis with emphasis on diagnostic and therapeutic data. *Eur. Urol.* 2010; 9: 173.

20. Newby C., Barhaghi K., Maylin M. Sterile pyuria — a classic tale with a modern twist. *J. Gen. Intern. Med.* 2014; 29: S438—S439.

21. Rahman P., Gladman D. D., Ibanez D., Urowitz M. B. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001; 10(6): 418—23.

22. Appenzeller S., Clark A., Pineau C. et al. Isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19(7): 793—6.

23. Chan V., Dorfman M., Chan S. Sterile pyuria in acute appendicitis and diverticulitis. *Acad. Emerg. Med.* 2014; 21(Suppl. S1): S206.

24. Dieter R. S. Sterile pyuria: a differential diagnosis. *Compr. Ther.* 2000; 26: 150—2.

REFERENCES

1. Wise G. J., Schlegel P. N. Sterile pyuria. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1048—54.

2. Glen P., Prashar A., Hawary A. Sterile pyuria: a practical management guide. *Br. J. Gen. Pract.* 2016; 66(644): e225—7.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic stewardship statement for antibiotic guidelines — Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee. 2016. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. Available at: <http://www.cdc.gov/hicpac/Pubs/Antibiotic-Stewardship-Statement.html>. Accessed on February 26, 2017.

4. Behzadi P., Behzadi E., Pawlak-Adamska E. A. Urinary tract infections (UTIs) or genital tract infections (GTIs)? It's the diagnostics that count. *GMS Hyg Infect. Control.* 2019; 14: Doc 14.

5. Hooker J. B., Mold J. W., Kumar S. Sterile pyuria in patients admitted to the hospital with infections outside of the urinary tract. *J. Am. Board Fam. Med.* 2014; 27: 97—103.

6. Shipman S. B., Risinger C. R., Evans C. M. et al. High prevalence of sterile pyuria in the setting of sexually

transmitted infection in women presenting to an emergency department. *West J. Emerg. Med.* 2018; 19: 282—6.

7. Hwang J. H., Park H. C., Jeong J. C. et al. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 1.

8. Appenzeller S., Clark A., Meadow S. R. et al. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. I — Pyuria and bacteriuria. *Br. Med. J.* 1969; 3: 81—4.

9. Pineau C., Vasilevsky M., Bernatsky S. Isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19(7): 793—6.

10. Matthews R., Bonigal S., Wise R. Sterile pyuria and *Chlamydia trachomatis*. 1990. *Lancet*; 336: 385.

11. Goonewardene S., Persad R. Sterile pyuria: a forgotten entity. *Therapeutic Advances in Urology.* 2015; 7(5): 295—8.

12. Meadow S. R., White R. H. R., Johnston N. M. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. I — Pyuria and bacteriuria. *Br. Med. J.* 1969; 3: 81—4.

13. Vij R., Nataraj S., Peixoto A. J. Diagnostic utility of urinalysis in detecting urinary tract infection in hemodialysis patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2009; 113: 281—5.

14. Bendig D. W. The Differential Diagnosis of Sterile Pyuria in Pediatric Patients: A Review. *Glob Pediatr. Health.* 2021; 8: 2333794X21993712.

15. Karikari A. B., Saba C. K. S., Yamik D. Y. Assessment of asymptomatic bacteriuria and sterile pyuria among antenatal attendants in hospitals in northern Ghana. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2020; 20(1).

16. Rudenko D. N. Chronic granular cystitis in girls: new aspects of etiology, pathogenesis and treatment: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.23. Минск; 2014. 22 s. [in Russian]

17. Daxboeck F., Zitta S., Stadler M. et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sterile pyuria. *J. Infect.* 2005; 51(1): 54—8.

18. Pryles C. V., Lustik B. Laboratory diagnosis of urinary tract infection. *Pediatr. Clin. North Am.* 1971; 18: 233—44.

19. Garcia-Tello A., Cacho J., Hernandez E. et al. Descriptive analysis of a series of male genital tuberculosis with emphasis on diagnostic and therapeutic data. *Eur. Urol.* 2010; 9: 173.

20. Newby C., Barhaghi K., Maylin M. Sterile pyuria — a classic tale with a modern twist. *J. Gen. Intern. Med.* 2014; 29: S438—S439.

21. Rahman P., Gladman D. D., Ibanez D., Urowitz M. B. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001; 10(6): 418—23.

22. Appenzeller S., Clark A., Pineau C. et al. Isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19(7): 793—6.

23. Chan V., Dorfman M., Chan S. Sterile pyuria in acute appendicitis and diverticulitis. *Acad. Emerg. Med.* 2014; 21(Suppl. S1): S206.

24. Dieter R. S. Sterile pyuria: a differential diagnosis. *Compr. Ther.* 2000; 26: 150—2.

Поступила 02.03.2022.

Принята к печати 29.04.2022.

Ю. К. АБАЕВ

ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 16. БИМЕДИКАЛИЗАЦИЯ ОБЩЕСТВА

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Анализируется возрастание власти медицинских институтов в обществе. Дана характеристика биомедицины, а также биомедикализации и генетизации социума которые, будучи продолжением медиализации, имеют существенные отличия, заключающиеся в переходе от контроля над биологическими феноменами к их целенаправленному конструированию и появлению пациентов нового типа («пациенты в ожидании»). Рост масштабов биомедикализации не сопровождается улучшением индивидуального и общественного здоровья, наоборот, появляются новые риски и опасности, призванные сформировать человека, увлеченного своим физическим состоянием в ущерб развитию духа и ментальности. Биомедикализация и генетизация нарушают хрупкий баланс между естественным и искусственным в жизни человека, способного зайти так далеко, что, стремясь избавиться от своего «природного несовершенства», он может потерять самого себя. Акцентировано внимание на важности выдвигаемых биоэтикой требований гуманистического характера к науке в целом и к медицине в частности.

Ключевые слова: медиализация, биомедицина, биомедикализация, генетизация, общество, биомедицинские технологии, биоэтика, социология.

The increase in the power of medical institutions in society is analyzed. The characteristic of biomedicine is given, as well as biomedicalization and geneticization of society which, being a continuation of the medicalization, have significant differences involve transitioning from control over biological phenomena to their purposeful design and the appearance of a new type patients («patients-in-waiting»). The increase in the scale of biomedicalization is not accompanied by an improvement in individual and public health, new risks and dangers are appeared to form a person who is engrossed with about his physical condition to the detriment of the development of spirit and mentality. Biomedicalization and geneticization violate the fragile balance between the natural and artificial in a person's life, who can go so far trying to get rid of his «natural imperfection», that he can lose himself. Attention was focused on the importance of the humanistic nature requirements put forward by the bioethics to science as a whole and to medicine in particular.

Key words: medicalization, biomedicine, biomedicalization, geneticization, society, biomedical technologies, bioethics, sociology.

HEALTHCARE. 2022; 7: 29—40.

GOOD DOCTOR. Part 16. BIOMEDICALIZATION OF SOCIETY

Yu. K. Abayev

От медиализации к биомедикализации и генетизации общества.

Стратегия медицины XXI века

Развитие медицинской науки и здравоохранения как социального института тесно связано с феноменом медиализации. Суть его заключается в восприятии человеческой жизни как медицинской проблемы, человека как пациента, а его тела и сознания как объектов медицинского контроля и регулирования [1—4]. Психологической основой медиализации является патологизация сознания индивидов, социальных групп и общества в целом в результате формирования на всех уровнях социетальной системы специфического типа сознания — сознания пациента. В результате человек начинает отождествлять себя с больным, а его тело с рождения до самой смерти становится сферой врачебного контроля и регулирования [5, 6]. Таким образом, медицина перемещается из сферы профессиональных технологий в область идеологии, в пространство выстраивания

фундаментальных культурных ориентиров, что позволяет использовать ее как устоявшуюся категорию современной культурной ситуации наравне с глобализацией, мультикультурализмом и постиндустриализацией [7—10].

Истоки медиализации восходят к трактатам «Гиппократова сборника», когда врачевание не ограничивалось узкоспециализированной сферой деятельности. В древнегреческом обществе медицина со второй половины V в. до н.э. превратилась в мощную культурную силу и выступала как система воспитания, представляя собой античную модель целостной заботы человека о самом себе. Культурное сознание греков было медицински ориентировано, фигура врача — авторитетна и популярна [11, 12]. В европейской истории ситуация медиализации повторилась еще дважды — в эпоху Возрождения и в настоящее время [13]. В период

Ренессанса медицина находилась в центре естественных и гуманитарных наук и фактически отождествлялась с философией. Известные мыслители того времени имели медицинское образование — писатель Ф. Рабле, математик Д. Кардано, астроном Н. Коперник [11, 14]. В современном мире концепт медиализации получил особенно широкое распространение со второй половины XX века [15]. Под натиском новых технологий изменился масштаб проникновения медицины в жизнь отдельного человека и общества в целом [16]. Медиализация стала важной характеристикой постиндустриального информационного общества, в котором жизнь человека рассматривается преимущественно как медицинская проблема [17]. Медицина, как когда-то религия, становится спасительной надеждой. «Люди с каждым годом все сильнее хотят наслаждаться жизнью именно здесь и сейчас, а не дожидаться «вечной жизни». Поэтому во многих вопросах они уже не обращаются к священнику, разбирающемуся в том, как разрешит их вопросы Вечность, а идут к врачу, главному уполномоченному по делам здоровой жизни здесь на земле» [18].

Возникает вопрос: если медиализация ведет к возрастанию роли медицины и усилению контроля над обществом со стороны медиков, то почему люди не отказываются от него, а стремятся к еще большей медиализации? Да и так ли сильна власть медиков в современном мире, где сами они часто оказываются не более чем агентами фармацевтических кампаний, чья продукция изменила жизнь современных пациентов и характер их взаимоотношений с врачами? И, наконец, что представляет собой общество, где медиализация уже преодолевает саму себя, вырываясь на новые рубежи, где ей трудно дать правильное определение — медиализация, супермедиализация, демедиализация? [1].

Одна из первых попыток описания изменений, происходящих в современном обществе, предпринята немецким социологом У. Беком, обобщившим смысл социальных преобразований в новом понятии «общество риска», которое приходит на смену индустриальному обществу. Суть его заключается в повсеместном ощущении новых опасностей и угроз для здоровья, немаловажное значение в увеличении которых принадлежит медицине. Медицина становится одним из факторов умножения рисков,

которые сама же обещает взять под контроль, несмотря на то, что, добившись больших успехов в диагностике, она не столь эффективна в терапевтическом отношении [19].

Биомедицина. На рубеже XX—XXI вв. получил распространение термин «биомедицина» (современная, западная, космополитическая медицина), который означает установку на систематическое применение фундаментальных биологических знаний и современных технологий в решении задач диагностики, лечения, профилактики болезней и реабилитации [20]. Хотя связь между биологическими и медицинскими науками существует давно, биомедицина — это новое направление в медицине с иной организационной и научной активностью, при которой медицинские задачи «переводятся» на язык фундаментальной биологической науки [21]. Биомедицина пронизывает своим влиянием всю медицину, воздействуя на базисные ценности профессионального образования, приоритетность научных разработок, взаимоотношения врача и пациента, престижность медицинских специальностей и др. [22, 23]. Концептуальная и клиническая экспансия биомедицины обеспечивается механизмом коммодификации здоровья. Современные медицинские практики все больше напоминают потребительские — пациент, аналогично покупателю на рынке, выбирает сервис и вид страхования. Например, женщины в развитых индустриальных странах могут избирать способ, с помощью которого осуществляется деторождение — в больнице с врачом, в центрах здоровья с акушеркой, дома с медицинским персоналом или без него. При этом вероятность улучшить свое здоровье существенным образом зависит от финансовых возможностей клиентов медицинских услуг и доступа к ресурсам. Несмотря на риски и ценностные конфликты, биомедицина все больше интегрируется в современную культуру, изменяя представление о норме и образе жизни. В значительной степени этому способствуют различные медиаканалы (телевидение, интернет, газеты, журналы, реклама и т. д.), выступающие в качестве средств адаптации новых технологий к социальным ценностям общества [24].

Биомедиализация. Тело человека как незаконченный объект. С прогрессом биомедицинских знаний и интеграцией открытий молекулярной биологии и генетики в медицинскую

практику, вмешательство в человеческий организм и управление здоровьем начинают приобретать другие формы и несколько иную логику. Расширился терминологический аппарат, описывающий медицинскую интервенцию в жизнь общества. Одно из таких инновационных понятий — это «биомедикализация», процесс, который, с одной стороны, является продолжением медиализации, а с другой, имеет существенные отличия, заключающиеся в переходе от контроля над биологическими феноменами к их целенаправленному конструированию [25, 26]. Факторами, способствующими биомедиализации общества, являются политэкономическое развитие биомедицины, повышенное внимание населения к собственному здоровью, изменение способов создания, распространения и потребления медицинской информации [27].

В результате биомедиализации тело человека представляется не только тем, что может быть подвержено болезни, но становится тем, что можно изменить и улучшить. Традиционный медицинский контроль в форме принудительного лечения и госпитализации постепенно исчезает, на смену медиализации патологии и социальных девиаций приходит медиализация благополучия. Воздействие медицины смещается с контроля над телом и приведения к норме посредством техник медиализации (диагностика, лечение) в область трансформации тела посредством новых характеристик и идентичностей [28–31]. Если раньше медицина искала средства для коррекции уже существующей патологии, то сейчас новые технологии открывают возможность не только лечить, но и «улучшать» нормально функционирующий организм.

В результате сложных многоуровневых процессов биомедиализации меняется понимание того, что значит быть здоровым. Теперь это означает не только физическую и психическую полноценность, соответствие медицинской норме, но и сознательное, рациональное, проактивное состояние. Современная неolibеральная идеология делегирует ответственность за здоровье и физическое благополучие самому индивиду, более того, достижение этой цели вменяется в обязанность, поддерживается социальной политикой, идеологией и масс-медиа. В итоге, свобода выбора трансформируется в необходимость действовать как «активный, ответственный и осмотрительный биологиче-

ский гражданин» [32], проходить регулярные обследования, выявлять потенциально рискованные гены, планировать рождение будущих детей, «работать» над своим телом, следовать идеологии хелсизма [33]. Биомедиализация направлена на формирование биологически ответственного индивида, способного заранее воздействовать на возможные виды различной патологии, отслеживать изменения, устранять потенциальные проблемы до их проявления. Быть здоровым — значит снижать риски развития заболеваний. Один из способов такой охраны здоровья — это превентивное вмешательство, которое должно предотвратить болезнь до появления конкретных симптомов. Образцом такого вмешательства является казус Анджелины Джоли, которой была сделана профилактическая двойная мастэктомия для устранения риска развития рака молочных желез. Данный пример показывает, что вмешательство может осуществляться, даже если заболевание еще не актуализировано, при этом конечный выбор осуществляется самим пациентом. «На рынке медицинских услуг врач начинает играть роль продавца, зависящего от выбора покупателя. Его рациональные знания теряют определяющую для выбора пациента ценность. Выбор осуществляет сама Джоли на основе тех знаний, которыми она, как человек с улицы, обладает» [34].

Таким образом, понимание тела человека принципиально отличается от ранее существовавшей трактовки, согласно которой оно мыслилось как нечто естественное, определяемое природой и подверженное лишь ограниченными культурным вмешательствам, например, татуировкам. Теперь не только форма тела (пластическая хирургия, протезирование), но и его содержание (трансплантация органов) становятся все более открытыми для вмешательства. Человеческое тело теряет свою определенность и завершенность, становится незавершенным объектом, своеобразным проектом и рассматривается как податливый материал, готовый к конструированию и трансформации своим «хозяином». Уже существует возможность радикального изменения внешнего вида, физических кондиций и физиологических характеристик тела. В фокусе интереса находится проблематика создания гибридов, сочетающих тело человека с техническими устройствами (экзоскелеты, нейроинтерфейсы, нейрогарнитуры) [1, 29, 30].

Вмешательство в телесную и психическую природу человека представляется как способ возвращения к естественному, но по каким-то причинам утраченному «исходно-здоровому» состоянию тела. В результате возникает видение тела человека не как природной данности, а как субстанции, требующей «обновления» путем моделирования и конструирования. Формируется совершенно новый характер осмысления натуральности как того, что можно обнаружить и выявить путем рукотворного вмешательства, «вылепливания» из однородного бесформенного телесного материала. Эти нормы подаются как медицинские, что подразумевает высокую степень их императивности даже при том условии, что некоторые из них не получают обязательной выраженности в природном субстрате тела и их правомерность гарантируются только авторитетом медицины. Значительная часть нормативов здоровья, сохраняющих апелляцию к естественным процессам жизнедеятельности организма, не имеет ничего общего с реальной патологией и носит социально обусловленный характер, например, стандарты красоты, отклонение от которых интерпретируется как физическое расстройство. Не совпадающие с общепринятыми модными образцами индивидуальные особенности телесной конституции (форма губ, носа, груди, соотношение мышечно-жировой массы и др.) позиционируются как «неудачно» созданные природой. Наряду с телесными проявлениями, несущими на себе отпечаток индивидуального опыта и старения организма (дряблость кожи, морщины), они представляются как симптомы болезней, для устранения которых рекомендовано применение медицинских технологий, в том числе таких радикальных, как пластическая хирургия [4, 9, 11].

Внешне воплощенные каноны красоты и молодости тела становятся социальными критериями здоровья, а медицина — инструментом моды. Недолговечный, постоянно меняющийся характер моды показывает, что требования социокультурной среды к индивиду заключаются не столько в императивном следовании жестким телесным канонам, сколько в принятии калейдоскопического характера их изменений и, следовательно, в перманентном преобразовании тела. «Будучи перенесены на человека, биотехнологические новации обретают явственную экзистенциальную нагруженность, что

особенно заметно в медицине, где наглядно проступает тенденция «медикализации» всей современной культуры: ... колоссальное увеличение набора медицинских услуг, причем все чаще не столько с лечебной, сколько с эстетической, репродуктивной или психологической целью (пластическая хирургия, пирсинг, вживление чипов), операции по перемене половой принадлежности, генетическое моделирование некоторых физических характеристик будущего ребенка и т. д.» [35].

Благодаря расширению способов модификации, тело человека все больше становится общественной проблемой. Посредством биомедикализации создаются новые аксиологические основания социальной жизни, призванные сформировать человека, увлеченного своим физическим и физиологическим состоянием, часто в ущерб развитию духа и ментальности [36—38]. При этом речь идет о процессах коммодификации, коммерциализации человеческого тела и его частей, которые выражаются в формировании новых рынков и индустрий (репродуктивных, трансплантации и др.).

Генетизация. После того как был завершен проект «Геном человека», открыты гены, ответственные за некоторые хронические и неизлечимые заболевания (муковисцидоз, болезнь Альцгеймера, рак молочной железы, синдром Дауна, мышечная дистрофия Дюшенна, болезнь Гентингтона, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, остеопороз и др.), биомедикализация социума дополнилась генетизацией [39—41]. Генетизация — это акцент на генетических причинах болезней и патологических состояниях человека, а не на окружающем мире, с которым мы повседневно взаимодействуем. Это вера в то, что гены всецело управляют человеком, и он представляет собой лишь то, с чем родился. Генетическая информация воспринимается как более надежный фундамент, определяющий вероятность развития болезни. При этом в качестве новых способов оценки состояния здоровья выступают не столько традиционные симптомы болезней, сколько уровень риска их развития, который обнаруживается и оценивается генными технологиями [20, 39, 42, 43].

Результат генетизации — проникновение «генетической» логики в объяснение не только риска возникновения болезней, но и социальных феноменов, таких как аддиктивное

поведение, нездоровый образ жизни, сексуальная ориентация, агрессия и даже застенчивость. Таким образом, представление о риске заболеваний спускается с физического, психического и социального уровней на уровень генов, которые становятся главным «воплощением риска», что находит свое отражение в категориях «генетический риск», «генетическая ответственность» и требует контроля над ДНК человека. Человек оказывается в ситуации, когда по-новому определяются вопросы свободы, ответственности и индивидуального выбора. При этом знание шансов наследования конкретных болезней, а также рисков, связанных с образом жизни, диетой, употреблением алкоголя, занятиями спортом формирует новый тип пациентов — «пациентов в ожидании» (patients-in-waiting) [44, 45].

Развитие методов генетического анализа и пренатальной диагностики породили иллюзию, что с их помощью можно заблаговременно узнать о здоровье будущего потомства. На основе результатов генетического тестирования стали принимать решения о прерывании беременности, что само по себе связано с риском. Между тем не бывает абсолютно точных генетических прогнозов, всякое предсказание основано на учете вероятностных данных. Почему же некоторым детям не суждено появиться на свет, если их возможное тревожное будущее может быть всего лишь запланированным эффектом использования биомедицинских технологий? В качестве социально значимых последствий генетизации следует отметить вероятность возникновения новых форм социального неравенства и дискриминации (генетическая дискриминация), когда информация о ДНК человека является основанием для сегрегации и принудительного разделения людей на расовые, этнические и другие группы [46, 47].

Обозначенный «прогресс» медицины провоцирует конфликт внутри культурной системы между биомедицинской идеологией и моральными нормами общества. «Наука позволяет все больше вмешиваться в человеческий организм и это дестабилизирует наши знания о том, чем является наше тело, опережает нашу способность вынести моральные суждения о том, как далеко наука может зайти в реконструкции человеческого тела» [44]. Примером подобных конфликтогенных проектов являются использование фетальных тканей abortированного пло-

да, исследования эмбриональных стволовых клеток, клонирование и др. Сопряженность медицинских и социальных рисков последствий биомедицинских инноваций дала мощный импульс развитию биоэтики, выдвигающей требования гуманистического характера к науке в целом и к медицине в частности [48—50].

Как медицина «потеряла» человека. Участие медицины в социальном проекте реконструирования природы человека было невозможно без преобразования ее теории. Тревожные перспективы медиализации здоровья заставляют обратиться к рассмотрению изменения образа человека в медицине.

Ключевым фактором, обеспечившим выделение медицины в отдельный раздел знания, был отнюдь не высокий уровень медицинских практик, а возникновение специального свода правил, регулирующих поведение врача — этического кодекса, фундаментальных нормативно выраженных знаний о человеке как о частице единого мирового Космоса, представленного Клятвой Гиппократата. В гиппократовской школе больной впервые помещен в центр исследования и воздействия со стороны врача через призму осознанного всеобщего мышления. Исходя из императива «лечить больного, а не болезнь», Гиппократ отсекает все то, что не ведет непосредственно к результату — исцелению. Целеполагающая точка отсчета — человек полноценный, цельный, поэтому задача врача состояла в том, чтобы возратить целостность, утраченную в результате болезни, исцелить, а понятие «здоровье» предполагало воссоздание универсальности, гармоничности и совершенства. В рамках гиппократовской медицины человек утрачивает «объектную», чисто природную выраженность, превращаясь из объекта природы в субъект культуры, личность. Тем самым школой Гиппократата дан мощный импульс двухтысячелетнему развитию медицины как явлению культуры [35].

В результате развития науки в XIX в. медицина трансформировалась в принципиально иную форму — естественно-научную медицину, распавшись на две части: «технологию» (клиническая медицина), занятую исправлением «поломок» в человеческом теле, и «нормативную часть» (медицинская этика) — свод гуманистических правил, которые в виде идей врачебного долга надстраивались над практикой [35]. Этому предшествовало формирование

мировоззрения новоевропейской культуры, «утвердившей культ аналитической мысли и утилитарного разума», которое поставило перед научным познанием иные, по сравнению с античной и средневековой мыслью, задачи, положив в основу производства знания единую рационалистическую методологию, полностью пересмотрев содержание фундаментальных понятий [51]. Один из основоположников философии Нового времени Р. Декарт (1596—1650) в основу науки положил субъективно переживаемый и сознаваемый процесс мышления. Инструментом получения научного знания стало мышление (духовная субстанция), а пространством, из которого оно извлекалось, — природа (материальная протяженная субстанция). «Понятия материи одного только и достаточно для объяснения всего происходящего в природе — таков принципиальный тезис Декарта, составляющий краеугольный камень его учения о природе» [52]. Принципиально новым стало назначение науки — быть орудием господства человека над природой. Для этого нужно было отождествить вымышленный мир теоретических моделей с миром реальных природных явлений. Как результат, человек предстал в теории естественно-научной медицины стандартизированной телесной моделью, в которой редуцировалось изучение всего многообразия и изменчивости природы человека [53].

Таким образом, стабилизирующим ориентиром преобразовательной деятельности естественно-научной медицины являлась максимально точная модель имеющего нерукотворное происхождение природного тела человека. «Отождествляя материю и протяжение и изгоняя из нее все, что связано с понятием силы и жизни, поскольку эти понятия связаны с традиционными представлениями о форме и душе, Декарт тем самым дает механистическое понимание природы» [52]. «Тело, взятое как бы само по себе, идентифицировали с машиной, и любой дисбаланс в нем считался следствием какого-нибудь причинного фактора; например, инфекционного возбудителя определенного типа» [54]. В основе всех естественно-научных моделей медицины (модель Коха, функциональная модель Вирхова, «диагностическая модель» болезни, «лечебная модель» и др.) лежит именно эта «механическая и упрощенная концепция» [54].

Если в древнегреческой медицине здоровье выступало целью процесса лечения и движение

к воссозданию гармоничного и совершенного человека было средством, то в механицизме, изменившем свой главный вопрос природе «для чего» на вопрос «почему», «движение...теперь становится целью самой по себе». [52]. Это движение представляет собой последовательное исправление «поломок механизма тела» путем медицинского вмешательства. «Человек оказывается телом среди тел и его здоровье, как и состояние иных природных предметов, проблематизируется только при возникновении «сбоев» в процессе функционирования рабочей машины — организма, и исследуется по принципу поиска причин нарушений в цепи автоматического репродуктивного производства — по «отклонению», то есть совершенно так же, как в системе промышленности» [35]. Такая логика причиносообразности сделала основным предметом медицинского изучения болезнь как видимое очевидное нарушение функционирования телесного механизма. Здоровье стало определяться как отсутствие болезни, а критериями, в соответствии с которыми выявлялась та или иная степень «патологичности», выступили унифицированные медицинские нормы.

Естественно-научная медицина конструировала физическую природу человека в соответствии с теоретическими схемами, которые копируют человека таким, каким в соответствии с мировоззрением той эпохи его создал Бог. Именно в этом представлении о роли, данной человеку Богом, есть источник искусственности, социальной опосредованности естественно-научной формы медицинского познания. В ней трактовка природы человека выходит за пределы объективных материальных (природных) фактов и явлений, она приобретает свойства субъективного видения, интерпретации не где-нибудь, а именно в научном познании, стремившемся избавиться от «идолов» [35, 52].

По той причине, что «протестантская этика оправдывала всякий труд и превращала его из тягостной повинности, каким он был ранее, в своеобразное призвание, в служение Богу — вне монастыря и церкви», человек был представлен в естественно-научной медицине не только как организм, но и как индивид, к характеристике здоровья которого добавился новый акцент — работоспособность [52]. С тех пор «функциональность и моноорудийность человека целенаправленно культивируется в «системном мире» новоевропейской культуры».

Таким образом, научные принципы, лежащие в основе современной медиализации здоровья, являют собой суть механистического подхода к Природе и человеку [35].

Как изменившееся научное мировосприятие отразилось на современной медицинской теории и практике? В первую очередь почти окончательно размылась и без того сложно определяемая заслугами механицизма грань между естественным и искусственным. При условии сохранения в медицине основных методологических принципов механицизма базовые медицинские понятия потеряли строго определенное значение, но приобрели возможность бесконечной интерпретации. «Выведение» из научной теории внесубъектного абсолюта (Бог), гарантировавшего стабильность и неизменность материи, привело к тому, что медицина потеряла свое объективное основание, определяющее необходимость и характер врачебного вмешательства в организм пациента — природное тело человека. Фиксированная модель тела в естествознании, сознательно созданная быть максимально приближенной к своему естественному прототипу в современной медицине перевоплотилась в постоянно меняющуюся психическую проекцию. А способность к работе как один из определяющих критериев здоровья в классической медицине расширилась в рамках биомедицины до телесно выраженной способности осуществления перманентно меняющихся социальных ролей и функций, порождающих спектр востребованных форм телесности. Модификация тела стала определяться возможностью — выбором индивида, а не необходимостью — законами природы. В этом движении, не имеющем конечной цели, и оказался сконцентрирован весь редуцированный смысл полностью социализированного человека. Медицина трансформировалась в биовласть, обладающую поистине «магической силой, проистекающей из того, что она наделена правом именовать явления, обладающие фундаментальной значимостью для человеческого существования» [9, 55—57].

Различия между нормой и патологией, здоровьем и болезнью, на основании которых рассматривается возможность медицинского вмешательства, во многом стали определяться социальными конвенциями. «Современная медицина не только описывает и лечит болезни, но, возможно, и создает — если не сами болезни,

то, по крайней мере, некоторые симптомы и проявления их... Разве не по этой причине вдруг стали «болезненными» части нашего тела — то они у нас слишком большие, то слишком маленькие, то просто какие-то неправильные... И вот уже пластический хирург укладывает пациента в прокрустово ложе идеальных форм...» [58]. Теперь медицинское вмешательство может осуществляться при отсутствии реальной телесной дисфункции, его необходимость почти полностью формируется с помощью новоиспеченного образа здоровья — важнейшего индикатора «приемлемости» индивида социокультурной среде. Позиционирование медицины как центрального структурообразующего элемента рынка здоровья и роль масс-медиа как рекламной площадки для продвижения радикальных медицинских технологий, необходимость массового применения которых весьма сомнительна, показывает, что Клятва Гиппократова и подобные ей этические кодексы в значительной степени утратили свое регуляторное значение и присутствуют в практике современной медицины только декларативно [59].

Дальнейшее активное функционирование биомедицины вполне способно в неотдаленном будущем привести к исчезновению самого человека в «созданном Богом» виде, поэтому чрезвычайно актуальным становится обсуждение того, что же обеспечивает социальную машину медиализации энергией для невиданных доселе преобразований природы и почему движение такого глобального социального процесса практически не встречает сопротивления [59, 60].

Иллюзии биомедиализации. Одна из главных особенностей биомедиализации здоровья состоит в том, что агрессивная стратегия биомедицины, направленная на модификацию природы человека, не осознается абсолютным большинством индивидов. Эта завуалированность во многом достигается с помощью образа здоровья, который является не пассивным отражением, а специально сконструированным социальными институтами, в первую очередь СМИ, представлением. Важнейшее свойство такого образа-представления заключается в его способности сливаться с жизнью, превращаться в саму жизнь, заменяя собой мышление человека [61, 62]. Главное представление, которое биомедиализация дает массовой аудитории, — это иллюзия того, что медицина стремится найти и сохранить в человеке

его природу. В соответствии с этим современная медицина продолжает объяснять свое вмешательство естественными причинами. Выведение внесубъектного абсолюта «за скобки» научной теории отнюдь не означает его исчезновение в общественном сознании. Функцию абсолюта переняла на себя биомедицина, которая оказалась единственной способной «помочь» человеку найти и обрести свою «естественность». Однако фактически эта «естественность», которой он хочет соответствовать, не природно, а социально и культурно опосредована [63].

Что заставило человека выдумать эту рукотворную «натуральность» и поверить в ее объективность и абсолютность? Главная причина — стремление избавиться от извечно мучающей триады: страданий, старения и смерти. Человек всегда боролся с этими неприятными проявлениями своей природы. В традиционном обществе со страданиями, старением и смертью человек справлялся с помощью культуры. Наука Нового времени переносит решение проблемы человеческих страданий из культурного измерения в природное. Р. Декарт писал: «Медицина, я думаю, могла бы дать очень много обоснованных указаний как для лечения болезней и их предупреждения, так и для замедления процесса старения, если бы мы в достаточной мере занимались изучением природы нашего тела» [53]. Однако классическая медицина, ориентированная на «созданное Богом» тело, не смогла разрешить проблемы страдания и смерти, впоследствии сам Бог был «вынесен за скобки» и медицина начала борьбу с человеческой природой уже в социальной плоскости. В этом контексте биомедикализация выступает как способ перевоплощения имманентных человеческому существованию стремлений и потребностей в «объективные» критерии, которыми руководствуется наука для построения удобного для человека мира.

Биомедикализация выражает стремление человека к освобождению от действия вселенских законов, но это освобождение иллюзорное, потому что не подразумевает окончательного разрыва человека с чем-то гораздо более значимым и масштабным, чем он сам. Отрекаясь от неудобных для себя законов природы, человек в то же время не хочет отказаться от покровительства одобряющих его действия высших сил. Но так как Природа никогда не счита-

лась с волеизъявлением человека, пришлось создать новый отвечающий его требованиям «абсолют» — биомедицину, что может обернуться для человеческой природы угрозой ее полного уничтожения [59]. Единственный шанс сохранить себя в том виде, в котором он сам себя мыслил, заключается в следовании четко осознаваемой соразмерности природе, которая возможна лишь на основе динамического характера культуры — постоянного преодоления человеком самого себя [64, 65].

Заключение

Критическое осмысление эволюции медицины как социальной институции не получило должного распространения в научном сообществе. Между тем тревожные перспективы дальнейшей медиализации общества вызывают опасение. Современная медицина превращается в систему биотехнологий, переконструирующих «неэффективную» телесную природу человека в соответствии с новыми социальными стандартами. Ее можно охарактеризовать как промежуточный феномен между естественнонаучной медициной и возможно будущей формой медицинского знания, призванной управлять производством рукотворной человеческой телесности. Образ человека постепенно утрачивает свою целостность, в качестве субъекта и объекта культуры он больше не «образуется» по линии универсальности, а воспроизводится по линии селективизации. Осуществляемая в результате технологического прогресса «патологическая» достройка — это «усовершенствование» какой-либо изолированной части тела в ущерб остальным, осознанная редукция универсальности, калечение человека по модели «компрачикосов» с поправкой на современность.

Проблемы, обусловленные медиализацией, в рамках биомедикализации не теряют своего значения. Ущерб, наносимый биомедикализацией, имеет более глубокий характер, лишая человека возможности понимания и передачи социального опыта в постижении своей жизни и окружающей среды. Экспансия медиализации не сопровождается улучшением индивидуального и общественного здоровья, а, наоборот, создает новые риски и опасности. Важнейшая среди них — формирование технократического стиля мышления, не учитывающего всех последствий реализации современных биотехнологий, что

в конечном итоге запускает устойчивый процесс дегуманизации медицины. Биомедикизация демонстрирует снижение роли гуманитарной культуры и нарушение хрупкого баланса между естественным и искусственным в жизни общества, способного зайти так далеко, что, стремясь избавиться от своего «природного несовершенства», человек может потерять самого себя.

Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, и. о. главного редактора.
Учреждение «Редакция журнала “Здравоохранение”»
Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск
Сл. тел. +375 17 368-21-66

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михель Д. В. Медикизация как социальный феномен. *Вестник СГТУ*. 2011; 60 (4): 256—63.
2. Макарова О. С. Лингвистический аспект медикизации: постановка проблемы. *Ученые записки Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2015; 2: 10—1
3. Лебедев В. Ю., Федоров А. В. Медикизация современной культуры: ментальные и социобиологические аспекты. *Вестник Тверского государственного университета*. Серия: Философия. 2016; 2: 47—64.
4. Антипов А. В. Формирование новых представлений о здоровье в эпоху биокапитализма. *Философия и общество*. 2021; 1: 76—92.
5. Терентьев О. В. Здоровье человека как объект философско-аксиологического анализа: автореф. дис... канд. филос. наук. М., 2008. 26 с.
6. Светличная Т. Г., Смирнова Е. А. Теоретико-концептуальные подходы и результаты эмпирического изучения феномена медикизации (обзор литературы). *Logos et Praxis*. 2017; 16 (3): 145—60.
7. Фуко М. *История безумия в классическую эпоху*. СПб.: Университетская книга; 1997. 576 с.
8. Кириленко Е. И. Концепт медикизации культуры как опыт социокультурной интерпретации. *Дефиниции культуры*. Томск: Томский государственный университет; 2009. С. 96—101.
9. Басов А. В. Новые подходы к пониманию медикизации в зарубежной социологии. *Социология медицины*. 2017; 16 (2): 72—4.
10. Буряк В. В. Медикизация как инструмент актуальной биополитики. *Гуманитарный трактат*. 2020; 7: 19—23.
11. Кириленко Е. И. Медицина как «точка влечения» в поле европейской культуры. *Конструирование человека*. Томск: ТГПУ; 2007. 359—64.
12. Медведева Л. М. *Ното medicus* как возможный результат медикизации. *Историческая и социально-образовательная мысль*. 2012; 1 (11): 210—4.
13. Кириленко Е. И. Медицина как феномен культуры: опыт гуманитарного исследования: автореф. дис... д-ра филос. наук. Томск; 2009. 43 с.
14. Гребенщикова Е. Г. Медицина в горизонте культуры: амбивалентность медикизации. *Вопросы культурологии*. 2011; 1: 75—80.
15. Metzl J., Herzig R. *Medicalisation in the 21st century: introduction*. *Lancet*. 2007; 9562 (369): 697—8.
16. *Болезнь и здоровье: новые подходы к истории медицины*. Ред. Ю. Шлюмбом, М. Хагнер, И. Сироткина. СПб.: АЛТЕЙЯ; 2008. 304 с.
17. Лехциер В. Л. Эффекты медикизации и апология патоса. *Вестник Самарской гуманитарной академии*. Сер. Философия. Филология. 2006; 1 (4): 113—25.
18. Циттлау Й. *Могло бы быть и хуже. Истории знаменитых пациентов и их горе-врачей*. СПб.: Питер; 2010. 100 с.
19. Бек У. *Общество риска. На пути к другому модерну*. М.: Прогресс-Традиция; 2000. 383 с.
20. Lock M., Nguyen V. K. *Anthropology of Biomedicine*. Oxford: Blackwell; 2010. P. 303—47.
21. Keating P., Cambrosio A. *Biomedical platforms: realigning the normal and the pathological in late-twentieth-century medicine*. Cambridge, MA, and London: MIT Press; 2003. 544 p.
22. Каркищенко Н. Н. Становление и развитие биомедицины. *Биомедицина*. 2006; 2: 5—17.
23. Пронина Е. А., Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Иванов А. Н. *Современные направления и перспективы развития регенеративной медицины. Современные проблемы науки и образования*. 2019; 3: 197—216.
24. Weingart P., Salzmann C., Wormann S. *The social embedding of biomedicine: an analysis of German media debates 1995—2004*. *Public Understanding of science*. 2008; 17: 381—96.
25. Войнилов Ю., Полякова В. *Мое тело — моя крепость: общественное мнение о биомедицинских технологиях*. *Социология власти*. 2016; 28 (1): 185—207.
26. Clarke A. E., Shim J. K., Mamo L. et al. *Biomedicalization: Technoscientific Transformations of Health, Illness, and U.S. Biomedicine*. *American Sociological Review*. 2003; 68 (2): 161—94.
27. Clarke A., Shim J. *Medicalization and Biomedicalization Revisited: Technoscience and Transformations of Health, Illness, and Biomedicine*. New York: Springer; 2011. P. 173—200.
28. Тернер Б. *Современные направления развития теории тела*. THESIS. 1994; 6: 137—67.
29. Mol A. *The body multiple: ontology in medical practice*. Durham and London: Duke University Press; 2002. 224 p.
30. Turner B. C. *Body. Theory, Culture & Society*. 2006; 23 (2—3): 223—9.
31. Clarke A. E., Mamo L., Fosket J. R., Fishman J. R. *Biomedicalization: Technoscience, Health, and Illness in the U. S.* Durham, NC: Duke University Press; 2010. 498 p.
32. *Governmentality: current issues and future challenges*. /Eds. U. Brockling, S. Krasmann, T. Lemke. New York: Routledge; 2011. 331 p.
33. Гвоздев М. Г. Хелсизм в контексте социальной критики медицины. *Общество: философия, история, культура*. 2016; 9: 79—81.
34. Тищенко П. Д., Шевченко С. Ю. *Казус Анджелины Джолли и этические проблемы современной онкологии. Клиническая и экспериментальная хирургия*. Журнал им. Б. В. Петровского. 2015; 4: 5—11.
35. Рыбин В. А. *Этаназия. Медицина. Культура: Философские основания социокультурного кризиса в медико-антропологическом аспекте*. Москва: Либроком; 2009. 323 с.

36. Фигерас Ж., Макки М., Моссиалос Э., Солтман Р. Б. Реформа больниц в новой Европе. М.: Вест Мир; 2002. 320 с.
37. Богомяжкова Е. С. Поворот к биологии: перспективы развития социологического знания. Вестник СПбГУ. Социология. 2018; 11 (1): 35—47.
38. Wardrope A. *Medicalization and Epistemic Injustice // Medicine, Health Care and Philosophy*. 2015. Vol. 18. P. 341—52 [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1007/s11019-014-9608-3>.
39. Богомяжкова Е. С. «Генетизация общества»: технологии и интересы. Человек. 2016; 6: 45—59.
40. Вархотов Т. А., Гауриленко С. М., Стамбольский Д. В. и др. Задачи социально-гуманитарного сопровождения создания национального банка-депозитария биоматериалов. Вопросы философии. 2016; 3: 124—38.
41. Lippman A. *Led (astray) by Genetic Maps: The Cartography of the Human Genome and Health Care*. *Social Science and Medicine*. 1992; 35 (12): 1469—76.
42. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Чехонин В. П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН. 2012; 67 (12): 4—12.
43. Fujimura J. H. *The Practices and Politics of Producing Meaning in the Human Genome Project*. *Sociology of Science Yearbook*. 1999; 21 (1): 49—87.
44. Shilling C. *The Body and Social Theory*. London, Newbury Park, New Delhi: SAGE Publications; 1993. 232 p.
45. Долгов А. Ю. Генетика и социальные науки: общие исследовательские проблемы и возможности «сближения». Медицинская генетика. 2020; 19 (10): 75—6.
46. Кожевникова М. Люди «из пробирки». Обзор этических проблем, связанных с ВРТ. Рабочие тетради по биоэтике. Вып. 20: Гуманитарный анализ биотехнологических проектов «улучшения» человека: Сб. науч. статей. М.: Изд-во МГУ, 2015. С. 66—80.
47. Попова О. В., Попов В. В. Биосоциальность, генетизация, биоидентичность: социально-философский взгляд. Горизонты гуманитарного знания. 2020; 4: 35—51.
48. Силуянова И. В. Биоэтика в России: ценности и законы. М.: Грантъ; 2011. 192 с.
49. Силуянова И. В. Вызовы и заветы: Непростые ответы на трудные вопросы современной медицины. М.: Храм святой мученицы Татианы при МГУ; 2015. 224 с.
50. Evans J. H. *The History and Future of Bioethics: A Sociological View*. N.Y.: Oxford University Press; 2012. 199 p.
51. Быховская И. М. «Человек телесный» в социокультурном пространстве и времени (очерки социальной и культурной антропологии). М.: ФОН; 1997. 209 с.
52. Гайденок П. П. История новоевропейской философии в ее связи с наукой. М.: Либроком; 2009. 376 с.
53. Декарт Р. Сочинения в 2 т. М.: Мысль; 1989. Т. 1. 654 с.
54. Витулкас Дж. Новая модель здоровья и болезни. М.: Классическая медицина; 2008. 240 с.
55. Юдин Б. Г. Здоровье человека как проблема гуманитарного знания. Философия здоровья. Москва; 2001. С. 62—87.
56. Юдин Б. Г. Технонаука и «улучшение» человека. Эпистемология и философия науки. 2016; 2: 18—27.
57. Желнин А. И. Биовласть как общесоциальный феномен и ее современные кризисные трансформации. Вестник Томского государственного университета. Философия. Социология. Политология. 2018; 41: 49—56.
58. Агеносов М. Как медицинские мифы становятся реальностью. Отечественные записки. 2006; 3 (1): 52—61.
59. Панова Е. Л. Медикализация здоровья: иллюзия, способная разрушить человека. Философия и культура. 2012; 8: 86—95.
60. Дубровский Д. И. Биологические корни антропологического кризиса. Что дальше? Человек. 2012; 6: 51—4.
61. Павленко А. Н. Теория и театр. СПб.: Изд-во С.-Петербур. Ун-та; 2006. 234 с.
62. Фукуяма Ф. Наше постчеловеческое будущее: Последствия биотехнологической революции. М.: АСТ; 2004. 349 с.
63. Серова И. А. Медикализация культуры — вектор развития? АНТРО: Анналы научной теории развития общества. Вып. 3. Пермь. 2007. С. 60—7.
64. Михель Д. В. Биокапитализм: новые технологии, новая экономика, новые формы труда и контроля в глобальном мире. Социальные и гуманитарные науки. Реферативный журнал. 2019; 4: 25—49.
65. Фромм Э. Человек для себя. М.: АСТ: Астрель; 2012. 314 с.

REFERENCES

1. Michel D. V. *Medicalization as a social phenomenon*. *Vestnik SSTU*. 2011; 60 (4): 256—63. [(in Russian)]
2. Makarova O. S. *Linguistic aspect of medication: setting the problem*. *Uchenye zapiski Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2015; 2: 10—1. [(in Russian)]
3. Lebedev V. Yu., Fedorov A. V. *Medication of modern culture: mental and sociobiological aspects*. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filosofiya*. 2016; 2: 47—64. [(in Russian)]
4. Antipov A. V. *The formation of new ideas about health in the era of biocapitalism*. *Filosofiya i obshchestvo*. 2021; 1: 76—92. [(in Russian)]
5. Terentev O. V. *Human health as an object of philosophical-axiological analysis: avtoref. dis.... kand. filosof. nauk*. Moscow; 2008. 26 s. [(in Russian)]
6. Svetlichnaya T. G., Smirnova E. A. *Theoretical and conceptual approaches and the results of empirical study of the phenomenon of medication (review of literature)*. *Logos et Praxis*. 2017; 16 (3): 145—60. [(in Russian)]
7. Fuko M. *The story of madness in the classical era*. SPb.: Universitetskaya kniga; 1997. 576 s. [(in Russian)]
8. Kirilenko E. I. *The concept of cultural medicalization as the experience of a sociocultural interpretation*. *Cultural definitions*. Tomsk: Tomskiy gosudarstvennyy universitet; 2009. S. 96—101. [(in Russian)]
9. Basov A. V. *New approaches to understanding medicalization in foreign sociology*. *Sotsiologiya meditsiny*. 2017; 16 (2): 72—4. [(in Russian)]
10. Buryak V. V. *Medicalization as an instrument of actual biopolitics*. *Gumanitarny traktat*. 2020; 7: 19—23. [(in Russian)]
11. Kirilenko E. I. *Medicine as a «point of attraction» in the field of European culture*. *Human design*. Tomsk: TGPU, 2007. S.359—64. [(in Russian)]
12. Medvedeva L. M. *Homo medicus as a possible result of medicalization*. *Istoricheskaya i sotsialno-obrazovatel'naya mysl*. 2012; 1 (11): 210—4. [(in Russian)]

13. Kirilenko E. I. *Medicine as a phenomenon of culture: the experience of humanitarian research: avtoref. dis.... d-ra filosof. nauk.* Tomsk; 2009. 43 s. [(in Russian)]
14. Grebenshchikova E. G. *Medicine in the horizon of culture: ambivalence of medicalization.* *Voprosy kulturologii.* 2011; 1: 75—80. [(in Russian)]
15. Metzl J., Herzig R. *Medicalisation in the 21st century: introduction.* *Lancet.* 2007; 9562 (369): 697—8.
16. *Disease and health: new approaches to the history of medicine.* Red. Yu. Shlyumbom, M. Khagner, I. Sirotkina. SPb.: ALETEYA, 2008. 304 s. [(in Russian)]
17. Lekhtsier V. L. *The effects of medicalization and the apology of the pathos.* *Vestnik Samarskoy gumanitarnoy akademii. Ser. Filosofiya. Filologiya.* 2006; 1 (4): 113—25. [(in Russian)]
18. Tsitlau Y. *It could have been worse. The stories of famous patients and their grief doctors.* SPb.: Piter; 2010. 100 s. [(in Russian)]
19. Bek U. *Risk society. On the way to another modern.* Moscow: Progress-Traditsiya; 2000. 383 s. [(in Russian)]
20. Lock M., Nguyen V. K. *Anthropology of Biomedicine.* Oxford: Blackwell; 2010. P. 303—47.
21. Keating P., Cambrosio A. *Biomedical platforms: realigning the normal and the pathological in late-twentieth-century medicine.* Cambridge, MA, and London: MIT Press; 2003. 544 p.
22. Karkishchenko N. N. *The formation and development of biomedicine.* *Biomeditsina.* 2006; 2; 5—17. [(in Russian)]
23. Pronina E. A., Popykhova E. B., Stepanova T. V., Ivanov A. N. *Modern areas and prospects for the development of regenerative medicine.* *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019; 3: 197—216. [(in Russian)]
24. Weingart P., Salzmann C., Wormann S. *The social embedding of biomedicine: an analysis of German media debates 1995—2004.* *Public Understanding of science.* 2008; 17: 381—96.
25. Voynilov Yu., Polyakova V. *My body is my fortress: public opinion about biomedical technologies.* *Sotsiologiya vlasti.* 2016; 28 (1): 185—207. [(in Russian)]
26. Clarke A. E., Shim J. K., Mamo L. et al. *Biomedicalization: Technoscientific Transformations of Health, Illness, and U.S. Biomedicine.* *American Sociological Review.* 2003; 68 (2): 161—94.
27. Clarke A., Shim J. *Medicalization and Biomedicalization Revisited: Technoscience and Transformations of Health, Illness, and Biomedicine.* New York: Springer; 2011. P. 173—200.
28. Turner B. *Modern approaches for the development of the body theory.* *THESIS.* 1994; 6: 137—67. [(in Russian)]
29. Mol A. *The body multiple: ontology in medical practice.* Durham and London: Duke University Press; 2002. 224 p.
30. Turner B. C. *Body. Theory, Culture & Society,* 2006; 23 (2—3): 223—9.
31. Clarke A. E., Mamo L., Fosket J. R., Fishman J. R. *Biomedicalization: Technoscience, Health, and Illness in the U.S.* Durham, NC: Duke University Press; 2010. 498 p.
32. *Governmentality: current issues and future challenges.* Eds. U. Brockling, S. Krasmann, T. Lemke. New York: Routledge; 2011. 331 p.
33. Gvozdev M. G. *Helsism in the context of social criticism of medicine.* *Obshchestvo: filosofiya, istoriya, kultura.* 2016; 9: 79—81. [(in Russian)]
34. Tishchenko P. D., Shevchenko S. Yu. *Angelina Jolie's incident and ethical problems of modern oncology.* *Klinicheskaya i ehksperimentalnaya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B. V. Petrovskogo.* 2015; 4: 5—11. [(in Russian)]
35. Rybin V. A. *Euthanasia. The medicine. Culture: philosophical foundations of the sociocultural crisis in the medical and anthropological aspect.* Moskva: Librokom; 2009. 323 s. [(in Russian)]
36. Figeras Zh., Makki M., Mossialos E., Soltman R. B. *Reform of hospitals in New Europe.* Moscow: Ves Mir; 2002. 320 s. [(in Russian)]
37. Bogomyakova E. S. *Turn to biology: Prospects for the development of sociological knowledge.* *Vestnik SPbGU. Sotsiologiya.* 2018; 11 (1): 35—47. [(in Russian)]
38. Wardrope A. *Medicalization and Epistemic Injustice // Medicine, Health Care and Philosophy.* 2015. Vol. 18. P. 341—52 [Elektronny resurs]. URL: <https://doi.org/10.1007/s11019-014-9608-3>.
39. Bogomyakova E. S. *«Genity of society»: technology and interests.* *Chelovek.* 2016; 6: 45—59. [(in Russian)]
40. Varkhotov T. A., Gavrilenko S. M., Stambolskiy D. V. *i dr. The tasks of socio-humanitarian support of the creation of the National Bank-Dositalia Biomaterials Bank.* *Voprosy filosofii.* 2016; 3: 124—38. [(in Russian)]
41. Lippman A. *Led (astray) by Genetic Maps: The Cartography of the Human Genome and Health Care.* *Social Science and Medicine.* 1992; 35 (12): 1469—76.
42. Dedov I. I., Tyulpakov A. N., Chekhonin V. P. *i dr. Personalized medicine: current state and prospects.* *Vestnik RAMN.* 2012; 67 (12): 4—12. [(in Russian)]
43. Fujimura J. H. *The Practices and Politics of Producing Meaning in the Human Genome Project.* *Sociology of Science Yearbook.* 1999; 21 (1): 49—87.
44. Shilling C. *The Body and Social Theory.* London, Newbury Park, New Delhi: SAGE Publications; 1993. 232 p.
45. Dolgov A. Yu. *Genetics and social sciences: general research problems and the possibilities of «rapprochement».* *Meditsinskaya genetika.* 2020; 19 (10): 75—6. [(in Russian)]
46. Kozhevnikova M. *People from the test tube. Review of ethical problems associated with ART.* *Rabochie tetrady po bioetike. Vyp. 20: Gumanitarny analiz biotekhnologicheskikh proektov «uluchsheniya» cheloveka: Sb. nauch. statey.* Moscow: Izd-vo MGU; 2015. C. 66—80. [(in Russian)]
47. Popova O. V., Popov V. V. *Biosociality, geneticization, bioidentic: socio-philosophical view.* *Gorizonty gumanitarnogo znaniya.* 2020; 4: 35—51. [(in Russian)]
48. Siluyanova I. V. *Bioethics in Russia: values and laws.* Moscow: Грантъ; 2011. 192 s. [(in Russian)]
49. Siluyanova I. V. *Calls and Testaments: difficult answers to difficult questions of modern medicine.* Moscow: Khran svyatoy muchenitsy Tatiyan pri MGU; 2015. 224 s. [(in Russian)]
50. Evans J. H. *The History and Future of Bioethics: A Sociological View.* N.Y.: Oxford University Press; 2012. 199 p.
51. Bykhovskaya I. M. *«Bodily person» in the sociocultural space and time (essays on social and cultural anthropology).* Moscow: FON; 1997. 209 s. [(in Russian)]
52. Gaydenko P. P. *The history of New European philosophy in its connection with science.* Moscow: Librokom; 2009. 376 s. [(in Russian)]
53. Dekart R. *Works in 2 t.* Moscow: Mysl; 1989. T. 1. 654 s. [(in Russian)]

54. Vitulkas Dzh. *A new model of health and illness*. Moscow: Klassicheskaya meditsina; 2008. 240 s. [(in Russian)]

55. Yudin B. G. *Human health as a problem of humanitarian knowledge*. Философия здоровья. Moscow, 2001. S. 62—87. [(in Russian)]

56. Yudin B. G. *Technonauka and «improvement» of man*. Ehpistemologiya i filosofiya nauki. 2016; 2: 18—27. [(in Russian)]

57. Zhelnin A. I. *Biopower as a general social phenomenon and its modern crisis transformations*. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Filosofiya. Sotsiologiya. Politologiya. 2018; 41: 49—56. [(in Russian)]

58. Agenosov M. *How medical myths become reality*. Otechestvennye zapiski. 2006; 3 (1): 52—61. [(in Russian)]

59. Panova E. L. *Health medication: an illusion that can destroy a person*. Filosofiya i kultura. 2012; 8: 86—95. [(in Russian)]

60. Dubrovskiy D. I. *The biological roots of the anthropological crisis. What's next?* Chelovek. 2012; 6: 51—4. [(in Russian)]

61. Pavlenko A. N. *Theory and theater*. SPb.: Izd-vo S.-Peterb. un-ta; 2006. 234 s. [(in Russian)]

62. Fukuyama F. *Our post-human future: the consequences of the biotechnological revolution*. Moscow: AST; 2004. 349 s. [(in Russian)]

63. Serova I. A. *Cultural medicalization — a development vector?* ANTRO: Annaly nauchnoy teorii razvitiya obshchestva. Vypusk 3. Пермь, 2007. S. 60—7. [(in Russian)]

64. Mikhel D. V. *Biocapitalism: new technologies, new economics, new forms of labor and control in the global world*. Sotsialnye i gumanitarnye nauki. Referativny zhurnal. 2019; 4: 25—49. [(in Russian)]

65. Fromm Eh. *Man for himself*. Moscow: AST: Astrel; 2012. 314 s. [(in Russian)]

Поступила 16.03.2022.

Принята к печати 25.03.2022.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Турок И. В. Анализ факторов, влияющих на имплантацию эмбриона у пациенток, находящихся в циклах ЭКО

Лекции и обзоры

- ✓ Стрोगий В. В. Увеиты при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в практике педиатра

Обмен опытом

- ✓ Светлицкая О. И. и соавт. Морфологические особенности поражения легких и других внутренних органов при COVID-19

Дискуссии

- ✓ Права пациента при критических состояниях. Отказ от реанимации

Н. В. ТОМЧИК

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Обсуждаются преимущества и недостатки суточного и домашнего мониторинга артериального давления (АД) для диагностики артериальной гипертензии (АГ) у детей. Дано понятие «маскированной» артериальной гипертензии. Продемонстрированы проблема диагностики артериальной гипертензии у юных спортсменов, необходимость комплексного использования суточного мониторинга АД, эхокардиографии и нагрузочного тестирования у данной категории детей. Представлена тактика наблюдения, лечения детей с АГ, занимающихся в спортивных секциях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, дети, спортсмены, диагностика.

The advantages and disadvantages of daily and home monitoring of blood pressure for the diagnosis of hypertension in children are discussed. The concept of “masked” arterial hypertension is given. The problem of diagnosis of arterial hypertension in young athletes, the need for the complex use of 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography and stress testing in this category of children are demonstrated. The article presents the tactics of observation and treatment of children with arterial hypertension involved in sports clubs.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, children, athletes, diagnosis.

HEALTHCARE. 2022; 7: 41—46.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF DAILY AND HOME BLOOD PRESSURE MONITORING. ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG ATHLETES

N. V. Tomchik

Артериальная гипертензия (АГ) у детей — это серьезная социальная и медицинская проблема как в Беларуси, так и во всем мире, что обусловлено высокой распространенностью болезни [1—7]. Эта патология является одним из важных и независимых факторов риска развития других кардиоваскулярных заболеваний [2, 7]. В связи с быстрой урбанизацией и увеличением продолжительности жизни населения в мире в будущем прогнозируется увеличение количества лиц с АГ [8]. Осознавая эти негативные тенденции, медикам необходимо принять ранние меры по профилактике и популяризации лечения АГ, что в дальнейшем позволит снизить смертность от сердечных приступов и инсультов [14]. Учитывая появившиеся данные Polish Association of Neonatologists [9] о высокой частоте АГ среди недоношенных детей, рекомендации European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) [10, 11], скрининг АГ в педиатрической практике путем измерения артериального давления (АД) рекомендован всем детям с 3-летнего возраста не реже 1 раза в год при каждом рутинном осмотре врача.

Исторически попытки измерять АД были сделаны около 150 лет назад. Впервые в 1876 г. Е. Marey предложил способ неинвазивного

определения АД, а спустя 20 лет L.Hill опубликовал сведения об изменениях АД во время сна и работы. С 1896 г. началась эра изучения суточного профиля АД. В своем дебюте динамический мониторинг АД был инвазивной методикой, часто использовался в научной деятельности, однако широкого практического применения не нашел ввиду трудоемкости. В начале 1960-х гг. был создан полуавтоматический монитор АД «Remler M2000». Таким образом, «научный стаж» суточного мониторинга АД насчитывает более 60 лет, в течение которых менялись приоритеты, показания и критерии трактовки.

Международные медицинские общества постоянно актуализируют научную информацию с целью обновления знаний по АГ. Опубликованные последние международные рекомендации (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH), 2009, 2016; American Akademy of Pediatrics (AAP), 2017), Ассоциация детских кардиологов России, 2020) позволяют оптимизировать профилактику, диагностику и лечение и обеспечивают контроль за АГ [7, 10, 11]. Однако, каковы же оптимальные способы диагностики АГ у детей, до сих пор не ясно.

Многие годы оценка АД по методу Короткова остается золотым стандартом, однако,

по мнению международных экспертов ESC/ESH, уровень офисного АД не дает представления о суточных колебаниях АД. На основании выявленных высоких цифр АД при офисном измерении у ребенка не всегда нужно констатировать у него АГ [10, 11]. Внеофисные измерения АД в условиях, максимально приближенных к повседневной жизни ребенка, позволяют оценить большее количество результатов, чем обычное офисное обследование. К ним относят домашнее (ДМАД) и суточное (СМАД) мониторирование АД [10, 11].

Метод СМАД более информативен, чем результаты разовых измерений. ДМАД — это важное дополнение к клиническому измерению АД и данным СМАД после диагностики АГ. По сравнению с уровнем офисных измерений АД значения ДМАД, как правило, ниже. Очевидно, что знание преимуществ и недостатков каждого из вышеперечисленных методов оценки АД позволит своевременно диагностировать такие состояния, как гипертензия «белого халата», «маскированная» гипертензия и АГ у детей.

Значение гипертензии «белого халата» до сих пор не ясно. Взрослые пациенты с данным состоянием имеют незначительный риск неблагоприятного исхода по сравнению с нормотензивными пациентами. Этот вариант не ассоциируется с повреждением органов-мишеней. В то же время согласно исследованию PAMELA (2007) лица с гипертензией «белого халата» имеют в 2,5 раза выше риск развития устойчивой АГ на протяжении 10 лет, чем нормотензивные пациенты [12]. По мнению M. B. Lande, у детей с гипертензией «белого халата» может отмечаться повышение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). D. Pall доказал у этой группы лиц увеличение толщины комплекса «интима —

медиа» сонной артерии [10]. В связи с вышесказанным, детям с гипертензией «белого халата» рекомендуется проводить СМАД 1 раз в 2 года.

Понятие «маскированной» АГ включает в себе ситуации, когда при разовых офисных измерениях регистрируются нормальные значения САД/ДАД, а по данным СМАД — повышенные значения. «Маскированная» АГ встречается на 5,8 % чаще у детей с ожирением и вторичной АГ и ассоциируется с риском поражения органов-мишеней [10, 11]. По данным 3-летнего наблюдения E. Lurbe, вероятность развития стабильной АГ у детей с «маскированной» АГ выше по сравнению с нормотензивными пациентами [9].

Европейские рекомендации придают этим методам большое значение, результаты которых могут быть прогностическими в отношении риска поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений, смертности и заболеваемости [11]. ДМАД представляет собой среднее значение из всех измерений АД, выполненных с помощью полуавтоматического валидированного устройства в течение как минимум 3 сут (лучше в течение 6—7 последовательных суток) перед каждым визитом к врачу. Измерения следует проводить утром и вечером, в тихом помещении, после 5 мин отдыха, в положении сидя. Следует подчеркнуть, что метод ДМАД должен использоваться как полезное дополнение к СМАД после диагностики АГ у ребенка [10].

A. Tykarski и соавт. опубликовали нормативные значения ДМАД в зависимости от роста и пола ребенка (табл. 1) [9].

Электронные технологии, прочно вошедшие в нашу повседневную жизнь, дают большие перспективы для метода ДМАД. Современные смарт-часы, приложения для смартфонов

Таблица 1

Нормальные значения ДМАД в зависимости от роста и пола ребенка

Рост, см	Артериальное давление, мм рт. ст.	
	девочки	мальчики
120—129	119/74	119/76
130—139	120/76	121/77
140—149	122/77	125/77
150—159	123/77	126/78
160—169	124/78	128/78
170—179	125/79	132/78
180—189	128/80	134/79

и айфонов позволяют контролировать некоторые показатели здоровья человека. Гаджеты имеют возможности напоминать о необходимости измерить АД, вести электронный дневник измерений и в дальнейшем передавать информацию врачу, проводить телемониторинг, что представляется важным аспектом. Следует подчеркнуть, что большинство таких приложений дают информацию об АД на основе математического расчета пульса, ЭКГ, возраста, массо-ростовых и гендерных показателей. Безусловно, точность таких показаний уступает медицинским приборам, не следует основываться на этих показателях в рутинной врачебной практике. В свою очередь, возросшее доверие современных детей к гаджетам подталкивает к широкому использованию их в качестве ежедневного самоконтроля за уровнем АД. В связи с этим необходимо пояснять и родителям, и детям, что современные средства связи удобны для записи и оценки результатов измерений АД, но не могут в полной мере использоваться как альтернативные средства его измерения.

Каждая из диагностических методик внеофисного измерения АД имеет свои преимущества и недостатки (табл. 2).

Показаниями к проведению СМАД и ДМАД согласно рекомендациям ESC/ESH и ACC/AHA являются [9—11]:

- высокая вероятность гипертензии «белого халата»;
- высокая вероятность «маскированной» АГ;
- ортостатическая гипотония;
- постпрандиальная гипотония;
- резистентная АГ;
- оценка медикаментозного контроля АД;
- чрезмерная реакция АД на нагрузку;
- значительная вариабельность офисного АД в ходе одного или нескольких посещений врача;
- выявление симптомной гипотонии во время терапии.

Кроме этого, СМАД целесообразно использовать при вторичной АГ, заболеваниях почек, сахарном диабете, ожирении, ночном апноэ, нейрофиброматозе I типа, синдроме Тернера, синдроме Вильямса.

За последние годы научное медицинское сообщество не внесло новых коррективов в критерии АГ у детей по уровням АД как офисных, так внеофисных измерений. Критерии АГ по офисным и внеофисным уровням АД по данным клинических рекомендаций ESC/ESH(2013, 2016) приведены в табл. 3.

Таблица 2

Преимущества и недостатки СМАД и ДМАД для диагностики АГ у детей

СМАД	ДМАД
Преимущества	
1. Диагностика «маскированной» АГ и гипертензии «белого халата». 2. Высокое прогностическое значение. 3. Контроль ночного АД. 4. Контроль АД в реальной жизни, при физических нагрузках. 5. Выделение фенотипов АГ по «диппингу». 6. Информация о вариабельности АД	1. Диагностика «маскированной» АГ и гипертензии «белого халата». 2. Невысокая стоимость. 3. Доступность, удобство, распространенность. 4. Непосредственное участие пациента в измерении АД. 5. Возможность частого измерения АД
Недостатки	
1. Высокая стоимость. 2. Недоступность в ряде ситуаций/медучреждений 3. Дискомфорт для пациента и окружающих	1. Возможны ошибки при измерении АД. 2. Отсутствие контроля АД во время сна. 3. Данные АД только в покое

Таблица 3

Определение АГ по офисным и внеофисным значениям АД по ESC/ESH (2013, 2016)

Показатель	Офисное АД	Средние значения САД/ДАД по данным СМАД	Индекс времени САД/ДАД
Нормальное АД	<90-го центиля	<95-го центиля	<25 %
Гипертензия «белого халата»	≥95-го центиля	<95-го центиля	<25 %
«Маскированная» АГ	≥95-го центиля	≥95-го центиля	25 %
Высокое нормальное АД	≥90-го центиля и/или 120/80 мм рт. ст.	<95-го центиля	25—50 %
АГ	≥95-го центиля	≥95-го центиля	25—50 %

Артериальная гипертензия у юных спортсменов

В детской кардиологии АГ у юных спортсменов является актуальной и малоизученной проблемой. По данным литературы эта патология встречается с частотой 27—35 % среди лиц, занимающихся спортом с высоким статическим компонентом (тяжелая атлетика, борьба, фигурное катание) [15]. Кроме того, наиболее высокий риск АГ имеют представители китайских единоборств (44—83 %) и футболисты (19,2 %) [15—19]. Следует подчеркнуть, что после окончания спортивной карьеры эта категория лиц имеет еще и высокий кардиоваскулярный риск. Так, в работах Y. Pokharel и соавт. установлена высокая частота метаболического синдрома (21 %), АГ и признаков доклинического атеросклероза в виде наличия бляшек в сонных артериях и отложения коронарного кальция (56—62 %) у бывших игроков национальной футбольной лиги [18]. Практически у каждого спортсмена, занимающегося единоборствами и не лимитирующего массу тела, диагностируется метаболический синдром. По мнению Л. А. Балыковой, такая взаимосвязь прослеживается у атлетов уже с юного возраста [15]. Согласно исследованиям D. Corrado, АГ является одной из частых причин отстранения от тренировок у профессиональных спортсменов. Кроме того, до конца не изучена взаимосвязь повышенного уровня АД с ИММЛЖ у спортсменов, занимающихся футболом, велоспортом и каякингом, на которую обратили внимание I. Guberra и соавт. в 2000 г. [13, 15, 20—22].

В этиологии развития АГ у детей, занимающихся спортом, играют роль не только традиционные факторы риска (отягощенная наследственность, мужской пол, курение, ожирение и избыток массы тела, нарушение липидного и углеводного обмена), но и соревновательный стресс с высоким уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, натуживание и напряжение мышц брюшного пресса, особенно во время тренировок с поднятием тяжестей и последующим нарушением венозного возврата, задержка дыхания, механические травмы головного, спинного мозга и внутренних органов, получаемые юными спортсменами, и значительные нарушения водно-электролитного равновесия.

Клинические проявления АГ у юных спортсменов немногочисленны. Как правило, это жалобы на головную боль и/или головокруже-

ния, возникающие на фоне или сразу после физических нагрузок. Более того, по данным Л. А. Балыковой, у юных атлетов зачастую наблюдается асимптомное течение АГ [15, 17, 18, 20]. В связи с этим автор рекомендует обязательное выполнение велоэргометрии для диагностики гипертонической реакции на дозированную физическую нагрузку. Однако в педиатрической практике отсутствуют четкие критерии избыточной реакции АД на дозированную нагрузку у юных спортсменов различного возраста. Эта проблема дискутируется как в англоязычной, так и в русскоязычной литературе. Ввиду неоднозначности мнений избыточная реакция АД при проведении нагрузочного теста может трактоваться специалистом двояко: в одном случае — как дезадаптация сердечно-сосудистой системы ребенка, что и подтверждает в своих исследованиях В. Н. Комолятова, в другом — как предиктор АГ [23].

Известно, что из-за особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы параметры АД при нагрузке у спортсменов и у лиц, занимающихся спортом, отличаются. Есть мнения российских исследователей о том, что выраженное повышение САД при нагрузке может быть у спортсменов, тренирующихся на выносливость (тяжелая и легкая атлетика, шорт-трек, марафонский бег и др.), что обусловлено высокой растяжимостью у них артериальных сосудов и снижением тонуса сосудистой стенки.

Референтные значения для пробы с дозированной нагрузкой у юных элитных спортсменов, разработанные Л. М. Макаровым и Н. Н. Фединой, применимы только для детей в возрасте 14—17 лет [23]. Авторы констатируют, что параметры САД на максимальной нагрузке у элитных спортсменов, тренирующихся на выносливость, могут достигать 230 мм рт. ст. при отсутствии жалоб и адекватном приросте ЧСС (≥ 170 уд/мин). По их мнению, прирост САД на первой ступени нагрузки у юных элитных атлетов при пробе с дозированной физической нагрузкой не должен превышать 65 мм рт. ст.

Диагностика АГ у юных спортсменов подчиняется общим для детской популяции законам на основании уровня САД и/или ДАД, превышающего значения 95-го центиля, определенные при трехкратном измерении. При стратификации риска необходимо учитывать данные эхокардиографии, оценивать толщину комплекса «интима — медиа» сонных артерий, лабораторных данных

(микроальбуминурия, повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации). При эхокардиографии особое внимание нужно уделять показателю ИММЛЖ. В случае ИММЛЖ \geq 51г/м^{2,7} у юного спортсмена в возрасте 16 лет и старше диагностируют гипертрофию миокарда левого желудочка [15].

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.02.2020 № 7 установлен перечень медицинских противопоказаний к занятию спортом. Согласно этому документу юные спортсмены с АГ I степени и низким риском могут быть допущены к занятиям только в случае их принадлежности национальным и сборным командам Республики Беларусь по любым видам спорта с учетом диагностики и результатов медицинского наблюдения. Уровень офисного и внеофисного АД у таких спортсменов необходимо контролировать каждые 3 мес, рекомендовать соблюдение здорового образа жизни.

В случае диагностики у молодого не элитного спортсмена первичной, вторичной или быстро прогрессирующей АГ занятия в спортивной секции противопоказаны. Занятия спортом могут быть возобновлены при стойкой нормализации АД (нормальные данные СМАД и пробы с дозированной физической нагрузкой), а также при отсутствии признаков поражения органов-мишеней.

Выводы

1. Важным достоинством методов ДМАД и СМАД является прежде всего исключение у детей гипертензии «белого халата» и «маскированной» гипертензии. ДМАД положительным образом мотивирует ребенка с АГ и его родителей к самоконтролю АД, стимулирует систематическое выполнение врачебных назначений. Использование возможностей современных гаджетов особенно актуально для ДМАД. Преимуществом метода СМАД перед офисным измерением является своевременная диагностика поражения органов у детей, страдающих АГ, и распознавание кардиоваскулярных исходов.

2. Проблема АГ у юных спортсменов практически не изучена. Отсутствие четких критериев избыточной реакции АД на дозированную нагрузку у юных спортсменов различного возраста в педиатрической практике затрудняет своевременную диагностику патологии, инициирует дальнейшее совершенствование существующей тактики наблюдения за этой категорией детей.

3. Обобщенная информация будет полезна как участковой педиатрической службе, так и детским кардиологам, врачам спортивной медицины.

Контактная информация:

Томчик Наталья Валентиновна — к. м. н., зав. кафедрой поликлинической педиатрии. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 210009, г. Гродно. Сл.тел. +375 15255-91-37

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flechtner-Mors M., Neuhauser H., Reinehr T. et al. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 1587—94.
2. Rosner B., Cook N. R., Daniels S., Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988—2008. *Hypertension.* 2013; 62(2): 247—54.
3. Flynn J. T., Kaelber D. S., Beker-Smith C. M. et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. *Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics.* 2017; 140: 1886—1904.
4. Zang, Y. X., Zhao J. S., Chu Z. H. Percentiles of waist-to-sitting-height ratio and its relationship with obesity and elevated blood pressure among children and adolescents in Shandong. *Blood Press Monit.* 2016; 21(1): 7—33.
5. White W. B., Turner J. R., Sica D. A. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., 2013. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8(10): 743—57.
6. Baracco R., Kapur G., Mattoo T. et al. Prediction of primary vs secondary hypertension in children. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2012; 14(5): 316—21.
7. Александров А. А., Кисляк О. А., Леонтьева И. В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Системные гипертензии.* 2020; 17(2): 7—35.
8. Cynthia S. B., Joyce P. S., Joshua A. S. Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertension.* 2019; 1: 148—52.
9. Tykarski A., Filipiak K. J., Januszewicz A. et al. Hypertension management rules — 2019. *Arterial Hypertension.* 2019; 5(1): 62—85.
10. Williams B., Mancia G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021—104.
11. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6): 1269—1324.
12. Факих Ибрахим Мунир, Бекезин В. В. Артериальная гипертензия «белого халата» у детей и взрослых, ее распространенность и клиничко-прогностическое значение. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2012; 2: 89—91.
13. Utomi V., Oxborough D., Whyte G. P. et al. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality

and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. *Heart*. 2013; 99(23): 1727—33.

14. Whelton P.K., Appel L.J., Sacco R.L. et al. Sodium, bloodpressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation*. 2012; 126: 2880—9.

15. Балькова Л. А., Ивьянский С. А., Щекина Н. В. и др. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 6; 48—54.

16. Diehl K., Thiel A., Zipfel S. et al. Elite adolescent athletes' use of dietary supplements: characteristics, opinions, and sources of supply and information. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2012; 22(3): 165—74.

17. Petrycz A., Naughton D. P., Pearce G. et al. Nutritional supplement use by elite young UK athletes: fallacies of advice regarding efficacy. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2008; 5: 22.

18. Pokharel Y., Macedo F.Y., Nambi V. et al. Neck circumference is not associated with subclinical atherosclerosis in retired National Football League players. *Clin. Cardiol.* 2014; 37(7): 402—7.

19. Gheshlaghi F., Piri-Ardakani M. R., Masoumi G. R. et al. Cardiovascular manifestations of anabolic steroids in association with demographic variables in body building athletes. *J. Res. Med. Sci.* 2015; 20(2): 165—8.

20. Laine M. K., Kujala U. M., Eriksson J. G. Former male elite athletes and risk of hypertension in later life. *J. Hypertens.* 2015; 33(8): 1549—54.

21. Pavlik G., Major Z., Csajagi E. et al. The athlete's heart. Part II: influencing factors on the athlete's heart: types of sports and age (review). *Acta Physiol Hung.* 2013; 100(1): 1—27.

22. Angell P., Chester N., Green D. et al. Anabolic steroids and cardiovascular risk. *Sports Med.* 2012; 42(2): 119—34.

23. Макаров Л. М., Федина Н. Н., Комолятова В. Н. и др. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных атлетов при пробе с дозированной физической нагрузкой. *Педиатрия*. 2015; 94(2):102—5.

7. Aleksandrov A. A., Kisjak O. A., Leont'eva I. V. *Clinical guidelines. Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Sistemnye gipertenzii*. 2020; 17(2): 7—35. [(in Russian)]

8. Cynthia S. B., Joyce P. S., Joshua A. S. Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertension*. 2019; 1: 148—52.

9. Tykarski A., Filipiak K. J., Januszewicz A. et al. Hypertension management rules — 2019. *Arterial Hypertension*. 2019; 5(1): 62—85.

10. Williams B., Mancia G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021—104.

11. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269—1324.

12. Fakh Ibrahim Munir, Bekezin V. V. Arterial hypertension «white coat» in children and adults, its incidence and clinical prognostic value. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2012; 2: 89—91. [(in Russian)]

13. Utomi V., Oxborough D., Whyte G. P. et al. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. *Heart*. 2013; 99(23): 1727—33.

14. Whelton P. K., Appel L. J., Sacco R. L. et al. Sodium, bloodpressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation*. 2012; 126: 2880—9.

15. Balykova L. A., Ivjanskij S. A., Shhekina N. V. i dr. Hypertension in child athletes. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 6; 48—54. [(in Russian)]

16. Diehl K., Thiel A., Zipfel S. et al. Elite adolescent athletes' use of dietary supplements: characteristics, opinions, and sources of supply and information. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2012; 22(3): 165—74.

17. Petrycz A., Naughton D. P., Pearce G. et al. Nutritional supplement use by elite young UK athletes: fallacies of advice regarding efficacy. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2008; 5: 22.

18. Pokharel Y., Macedo F.Y., Nambi V. et al. Neck circumference is not associated with subclinical atherosclerosis in retired National Football League players. *Clin. Cardiol.* 2014; 37(7): 402—7.

19. Gheshlaghi F., Piri-Ardakani M. R., Masoumi G. R. et al. Cardiovascular manifestations of anabolic steroids in association with demographic variables in body building athletes. *J. Res. Med. Sci.* 2015; 20(2): 165—8.

20. Laine M.K., Kujala U.M., Eriksson J.G. Former male elite athletes and risk of hypertension in later life. *J. Hypertens.* 2015; 33(8): 1549—54.

21. Pavlik G., Major Z., Csajagi E. et al. The athlete's heart. Part II: influencing factors on the athlete's heart: types of sports and age (review). *Acta Physiol Hung.* 2013; 100(1): 1—27.

22. Angell P., Chester N., Green D. et al. Anabolic steroids and cardiovascular risk. *Sports Med.* 2012; 42(2): 119—34.

23. Макаров Л. М., Федина Н. Н., Комолятова В. Н. i dr. Regulatory parameters of blood pressure in young elite athletes during the test at exercise stress. *Pediatrija*. 2015; 94(2): 102—5. [(in Russian)]

REFERENCES

1. Flechtner-Mors M., Neuhauser H., Reinehr T. et al. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 1587—94.

2. Rosner B., Cook N. R., Daniels S., Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988—2008. *Hypertension*. 2013; 62(2): 247—54.

3. Flynn J.T., Kaelber D. S., Beker-Smith C. M. et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: 1886—1904.

4. Zang Y. X., Zhao J. S., Chu Z. H. Percentiles of waist-to-sitting-height ratio and its relationship with obesity and elevated blood pressure among children and adolescents in Shandong. *Blood Press Monit.* 2016; 21(1): 7—33.

5. White W. B., Turner J. R., Sica D. A. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., 2013. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8(10): 743—57.

6. Baracco R., Kapur G., Mattoo T. et al. Prediction of primary vs secondary hypertension in children. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2012; 14(5): 316—21.

Поступила 18.01.2022.

Принята к печати 27.05.2022.



¹А. В. ЕРЕМА, ²А. Ф. МАРЦИНКЕВИЧ, ¹И. А. БАЙКОВА, ¹Л. И. ДАНИЛОВА

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РЕЦИПРОКНОМ ГРУППОВОМ ОБУЧЕНИИ В ШКОЛЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,
²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Продемонстрировать эффективность метода реципрокного группового обучения в школе сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Материал и методы. Для оценки изменения метаболических и психологических показателей при использовании метода реципрокного группового обучения в школе СД 2-го типа пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 56 пациентов с СД 2-го типа для прохождения обучения в структурированной программе изменения поведения, связанного с диабетом, которые далее были разделены на 7 подгрупп. Перед началом обучения выполнялся отбор участников на основании следующих факторов: наличие мотивации к модификации образа жизни с СД 2-го типа и отсутствие когнитивных нарушений (26 баллов и более по шкале MoCA). Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 48 пациентов с СД 2-го типа, которые далее не изъявили желания проходить обучение.

Результаты. По окончании полугодового исследования в 1-й группе (основной) выявлены положительные изменения антропометрических показателей (вес, окружность талии, индекс массы тела), снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с началом исследования. В данной группе отмечено уменьшение среднего значения холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина по сравнению с началом исследования и по сравнению со 2-й группой. Среднее значение холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов 1-й группы увеличилось, а у пациентов 2-й группы уменьшилось. Также было зафиксировано уменьшение тревожных и депрессивных реакций, качество жизни повысилось.

Заключение. Метод реципрокного группового обучения в школе СД 2-го типа продемонстрировал высокую эффективность при модификации образа жизни пациентов с данным заболеванием, что отразилось на антропометрических, метаболических и психосоциальных показателях.

Ключевые слова: сахарный диабет, школа сахарного диабета, тревога, депрессия, качество жизни, обучение.

Objective. To demonstrate the effectiveness of the reciprocal group teaching method in the School of Type 2 Diabetes Mellitus.

Materials and methods. To assess changes in metabolic and psychological parameters using the reciprocal group learning method at the School of Type 2 Diabetes Mellitus patients were randomized into two groups. Group 1 consisted of 56 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) for training in a structured program of behavioral change associated with diabetes, which were further divided into 7 subgroups of 8-10 people each. Before the start of training participants were selected based on the following factors: the presence of motivation to modify the lifestyle with type 2 diabetes mellitus and the absence of cognitive impairments (26 or more points on the MoCA scale [1]). The second group (comparison group) included 48 patients with type 2 diabetes mellitus, who further did not express a desire to undergo training

Results. At the end of the six-month study in group 1 (main) positive changes in anthropometric parameters (weight, waist circumference, body mass ratio),

a decrease in glycated hemoglobin compared to the beginning of the study were revealed. In group 1 there was a decrease in the average value of LDL cholesterol and total cholesterol compared with the beginning of the study and in comparison with the 2nd group. The average value of HDL cholesterol in patients of the 1st group increased, and in patients of the second group it decreased. Decrease in anxiety and depressive reactions also was fixed, and the quality of life improved.

Conclusion. The method of reciprocal group training at the School of Type 2 Diabetes Mellitus has demonstrated high efficiency in modifying the lifestyle of patients with type 2 diabetes mellitus, which is reflected in anthropometric, metabolic and psychosocial parameters.

Key words: diabetes mellitus; diabetes school, anxiety, depression, the quality of life, education.

HEALTHCARE. 2022; 7: 47—56.

DYNAMICS OF METABOLIC AND PSYCHOSOCIAL PARAMETERS IN RECIPROCAL GROUP LEARNING AT THE SCHOOL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A. V. Yaroma, A. F. Martsinkevich, I. A. Baikova, L. I. Danilova

В последнее десятилетие широко обсуждается проблема самоконтроля сахарного диабета (СД) и приверженности пациентов классическим методам обучения в школе СД. Как оказалось, традиционные подходы не позволяют должным образом подготовить пациентов к применению практических навыков самоуправления диабетом [2, 3].

Нами была проведена оценка методов, с помощью которых возможно повысить эффективность обучения пациентов с СД 2-го типа необходимым знаниям и умениям, а также усовершенствован метод реципрокного обучения в школе СД.

Материалы и методы

Для оценки изменения метаболических и психологических показателей при использовании метода реципрокного группового обучения в школе СД 2-го типа пациенты были рандомизированы в 2 группы. В 1-ю группу вошли 56 пациентов с СД 2-го типа для прохождения обучения в структурированной программе изменения поведения, связанного с диабетом, которые далее были разделены на 7 подгрупп по 8—10 человек в каждой. Перед началом обучения были отобраны участники, у которых определяющими факторами являлись мотивация к модификации образа жизни с СД 2-го типа и отсутствие когнитивных нарушений (26 баллов и более по шкале MoCA [1]). Во 2-ю группу (сравнения/контрольную) вошли 48 пациентов с СД 2-го типа, которые далее не проходили обучение.

В ходе набора групп выработаны показания и противопоказания для участия в обучающей программе школы СД 2-го типа. С точки зрения приверженности лечению выделены два основных критерия:

1) отсутствие когнитивных нарушений или соматических ограничений, то есть способности обучаться (валидированная шкала MoCA и пр.);

2) наличие мотивации к изменениям поведения, связанного с СД 2-го типа; мотивацию определяли с помощью диагностического мотивационного интервью и частично с помощью опросника Ru-ADDQoL.

Критерии включения:

1) наличие диагноза E11 «Сахарный диабет 2-го типа»;

2) пациенты со значениями гликированного гемоглобина (HbA1c) выше целевого уровня

(>7 %), не имеющие сформировавшихся тяжелых осложнений СД 2-го типа — менее 15 баллов по шкале стратификации пациентов с СД 2-го типа;

3) отсутствие проведения самоконтроля при диабете;

4) несоблюдение режима лечения;

5) отсутствие комплаенса с медицинским персоналом.

Критерии исключения:

1) возраст пациентов менее 18 и старше 75 лет;

2) наличие интеллектуальной недостаточности или выраженных когнитивных нарушений (КН) (коды по МКБ: F00—F09, F70—79, F80—F89), затрудняющих процесс обучения;

3) анамнез психических и поведенческих расстройств, употребление психоактивных веществ (коды по МКБ: F10—F29, F60—F69);

4) наличие сопутствующих психических или поведенческих расстройств, для коррекции которых требуется амбулаторная или стационарная специализированная помощь (коды по МКБ: F30—F39);

5) другие формы СД, для которых необходимы программы обучения, учитывающие этиологические и патофизиологические особенности именно этого варианта диабета (коды по МКБ: E10, E11.7, E11.8, E12—E14, E70—E90, O24);

6) отсутствие мотивации к обучению;

7) анамнез сосудистых катастроф;

8) острые соматические заболевания и травмы, которые не позволяют обучаться.

Образовательный процесс состоит из четырех стратегий: предсказание, уточняющие вопросы, разъяснение, обобщение. Эти стратегии служат двойной цели: улучшают понимание и в то же время дают учащимся возможность проверить, происходит ли это. Обучающий выполняет эти четыре шага в определенном порядке:

1) стратегия предварительного ознакомления вовлекает учащихся в активное совмещение собственных базовых знаний с тем, что они почерпнули из текста; с помощью повествовательного текста учащиеся представляют, что может произойти дальше;

2) используя стратегию уточняющих вопросов друг от друга или от ведущего группы, учащиеся отслеживают и оценивают собственное понимание текста;

3) стратегия разъяснения фокусируется на выявлении и уточнении неясных, сложных или незнакомых аспектов нового материала; уточнение обеспечивает мотивацию для устранения путаницы путем перечитывания, применения контекста, в котором текст был написан, прочитан, услышан, и использования внешних ресурсов;

4) стратегия обобщения требует от учащегося выполнения работы по различению важной и менее важной информации в тексте, затем эта информация должна быть организована в единое целое.

Антропометрические измерения проводили в соответствии с требованиями ВОЗ и IDF (Международная федерация диабета). Рост измеряли с точностью до 0,1 см, массу тела — с точностью до 0,1 кг с помощью напольных биоимпедансных весов (анализатор состава тела) Tanita (TF-780, Япония) с анализатором процента жировой ткани. Измерение окружности талии (ОТ) проводили по методике ВОЗ с точностью до 0,1 см. Артериальное давление (АД) измеряли на обеих руках сидя спустя 5 мин отдыха, для анализа брали среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое (ДАД) давление. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Для исследования метаболических показателей забор крови выполняли утром после 12-часового голодания в вакуумные гелевые пробирки типа «вакутайнер» объемом 7—9 мл. Для получения сыворотки крови применяли холодую центрифугу «EVA-12R» (Германия). До выполнения лабораторных исследований образцы сыворотки крови и цельной крови хранили в криостате с постоянной температурой -70°C .

Согласно амбулаторным картам и проведенному анкетированию пациенты обеих групп получали пероральную глюкозоснижающую терапию, включавшую метформин в суточной дозе 2000 мг, производные сульфонилмочевины (гликлазид), ингибиторы DPP-4 (вилдаглиптин, линаглиптин), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин 10—25 мг/сут). Соотношение лиц, которым были назначены производные сульфонилмочевины, в обеих группах было примерно идентичным: 44 и 39 соответственно. Метформин получали все пациенты 1-й и 2-й групп. Эмпаглифлозин входил в схему глюкозоснижающей терапии у 4 пациентов 1-й группы и 5 — 2-й. Ингибито-

ры DPP-4 были включены в схему лечения у 15 пациентов 1-й группы и 14 — 2-й. В обеих группах пациентам давали рекомендации согласно принятым в стране протоколам. Назначения липидкорректирующей терапии (розувастатин, аторвастатин) имели место у 38 пациентов 1-й группы и 32 — 2-й. Пациентам обеих групп назначили терапию антигипертензивными лекарственными средствами, они получили информацию о целевых уровнях АД от лечащего эндокринолога.

Биохимические исследования сыворотки венозной крови проводили с использованием наборов на биохимическом автоматическом анализаторе «ACCENT 200» (Cormet, Польша). Определяли уровни гликемии, общего холестерина (Хс), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), триацилглицеролов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Величину HbA1c определяли с помощью прибора Bio-Rad D-10 (Bio-Rad Laboratories, США).

В исследовании использованы следующие экспериментально-психологические методы:

- шкала оценки для депрессивных реакций PHQ-9 «Patient Health Questionnaire» [4, 5];
- шкала оценки тревожных реакций GAD-7 (General Anxiety Disorder) [6, 7];
- опросник «Аудит диабет-зависимого качества жизни» RU-ADDQol (An Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life, Россия, 2003) [8, 9].

Предварительная обработка и статистический анализ данных выполнены при помощи пакета прикладных программ R версии 4.x [10].

Распределение количественных признаков оценивали согласно критерию Шапиро — Уилка. При условии наличия гауссовского распределения для сравнения использовали методы параметрической статистики, в обратном случае — непараметрические методы. Парное сравнение осуществляли на основании t-критерия Стьюдента или W-критерия Манна — Уитни.

Категориальные показатели (качественные и порядковые данные) оценивали исходя из критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера (в случае если в любой из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты были меньше 5). При применении критерия χ^2 в случае дихотомических (бинарных) переменных использовали поправку Йейтса

(поправка на непрерывность). Для анализа связанных выборок применяли критерий Мак-Немара.

Результаты и обсуждение

Влияние комплексного лечения на антропометрические показатели у пациентов с СД 2-го типа

Антропометрические показатели пациентов 1-й и 2-й групп в начале исследования и спустя 6 мес представлены в табл. 1 и 2.

После прохождения обучения наблюдалось статистически значимое снижение массы тела, ОТ и ИМТ у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы. Необходимо отметить, что в 1-й группе наблюдались внутригрупповые различия спустя 6 мес по сравнению с исходным уровнем. Так, например, среднее значение массы тела снизилось с 85,00 [75,75; 98,00] до 80,00 [69,75; 90,00] ($p < 0,0001$ (t)); ОТ — с 102,50 [93,00; 113,00] до 95,50 [87,50; 102,25] ($p < 0,0001$ (t)); ИМТ — с 30,12 [27,30; 33,88] до 27,75 [25,40; 30,93] ($p < 0,0001$ (t)).

По окончании исследования снижение ИМТ на 2 ед. и более наблюдалось у 33 (58,93±6,57 %) пациентов 1-й группы, на 1—2 ед. — у 9 (16,07±4,91 %); у 8 (14,29±4,68 %) пациентов ИМТ увеличился. Среди участников 2-й группы наблюдалось снижение ИМТ на 2 ед. и более у 4 (8,33±3,99 %) человек, на 1—2 ед. — у 6 (12,50±4,77 %); у 27 (56,25±7,16 %) пациентов ИМТ увеличился.

При анализе изменений ОТ до начала исследования и после можно сделать вывод, что ее уменьшение на 2 см и более наблюдалось у 46 (82,14±5,12 %) участников 1-й группы, на 1—2 см — у 3 (5,36±3,01 %); у 6 (10,71±4,13 %)

пациентов ОТ увеличилась. Во 2-й группе отмечено уменьшение ОТ на 2 см и более у 19 (39,58±7,06 %) человек, на 1—2 см — у 1 (2,08±2,06 %); у 28 (58,33±7,12 %) пациентов ОТ увеличилась.

По итогам исследования в 1-й группе было отмечено уменьшение веса на 10 кг и более у 12 (21,43±5,48 %) пациентов, на 5—10 кг — у 24 (42,86±6,61%); у 8 (14,29±4,68 %) участников вес увеличился. У пациентов 2-й группы зафиксировано уменьшение веса на 10 кг и более у 2 (4,17±2,88 %) пациентов, на 5—10 кг — у 3 (5,36±3,01 %); у 27 (56,25±7,16 %) человек вес увеличился.

Влияние комплексного лечения на метаболические показатели у пациентов с СД 2-го типа

Гликированный гемоглобин. В 1-й группе у пациентов с СД 2-го типа средний уровень HbA1c по данным медицинской документации в начале исследования составил 9,90 [8,15; 11,70] %, спустя 6 мес исследования (после прохождения обучения) — 8,75 [7,68; 10,05] % (V-статистика: 1369,00, $p < 0,001$). Во 2-й группе средний уровень HbA1c по сравнению с началом исследования увеличился с 10,50 [9,40; 12,45] % до 11,85 [10,28; 13,83] % соответственно (V-статистика: 144,50, $p < 0,001$). Важно отметить, что до начала исследования группы по параметру HbA1c значимо не отличались между собой ($p = 0,1152$ (t)), в то время как спустя 6 мес статистически важные отличия были выявлены ($p < 0,0001$ (w)).

Следует подчеркнуть, что в 1-й группе наблюдалось снижение среднего уровня HbA1c менее чем на 1 ед. у 18 (32,14±6,24 %) пациентов,

Таблица 1

Антропометрические показатели пациентов 1-й и 2-й групп в начале исследования

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Рост, см	167,00 [163,75; 175,25]	168,00 [162,75; 175,00]	0,6858 (t)
Вес, кг	85,00 [75,75; 98,00]	86,00 [77,75; 95,25]	0,9412 (t)
ОТ, см	102,50 [93,00; 113,00]	104,00 [98,00; 117,25]	0,4073 (t)
ИМТ, кг/м ²	30,12 [27,30; 33,88]	30,37 [27,55; 34,09]	0,9271 (t)

Таблица 2

Антропометрические показатели пациентов 1-й и 2-й групп через 6 мес после исследования

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Рост, см	167,00 [163,75; 175,25]	168,00 [162,75; 175,00]	0,6858 (t)
Вес, кг	80,00 [69,75; 90,00]	89,00 [81,25; 96,25]	0,0110 (t)
ОТ, см	95,50 [87,50; 102,25]	110,00 [100,50; 116,50]	<0,0001 (t)
ИМТ, кг/м ²	27,75 [25,40; 30,93]	31,23 [29,01; 35,53]	0,0023 (t)

на 1 ед. — у 4 (7,14±3,44 %), на 1,5 ед. и более — у 23 (41,07±6,57 %); ухудшение показателя HbA1c наблюдалось у 11 (19,64±5,31 %) человек. Во 2-й группе отмечено снижение уровня HbA1c менее чем на 1 ед. у 8 (16,67±5,38 %) пациентов, на 1 ед. — у 1 (2,08±2,06 %), на 1,5 ед. и более — у 0 (0±0 %); средний уровень показателя HbA1c увеличился у 39 (81,25±5,63 %) участников.

Липиды в сыворотке крови. В большинстве международных и отечественных исследований говорится о том, что целью коррекции дислипидемии при СД 2-го типа является удержание уровня общего Хс в рекомендуемых референсных значениях 3,9—5,2 ммоль/л, снижение уровня ХсЛПНП до рекомендуемого референсного значения менее 2,5 ммоль/л при отсутствии анамнеза сосудистых катастроф и повышение уровня ХсЛПВП до референсного значения более 1,15 ммоль/л [11—14]. В начале исследования сравниваемые группы были гомогенны по среднему значению параметров ХсЛПНП (*W*-статистика: 1444,50, *p*=0,5144), ХсЛПВП (*W*-статистика: 1290,50, *p*=0,7296), Хс (*W*-статистика: 1379,00, *p*=0,8220).

ХсЛПНП. Среднее значение ХсЛПНП в начале исследования у пациентов обеих групп составило 4,39 [2,28; 7,18] и 2,48 [1,91; 6,58] ммоль/л соответственно (*W*-статистика: 1444,50, *p*=0,5144); после окончания исследования — 2,33 [1,74; 3,57] ммоль/л и 3,73 [2,05; 6,92] ммоль/л соответственно (*W*-статистика: 873,00, *p*=0,0022). В 1-й группе также наблюдалось статически значимое уменьшение среднего значения ХсЛПНП по сравнению с нача-

лом исследования (*W*-статистика: 1463,50, *p*<0,001), во 2-й группе статически значимого изменения среднего значения ХсЛПНП не произошло (*W*-статистика: 608,50, *p*=0,8375).

Среди пациентов 1-й группы, прошедших обучение в школе СД 2-го типа, количество участников, которые достигли рекомендуемого референсного значения уровня ХсЛПНП, увеличилось на 13 (23,21±5,64 %). В итоге суммарное количество пациентов с целевым рекомендуемым референсным значением ХсЛПНП в 1-й группе изменилось с 19 (33,93±6,33 %) до 32 (57,14±6,61 %); у 37 (66,07±6,33 %) человек отмечалось улучшение данного целевого показателя на 20 % и более по сравнению с началом исследования. Во 2-й группе снижение уровня ХсЛПНП до рекомендуемого референсного значения наблюдалось у 4 (8,33±3,99 %) пациентов, у 22 (45,83±7,19 %) — на 20 % и более по сравнению с началом исследования. Общее количество пациентов с рекомендуемым референсным значением ХсЛПНП во 2-й группе снизилось с 25 (52,08±7,21 %) до 17 (35,42±6,90 %) (табл. 3 и 4).

ХсЛПВП. В начале наблюдений достоверных межгрупповых различий по среднему значению ХсЛПВП обнаружено не было, оно составило 0,80 [0,42; 1,26] и 0,92 [0,40; 1,28] ммоль/л для 1-й и 2-й групп соответственно (*W*-статистика: 1290,50, *p*=0,7296). По истечении 6 мес исследования среднее значение ХсЛПВП у пациентов 1-й группы увеличилось до 1,18 [0,83; 1,37] ммоль/л, у пациентов 2-й группы снизилось до 0,86 [0,53; 1,21] ммоль/л (*W*-статистика: 1717,00, *p*=0,0151). В 1-й группе наблюдалось статически

Таблица 3

Содержание ХсЛПНП в сыворотке крови у лиц с СД 2-го типа на фоне липидкорректирующей терапии статинами в начале исследования

Показатель	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	<i>p</i>
Рекомендуемый уровень ХсЛПНП <2,5 ммоль/л	19 (33,93±6,33 %)	25 (52,08±7,21 %)	0,6214 (w)
Уровень ХсЛПНП >2,5 ммоль/л	37 (66,07±6,33 %)	23 (47,92±7,21 %)	0,5729 (w)

Таблица 4

Содержание ХсЛПНП в сыворотке крови у лиц с СД 2-го типа на фоне липидкорректирующей терапии статинами в конце исследования

Показатель	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	<i>p</i>
Рекомендуемый уровень ХсЛПНП <2,5 ммоль/л	32 (57,14±6,61 %)	17 (35,42±6,90 %)	<0,001 (w)
Уровень ХсЛПНП >2,5 ммоль/л	24 (42,86±6,61 %)	31 (64,58±6,90 %)	<0,001 (w)

значимое увеличение среднего значения ХсЛПВП по сравнению с началом исследования (W -статистика: 444,50, $p=0,0065$), во 2-й группе такого изменения среднего значения не наблюдалось (W -статистика: 651,50, $p=0,5181$).

Исходя из полученных данных, количество пациентов в 1-й группе, которые достигли рекомендуемого референсного значения уровня ХсЛПВП, увеличилось на 12 (21,43±5,48 %), у 29 (51,79±6,68 %) произошло улучшение данного целевого показателя на 20 % и более по сравнению с началом исследования. Во 2-й группе у 5 (10,42±4,41 %) пациентов среднее значение ХсЛПВП изменилось до референсного значения, у 15 (31,25±6,69 %) — на 20 % и более по сравнению с началом исследования. Общее количество пациентов с рекомендуемым референсным значением ХсЛПВП в 1-й группе увеличилось с 23 (41,07±6,57 %) до 32 (57,14±6,61 %), во 2-й группе — снизилось с 21 (43,75±7,16 %) до 14 (29,17±6,56 %) (табл. 5 и 6).

Общий Хс. Среднее значение общего Хс в начале исследования для пациентов 1-й и 2-й групп составило 5,77 [4,62; 8,14] и 5,01 [4,39; 9,40] ммоль/л соответственно (W -статистика: 1379,00, $p=0,8220$). После обучения среднее значение общего Хс у пациентов 1-й группы составило 5,08 [4,39; 6,13] ммоль/л, у пациентов 2-й группы — 5,34 [4,41; 8,82] ммоль/л (W -статистика: 1101,50, $p=0,1146$). Важно отметить, что по окончании исследования в 1-й группе произошло статистически значимое изменение среднего значения общего Хс по сравнению с началом исследования (W -статистика: 1235,00, $p<0,001$). В то же время во 2-й группе

статистически значимое изменение среднего значения общего Хс не обнаружено (W -статистика: 554,00, $p=0,7311$).

В ходе исследования было выяснено, что количество пациентов в 1-й группе, которые достигли рекомендуемого референсного значения уровня общего Хс, увеличилось на 12 (21,43±5,48 %), у 21 (37,50±6,47 %) произошло улучшение данного целевого показателя на 20 % и более по сравнению с началом исследования. Во 2-й группе данные изменения отмечены у 5 (10,42±4,41 %) человек, у 9 (18,75±5,63 %) пациентов улучшение произошло на 20 % и более к окончанию исследования. Суммарное количество пациентов с рекомендуемым референсным значением общего Хс в 1-й группе увеличилось с 21 (37,50±6,47 %) до 31 (55,36±6,64 %), во 2-й группе — уменьшилось с 23 (47,92±7,21 %) до 21 (43,75±7,16 %) (табл. 7 и 8).

Влияние комплексного лечения на психологические показатели у пациентов с СД 2-го типа

Средний уровень выраженности депрессивных симптомов по шкале PHQ-9 в начале исследования у пациентов 1-й группы составил 12,00 [6,75; 16,00], 2-й группы — 11,00 [7,75; 16,25] (t -статистика: -0,09, $p=0,9322$). После прохождения обучения в школе СД 2-го типа средний уровень выраженности депрессивных симптомов по шкале PHQ-9 у пациентов 1-й группы снизился до 6,50 [3,00; 9,00], 2-й группы — до 9,00 [6,00; 14,25] (W -статистика: 931,50, $p=0,0070$). Кроме того, выявлено, что после обучения в школе СД 2-го типа в 1-й группе

Таблица 5

Содержание ХсЛПВП в сыворотке крови у лиц с СД 2-го типа на фоне липидкорректирующей терапии статинами в начале исследования

Показатель	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	p
Рекомендуемый уровень ХсЛПВП >1,15 ммоль/л	23 (41,07±6,57 %)	21 (43,75±7,16 %)	0,7187 (w)
Уровень ХсЛПВП <1,15 ммоль/л	33 (58,93±6,57 %)	27 (56,25±7,16 %)	0,4903 (w)

Таблица 6

Содержание ХсЛПВП в сыворотке крови у лиц с СД 2-го типа на фоне липидкорректирующей терапии статинами в конце исследования

Показатель	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	p
Рекомендуемый уровень ХсЛПВП >1,15 ммоль/л	23 (41,07±6,57 %)	21 (43,75±7,16 %)	<0,001 (w)
Уровень ХсЛПВП <1,15 ммоль/л	33 (58,93±6,57 %)	27 (56,25±7,16 %)	<0,001 (w)

Таблица 7

Содержание общего Хс в сыворотке крови у лиц с СД 2-го типа на фоне липидкорректирующей терапии статинами в начале исследования

Показатель	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	р
Рекомендуемый референсный интервал общего Хс в сыворотке крови (3,9—5,2 ммоль/л)	21 (37,50±6,47 %)	23 (47,92±7,21 %)	0,3481 (w)
Уровень общего Хс в сыворотке крови >5,2 ммоль/л	31 (55,36±6,64 %)	21 (43,75±7,16 %)	0,6042 (w)
Уровень общего Хс в сыворотке крови <3,9 ммоль/л	4 (7,14±3,44 %)	4 (8,33±3,99 %)	0,9473 (w)

Таблица 8

Содержание общего Хс у пациентов с СД 2-го типа на фоне липидкорректирующей терапии статинами в конце исследования

Показатель	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	р
Рекомендуемый референсный интервал общего Хс в сыворотке крови (3,9—5,2 ммоль/л)	31 (55,36±6,64 %)	21 (43,75±7,16 %)	<0,001 (w)
Уровень общего Хс в сыворотке крови >5,2 ммоль/л	22 (39,29±6,53 %)	25 (52,08±7,21 %)	<0,001 (w)
Уровень общего Хс в сыворотке крови <3,9 ммоль/л	3 (5,36±3,01 %)	2 (4,17±2,88 %)	<0,001 (w)

случаи с преимущественно минимальными или легкими депрессивными реакциями встречались значительно чаще, чем во 2-й группе, где значимо преобладали более тяжелые депрессивные реакции (табл. 9 и 10).

Средний уровень выраженности симптомов тревоги по шкале GAD-7 у пациентов 1-й и 2-й групп в начале исследования составил

12,00 [7,50; 15,00] и 11,00 [4,75; 15,00] соответственно (W-статистика: 1449,00, $p=0,4947$). После окончания исследования средний уровень выраженности симптомов тревоги по шкале GAD-7 у пациентов 1-й и 2-й групп составил 9,50 [5,00; 12,00] и 11,00 [6,00; 14,00] соответственно (t-статистика: -1,80, $p=0,0747$). Стоит отметить, что по окончании исследования

Таблица 9

Распределение пациентов с СД 2-го типа по частоте и уровню выраженности депрессивных симптомов по шкале PHQ-9 в начале исследования

Уровень	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	р
Минимальный	8 (14,29±4,68 %)	7 (14,58±5,09 %)	0,9322 (t)
Легкий	15 (26,79±5,92 %)	16 (33,33±6,80 %)	0,8425 (t)
Средний	14 (25,00±5,79 %)	10 (20,83±5,86 %)	0,6720 (t)
Умеренно-тяжелый	14 (25,00±5,79 %)	9 (18,75±5,63 %)	0,9338 (t)
Тяжелый	5 (8,93±3,81 %)	6 (12,50±4,77 %)	0,2114 (t)

Таблица 10

Распределение пациентов с СД 2-го типа по частоте и уровню выраженности депрессивных симптомов по шкале PHQ-9 после 6 мес исследования

Уровень	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	р
Минимальный	19 (33,93±6,33 %)	10 (20,83±5,86 %)	<0,05 (w)
Легкий	25 (44,64±6,64 %)	17 (35,42±6,90 %)	<0,05 (w)
Средний	7 (12,50±4,42 %)	9 (18,75±5,63 %)	<0,05 (w)
Умеренно-тяжелый	4 (7,14±3,44 %)	9 (18,75±5,63 %)	<0,05 (w)
Тяжелый	1 (1,79±1,77 %)	3 (6,25±3,49 %)	<0,05 (w)

в 1-й группе случаи с минимальными или легкими тревожными реакциями встречались чаще, чем во 2-й группе (табл. 11 и 12).

Влияние комплексного лечения на качество жизни и его компоненты у пациентов с СД 2-го типа

Согласно полученным данным, в начале исследования среднее значение уровня качества жизни по шкале RU-ADDQoI [10] у пациентов 1-й группы составило -3,74 [-4,42; -2,37], во 2-й группе — -3,66 [-4,42; -2,61] (W-статисти-

ка: 1360,00, $p=0,9195$). Спустя 6 мес обучения в школе СД 2-го типа у пациентов 1-й группы произошло статистически значимое улучшение по 15 показателям шкалы RU-ADDQoI по сравнению с пациентами 2-й группы. Наиболее выраженные изменения наблюдались по показателям «Досуг», «Физическая активность», «Отношения с родственниками», «Отношения с друзьями», «Близкие отношения», «Чувство уверенности», «Мотивация», «Чувства по поводу будущего», «Зависимость от других», «Еда».

Таблица 11

Распределение пациентов с СД 2-го типа по частоте и уровню выраженности симптомов тревоги по шкале GAD-7 в начале исследования

Уровень	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	p
Минимальный	9 (16,07±4,91 %)	12 (25,00±6,25 %)	0,9431 (w)
Легкий	10 (17,86±5,12 %)	8 (16,67±5,38 %)	0,0942 (w)
Средний	20 (35,71±6,40 %)	15 (31,25±6,69 %)	0,2783 (w)
Тяжелый	17 (30,36±6,14 %)	13 (27,08±6,41 %)	0,1837 (w)

Таблица 12

Распределение пациентов с СД 2-го типа по частоте и уровню выраженности симптомов тревоги по шкале GAD-7 после 6 мес исследования

Уровень	Количество пациентов в 1-й группе	Количество пациентов во 2-й группе	p
Минимальный	13 (23,21±5,64 %)	9 (18,75±5,63 %)	<0,05 (w)
Легкий	15 (26,79±5,92 %)	7 (14,58±5,09 %)	<0,05 (w)
Средний	22 (39,29±6,53 %)	21 (43,75±7,16 %)	<0,05 (w)
Тяжелый	6 (10,71±4,13 %)	11 (22,92±6,07 %)	<0,05 (w)

Таблица 13

Анализ качества жизни пациентов с СД 2-го типа по шкале RU-ADDQoI после 6 мес исследования

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Досуг	-2,50 [-4,25; 0,00]	-3,00 [-5,25; -1,00]	0,1986 (w)
Профессиональная жизнь	-3,00 [-4,25; -1,00]	-4,00 [-6,00; -3,00]	0,0115 (t)
Поездки	-3,00 [-5,00; -0,75]	-4,00 [-6,00; -1,50]	0,5567 (w)
Отпуск	-3,00 [-4,00; -1,75]	-3,00 [-5,00; -2,00]	0,2163 (t)
Физическая активность	-2,00 [-4,00; 0,00]	-3,50 [-5,00; -0,75]	0,0378 (w)
Отношения с родственниками	-1,00 [-3,00; 1,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	<0,0001 (w)
Отношения с друзьями	-1,50 [-3,00; 0,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	0,0020 (w)
Близкие отношения	-1,00 [-2,00; 1,00]	-4,00 [-4,25; -2,00]	0,0000 (w)
Половая жизнь	-2,00 [-4,00; 0,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	0,0015 (w)
Внешний вид	-2,00 [-4,00; 0,00]	-4,00 [-5,00; -3,00]	0,0002 (w)
Чувство уверенности	-2,00 [-4,00; 0,00]	-4,00 [-5,00; -3,00]	0,0002 (w)
Мотивация	0,00 [-3,00; 1,00]	-4,00 [-6,00; -3,00]	<0,0001 (w)
Реакция людей	-2,00 [-3,00; 0,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	0,0022 (w)
Чувства по поводу будущего	-1,00 [-3,00; 0,00]	-4,50 [-6,00; -3,00]	<0,0001 (t)
Материальное положение	-4,00 [-5,00; -3,00]	-4,00 [-5,00; -3,00]	0,5850 (w)
Бытовые условия	-2,00 [-4,00; -1,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	0,1903 (t)
Зависимость от других	-1,00 [-3,00; 1,00]	-4,00 [-6,00; -2,75]	0,0000 (w)
Еда	0,00 [-2,00; 2,00]	-4,00 [-6,00; -3,00]	0,0000 (w)
Напитки	-3,00 [-4,00; 0,00]	-4,00 [-6,00; -3,00]	0,0099 (w)
Сумма баллов	-1,82 [-2,43; -1,25]	-3,89 [-4,53; -2,47]	0,0000 (t)

Кроме того, среднее значение качества жизни в 1-й группе зафиксировано на уровне -1,82 [-2,43; -1,25], во 2-й группе — -3,89 [-4,53; -2,47] (t-статистика: 6,31, $p < 0,001$) (табл. 13).

Выводы

1. По окончании полугодового исследования у пациентов 1-й группы (основной) выявлены положительные изменения массы тела, ОТ, ИМТ по сравнению с пациентами 2-й группы и с исходными величинами данных показателей в начале исследования.

2. По итогам 6-месячного наблюдения у участников 1-й группы отмечено устойчивое снижение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с началом исследования и с пациентами 2-й группы, а доля пациентов, достигших целевого уровня данного показателя, оказалась достоверно больше, чем в контрольной группе.

3. В 1-й группе наблюдалось статически значимое уменьшение среднего значения ХсЛПНП и общего Хс по сравнению с началом исследования и со 2-й группой. У пациентов 1-й группы наблюдалось статистически достоверное увеличение средних величин ХсЛПВП в сыворотке крови.

4. После завершения исследования средний уровень выраженности депрессивных симптомов по шкале PHQ-9 у пациентов 1-й группы снизился по сравнению с началом исследования и с пациентами 2-й группы.

5. После окончания исследования средний уровень выраженности симптомов тревоги по шкале GAD-7 у пациентов 1-й группы статистически значимо снизился с 12,00 [7,50; 15,00] до 9,50 [5,00; 12,00] по сравнению с началом исследования; во 2-й группе не изменился.

6. По окончании 6-месячного обучения в 1-й группе произошло улучшение психического компонента качества жизни по шкале RU-ADDQoI по сравнению с началом исследования; во 2-й группе отмечено снижение уровня качества жизни.

Контактная информация:

Ерема Андрей Владимирович — старший преподаватель кафедры психотерапии и медицинской психологии, соискатель кафедры эндокринологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 340-18-19.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. Е., Л. И. Д.

Сбор информации и обработка материала: А. В. Е., А. Ф. М.

Написание текста: А. В. Е., Л. И. Д.

Редактирование текста: А. В. Е., И. А. Б., Л. И. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53(4): 695—9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
2. Funnell M. M., Brown T. L., Childs B. P. et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education. *Diabetes Care.* 2008; 31(Suppl. 1): S97—S104. Doi: 10.2337/dc08-S097.
3. Ansari R. M., Dixon J. B., Browning C. J. Socio-Ecological Approach to Self-Management of Type 2 Diabetes: Physical Activity and Dietary Intervention. *Intechopen.* Available at: <https://www.intechopen.com/books/type-2-diabetes/socio-ecological-approach-to-self-management-of-type-2-diabetes-physical-activity-and-dietary-interv>. Accessed: June 2013.
4. Погосова Н. В., Довженко Т. В., Бабин А. Г. и др. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 13(3).
5. Costantinia L., Pasquarellaa C., Odone A. et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J. Affective Disorders.* 2021; 279(15): 473—83.
6. Клиническая психометрика: учеб. пособие. Под ред. В. А. Солдаткина. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ; 2018. 339 с.
7. Johnson S. U., Ulvenes P. G., Oktedalen T., Hoffart A. Psychometric Properties of the General Anxiety Disorder 7-Item (GAD-7) Scale in a Heterogeneous Psychiatric Sample. *Front Psychol.* 2019; 10: 1713.
8. Старостина Е. Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.03. Москва; 2003. 396 с.
9. Papazafiropoulou A. K., Bakomitrou F., Trikallinou A. et al. Diabetes-dependent quality of life (ADDQOL) and affecting factors in patients with diabetes mellitus type 2 in Greece. *BMC Res. Notes.* 2015; 8: 786.
10. The R Project for Statistical Computing. Available at: <http://www.r-project.org>. Accessed: 09.08.2021.
11. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position statement). *Diabetes Care.* 2002; 25: 74—7.
12. Erion D. M., Park H.-J., Lee H.-Y. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities. *BMB Rep.* 2016; 49(3): 139—48.
13. Krauss R. M. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(6): 1496—1504.
14. Femlak M., Gluba-Brzozka A., Cialkowska-Rysz A., Rysz J. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids in Health and Disease.* 2017; 16(207). doi: 10.1186/s12944-017-0594-3.

REFERENCES

1. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53(4): 695—9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
2. Funnell M. M., Brown T. L., Childs B. P. et. al. *National Standards for Diabetes Self-Management Education.* *Diabetes Care.* 2008; 31(Suppl. 1): S97—S104. Doi: 10.2337/dc08-S097.
3. Ansari R. M., Dixon J. B., Browning C. J. *Socio-Ecological Approach to Self-Management of Type 2 Diabetes: Physical Activity and Dietary Intervention.* Intechopen. Available at: <https://www.intechopen.com/books/type-2-diabetes/socio-ecological-approach-to-self-management-of-type-2-diabetes-physical-activity-and-dietary-interv>. Accessed: June 2013.
4. Pogosova N. V., Dovzhenko T. V., Babin A. G i dr. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2014; 13(3). [(in Russian)]
5. Costantina L., Pasquarellaa C., Odone A. et. al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J. Affective Disorders.* 2021; 279(15): 473—83.
6. *Clinical psychometrics.: ucheb. posobiye.* Pod red. V. A. Soldatkina. Rostov n/D: Izd-vo RostGMU; 2018. 339 s. [(in Russian)]
7. Johnson S. U., Ulvenes P. G., Oktedalen T., Hoffart A. Psychometric Properties of the General Anxiety Disorder 7-Item (GAD-7) Scale in a Heterogeneous Psychiatric Sample. *Front Psychol.* 2019; 10: 1713.
8. Starostina E. G. *Biomedical and psychosocial aspects of diabetes mellitus and obesity: physician-patient interrelationship and the ways of its optimization: diss. ... d-ra med. nauk: 14.00.03.* Moscow; 2003. 396 s. [(in Russian)]
9. Papazafiropoulou A. K., Bakomitrou F., Trikallinou A. et. al. Diabetes-dependent quality of life (ADDQOL) and affecting factors in patients with diabetes mellitus type 2 in Greece. *BMC Res. Notes.* 2015; 8: 786.
10. The R Project for Statistical Computing. Available at: <http://www.r-project.org>. Accessed: 09.08.2021.
11. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position statement). *Diabetes Care.* 2002; 25: 74—7.
12. Erion D. M., Park H-J., Lee H-Y. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities. *BMB Rep.* 2016; 49(3): 139—48.
13. Krauss R. M. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(6): 1496—1504.
14. Femlak M., Gluba-Brzozka A., Cialkowska-Rysz A., Rysz J. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids in Health and Disease.* 2017; 16(207). doi: 10.1186/s12944-017-0594-3.

Поступила 17.11.2021.

Принята к печати 25.03.2022.



КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ В БЕЛАРУСИ

В последние годы отмечается все больше исследований, раскрывающих перспективы использования регенеративной медицины для лечения различных заболеваний, которые ранее считались инкурабельными, или не имеющих эффективных методов лечения. В основе регенеративной медицины лежит уникальная способность стволовых клеток к самообновлению и дифференцировке в любые виды клеток в зависимости от окружения, в которое они попадают. Способность стволовых клеток при введении в организм находить свою нишу (орган, ткань) либо зону повреждения и фиксироваться там, восполняя утраченную функцию, делает возможным их применение для направленного устранения повреждений органов и тканей. В редакции журнала «Здравоохранение» состоялся круглый стол, посвященный использованию клеточных технологий лечения в Беларуси. С видеозаписью дискуссии можно ознакомиться на сайтах журнала www.zdrav.by и www.medsestra.by.

М. П. Потапнев, зав. отделом клеточных биотехнологий РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, доктор медицинских наук, профессор:

— Клеточные технологии относятся к передовым медицинским технологиям, известны 30—40 лет, последние 10—15 лет стали популяризоваться как методы лечения третьей и второй линии. С медицинской точки зрения медицинские клеточные продукты не относятся к лекарственным средствам. Это принципиально важно с точки зрения их безопасного применения и регламентации. Страны США и Западной Европы к вопросам регистрации клеточных продуктов относятся достаточно щепетильно. Национальные законодательства и регулирующие акты регламентируют, в какой мере можно применять клеточные продукты в каждой отдельной стране. Довольно часто используются аутологичные клеточные продукты, что снимает многие этические вопросы. Но в мире применяются как аутологичные, так и аллогенные клеточные продукты. Начать хотелось бы с применения клеточных продуктов в онкологии и онкогематологии. Это связано с тем, что в мире в 1980-е и 1990-е гг. первые клеточные продукты начали применяться для иммунотерапии онкологических заболеваний.

Т. В. Шман, зав. лабораторией иммунологических исследований РНПЦ ДОГИ, кандидат биологических наук:

— В области противоопухолевой иммунотерапии Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии работает около 20 лет, свою работу в этой области начинали с терапии ЛАК (лимфокин-активированные киллеры) клетками. Около 10 лет назад начали разрабатывать другие технологии иммунотерапии. Последние 3 года активно используем ДНК-вакцинацию, терапию естественными киллерными (ЕК) клетками и CAR-T клетками. На сегодняшний день проведены курсы ДНК-вакцинации у 22 пациентов с лимфомами и 6 пациентов с нейробластомами. Проведено более 40 инфузий ЕК-клеток у 20 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), иммунотерапия с использованием ЕК-клеток включена в программу первой линии лечения пациентов с ОМЛ высокой и промежуточной группы риска.

С 2020 г. используем современную CAR-T-клеточную терапию для пациентов с В-линейным острым лим-

фобластным лейкозом (ОЛЛ). На сегодня анти-CD19 CAR-T-клетки ввели 8 детям с ОЛЛ, еще для нескольких пациентов клетки заготовлены. Разрабатываем химерные антигенные рецепторы к другим белкам, помимо CD19, таким как CD20, CD22 для расширения применения CAR-T-клеточной терапии у пациентов с ОЛЛ и лимфомами. Совместно с онкологами ведется разработка химерного антигенного рецептора к CD30 для применения CAR-T терапии у пациентов с CD30-позитивными лимфомами. Можно получать CAR-T-клетки для пациентов с миеломной болезнью, уже есть известные антигены с доказанной эффективностью. Спектр и поле исследований в этой области очень широкий.

М. П. Потапнев:

— Насколько эффективны ЛАК-клетки?

Т. В. Шман:

ЛАК-клетки использовали для пациентов с солидными опухолями IV стадии. И положительный результат был. После анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии 1 из 8 пациентов умер от осложнений, остальные 7 пациентов живы и вышли в клиническую ремиссию. Стоит отметить, что для всех пациентов это была 3-я линия лечения, все пациенты были с рецидивами или резистентными формами ОЛЛ. У 1 из пациентов развился рецидив спустя полгода, все остальные на данный момент в ремиссии. Для части пациентов после CAR-T-терапии проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, для части — нет. В настоящее время подходы к лечению пациентов после CAR-T-клеточной терапии еще строго не определены.

Т. М. Дорощенко, зав. онкологическим отделением клеточных технологий РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, кандидат биологических наук:

— CAR-T-клеточную терапию мы применяли для лечения 3 пациентов с CD19+ В-клеточной лимфомой с исчерпанными возможностями лечения. Для 4-го сейчас готовим клетки. По данным литературы, при лейкозах 90 % пациентов после CAR-T-лечения сразу же выходят в ремиссию, хотя не всегда в длительную. При В-клеточных лимфомах 60 % пациентов выходят в длительную ремиссию. Из первых клинических испытаний есть пациенты, которые уже 10 лет в ремиссии.

К сожалению, наш 1-й пациент умер. У него развился синдром высвобождения цитокинов IV степени.

Пытались купировать анти-ИЛ-6 антителами, но на 22-й день терапии он умер. Этот пациент получил самую малую дозу CAR-T-клеток: $0,13 \cdot 10^6$ на килограмм веса, но при этом и самое выраженное побочное действие. Диагноз, поставленный при вскрытии: мультиорганный недостаточность.

Второму пациенту (37 лет) CAR-T-клетки были двукратно введены в объеме $0,44 \cdot 10^6$ на килограмм веса. У него не отмечалось никаких проявлений токсичности. Но был выраженный лечебный эффект, по шкале Довиль стало 3 против начальной 5, наблюдалось выраженное уменьшение опухолевых очагов. Сейчас пациент готовится к трансплантации костного мозга. Еще одной пациентке (32 года) было введено больше всего клеток: $2,5 \cdot 10^6$ CAR-T-клеток. В ходе терапии наблюдалась нейротоксичность I—II степени, которая была купирована дексаметазоном. Спустя 2 мес клеточной терапии по данным ПЭТ/КТ получили полный метаболический ответ. По шкале Довиль стал 2, был 5. У пациентки низкое число лимфоцитов, заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином не получает, пока наблюдаем.

Мы собираемся в дальнейшем развивать и применять эту технологию. Важно сказать, что не все зависит от нас, клеточных биологов. Не менее важно, как пациентов потом ведут клиницисты, для этого нужно иметь опыт. В США, например, не каждый центр может получить сертификат на использование CAR-T-клеток, для этого врачам нужно проходить обучение.

Со второго полугодия начнется наш совместный с РНПЦ ДОГИ и Институтом биорганосинтеза проект по разработке подходов к клеточной терапии лимфомы Ходжкина с применением CD30 CAR-T.

В 2018 г. мы начинали с ЛАК-клеток. У нас было 6 пациентов: 4 ребенка из РНЦП ДОГИ и 2 взрослых с остеосаркомой. Один взрослый до сих пор жив, о другом нет информации, это был иностранный гражданин. Применили следующий метод: вводили ЛАК-клетки непосредственно после совместной гипертермии с цитостатиками. Сущность метода состоит в том, что подавляющее большинство опухолевых клеток погибает под действием высокой температуры и цитостатиков, а ЛАК-клетки добивают небольшое число клеток, способных к репарации повреждений, можно сказать, что совершают контрольный выстрел.

Далее мы занялись дендритной клеточной терапией в рамках научного проекта по лечению пациентов с метастатическим колоректальным раком. Сейчас у нас 23 пациента, из которых 19 с периодом наблюдения 1 год и более, из них 13 с периодом наблюдения 2 года и более. Планируем набрать еще 16 человек, всего будет 39. Дендритные клетки — это основные антигенпрезентирующие клетки. ЛАК- и ЦИК-клетки относятся к адаптивной терапии, мы вводим человеку уже готовое «живое» лекарство. С помощью дендритных клеток организм сам выращивает опухолеспецифический клон(ны) цитотоксических лимфоцитов, которые будут в дальнейшем бороться с опухолью. Дендритные клетки получаем из моноцитов крови, и, если есть такая возможность, то нагружаем их аутологичными опухолевыми антигенами, полученными из операционного материала, добытого в ходе хирургического лечения метастазов. Если материал недоступен, то мы нагружаем опухолевым антигеном белка муцина-1. Наше исследо-

вание показало, что первичная опухоль экспрессирует этот белок в 70 % случаев, метастазы — только в 40 % в среднем. Мы обязательно тестируем опухолевую ткань методом иммуногистохимии и берем только тех пациентов, у которых есть экспрессия хотя бы в первичной опухоли. Применение разработанной нами методики показало, что одногодичная бессобытийная выживаемость в группе клеточной терапии составила 95 %, в группе сравнения — 49 %. Общая выживаемость — 100 %, в группе сравнения — 84 %. Двухгодичная бессобытийная выживаемость — 46 %, в группе сравнения — 21 %. Мы установили, что терапия хорошо переносится, нет выраженных побочных эффектов, только у одной пациентки было повышение температуры после первых двух инъекций. Пациенты отмечают, что у них даже улучшилось качество жизни.

М. П. Потапов:

— Андрей Евгеньевич, у вас тоже есть опыт лечебной работы с дендритными клетками. Расскажите о нем, пожалуйста.

А. Е. Гончаров, директор ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии» НАНБ, кандидат медицинских наук, доцент:

— С дендритными клетками мы начали работать в 2008 г. Это были самые первые испытания БМКП в Беларуси. Использовали клетки вначале для лечения хронического гепатита В. Затем сотрудничали с РНПЦ пульмонологии и лечили резистентный туберкулез легких. С этой целью использовали аутологичные дендритные клетки, пролечили около 30 пациентов, получили неплохие клинические результаты, которые заключались в ускорении абациллирования и появления положительной рентгенологической динамики. В 2010 г. начали лечить рак молочной железы, в 2016 г. — рак поджелудочной железы. Год назад завершились клинические испытания лечения рака мочевого пузыря. После клинических испытаний следовал этап внедрения, в том числе некоторые пациенты лечились на платной основе. Рак поджелудочной железы мы пролечили у 75 пациентов, рак молочной железы — у 50, рак мочевого пузыря — у 26, рак другой локализации — у около 50. Мы занимаемся лечением только опухолей эпителиального происхождения. Таким образом, всего пролечились примерно 200 пациентов с онкозаболеваниями.

При лечении дендритными клетками важно правильно выбрать мишень — опухолеассоциированный или опухолеспецифический белок. В терапии рака молочной железы для праймирования клеток использовали пептиды мутантного протеина p53, а при раке поджелудочной железы и мочевого пузыря — лизаты опухоли и 2 пептида белков MUC-1 и WT-1. Комбинация двух антигенов и лизата опухоли позволяет достаточно полно обеспечить распознавание опухолевых клеток «обученными» Т-лимфоцитами.

Данные работы были проведены совместно с зав. кафедрой онкологии БГМУ, профессором А. В. Прохоровым. Клинические результаты показали, что при раке поджелудочной железы трехлетняя выживаемость пациентов составляет более 50 %. Это примерно в 2 раза выше, чем данные по Минскому городскому клиническому онкологическому диспансеру. Пациенты с метастатическими опухолями поджелудочной железы

показали выживаемость на 4—6 мес выше, чем без дендритной клеточной терапии. Позже мы представим данные пятилетней выживаемости пациентов, полученные на большой выборке пациентов.

В Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси мы занимаемся и другими направлениями, связанными с иммунотерапией опухоли. Совместно с БГМУ начались клинические исследования индуцированных киллерных клеток для лечения опухолей почек и мочевого пузыря. В конце года начнется проект, в котором будем использовать естественные аллогенные киллерные клетки для лечения солидных опухолей, а именно — рака толстого кишечника.

Ведутся научные исследования по оценке возможности применения донорских аллогенных дендритных клеток, которые при условии подбора с учетом гистосовместимости также можно использовать для лечения опухолей.

Без внимания нельзя оставлять и генетически модифицированные дендритные клетки. С прошлого года ведется двухлетний научный проект, который завершится созданием клеточного продукта на основе дендритных клеток, экспрессирующего определенные антигены. А уже клинические исследования начнутся через год.

М. П. Потапнев:

— В рамках выполняемых научных тем, требующих лечения пациентов на этапе внедрения, вы разработали несколько медицинских продуктов и зарегистрировали их в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь для иммунотерапии. У РНПЦ детской онкологии, например, регистрации может и не быть, поскольку по международному законодательству или принятым правилам, если есть клиника и производственная площадка, то в рамках «исключения» можно делать для своей организации здравоохранения медицинские клеточные продукты. Вы в данном случае выступаете как производитель клеточных продуктов для других клинических баз, поэтому нужна регистрация.

А. Е. Гончаров:

— В Беларуси всего 4 организации, которые могут разрабатывать, производить и использовать у себя клеточные продукты. Мы одна из них. У нас есть амбулаторное отделение клеточной терапии, где мы лечим пациентов. Институт зарегистрировал 4 клеточных продукта — мезенхимальные стволовые клетки, фибробласты кожи, тканевой эквивалент кожи (состоящий из фибробластов и кератиноцитов, иммобилизованных на биосовместимом носителе) и люмбальные стволовые клетки. На стадии завершения регистрации сейчас моноцитарные дендритные клетки, остеиндуцированные МСК и пулированные МСК обонятельной выстилки.

М. П. Потапнев:

— А теперь перейдем к теме МСК (мезенхимальных стромальных клеток). Это направление достаточно молодое, ему около 25 лет. МСК-терапия довольно широко применяется в Беларуси при 30 нозологиях и более (всего около 70). Одними из первых применять МСК начали онкогематологи и пульмонологи.

Е. М. Скрягина, зам. директора по научной работе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, доктор медицинских наук:

— Мы провели первую трансплантацию МСК в 2009 г. у пациента, который страдал неизлечимой фор-

мой туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. В этом конкретном случае она была очень эффективной, потому что мы взяли пациента, который совершенно не имел шансов выжить. Однако он до сих пор живет. Этот случай нас очень воодушевил, и мы начали активно заниматься МСК вместе с РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Сейчас произведено 66 трансплантаций МСК. Нет ни одного умершего человека, эффективность лечения составляет 80 %. Эффективность лечения мультирезистентного туберкулеза с помощью МСК-терапии — 85 %, что на 10 % выше, чем рекомендуемый стандартный показатель для таких форм туберкулеза. МСК-терапию проводим вместе с базовой стандартной терапией. В 2014 г. опубликовали свое исследование и стали первыми, кто осуществил пересадку аутологичных МСК (АМСК) у больных туберкулезом легких. При использовании МСК-терапии у нас нет ни одного умершего. К сожалению, сегодня клеточные технологии у больных туберкулезом мы используем реже, чем раньше. Появились новые лекарства, которые мы ждали 40 лет. Они доступны в Беларуси с 2015 г., но, к сожалению, к ним уже появилась резистентность. У МСК есть существенное преимущество перед любыми лекарствами: терапия помогает преодолеть и игнорировать феномен возникновения резистентности. Сейчас мы используем МСК-терапию в течение 5,5 мес и очень довольны результатами.

М. П. Потапнев:

— Как терапия сочетается со статусом инфекционного пациента? Вы выводите его в ремиссию или не обязательно?

Е. М. Скрягина:

— До начала лечения стараемся набрать максимальное количество клеток из костного мозга, не менее 100 мл. На продвинутой стадии лечения брать не с чего, потому что образуются полые подвздошные кости. Когда мы только начинали использовать МСК, было пару случаев, когда добавляли материал из грудины, не было достаточно клеток костного мозга. Поэтому забор нужно производить как можно раньше, у нас был случай, когда делали это дважды. Миллион клеток на килограмм веса достаточно. Инфузия, внутривенное введение, переносится очень хорошо, пациенты легко соглашались, потому что видят эффективность. Первые пациенты, которые получили МСК-терапию, активно ее продвигают, потому что до сих пор живы.

М. П. Потапнев:

— Используете МСК только при туберкулезе или при других заболеваниях также?

Е. М. Скрягина:

— Использовали МСК и при хронической обструктивной болезни легких. Применили у 10 человек, 2 умерли. Опыт был не такой успешный.

М. П. Потапнев:

— МСК в мировой медицинской практике получило подтверждение для лечения ТПХ при трансплантации. Янина Ивановна, расскажите, пожалуйста, про ваш опыт.

Я. И. Исайкина, зав. лабораторией клеточных биотехнологий и цитотерапии РНПЦ ДОГИ, кандидат биологических наук:

— В 2002 г. у нас была организована лаборатория клеточных биотехнологий и цитотерапии. А в 2008 г. мы первые в Беларуси разработали и запатентовали

способ получения биотрансплантата МСК. К этому были все предпосылки, поскольку наши пациенты, которые получают аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, имели тяжелейшие осложнения под названием «реакция трансплантат против хозяина» (РТПХ). Риск возникновения этой реакции очень высокий, а ее переход в III—IV степень угрожает жизни пациента. В 2012 г. в мире появились первые сведения о применении МСК против РТПХ и мы сразу же наш разработанный продукт попытались внедрить в клиническую практику. Сегодня приготовлено 502 биомедицинских клеточных продукта (БМКП) на основе МСК, которые используем для лечения пациентов при 11 нозологиях, в том числе 40 % — при синдроме РТПХ. 148 пациентов после трансплантации костного мозга получили 207 доз БМКП. Есть пациенты, которым сделали от 2 до 4 введений, и 2 пациента получили пятикратное введение. Доза должна быть не меньше 1 млн клеток на 1 кг веса. Мы вводим аллогенные МСК, которые получаем от родителей или от родственников, забираем костный мозг, приготавливаем МСК. Это эффективная терапия. Наши врачи, как только получают аллогенный костный мозг, тут же наращивают этот продукт для пациента, что позволило снизить риск развития РТПХ с 70 до 30 %. Также у нас практически полностью исключены РТПХ III и IV степени. Наиболее эффективны МСК при кишечной форме РТПХ. Поджелудочная кишечная форма наиболее отвечает на терапию МСК.

МСК-терапию применяем также при лечении воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) у детей. Получили хорошие результаты. Провели рандомизированное исследование у 12 пациентов, ввели две дозы БМКП с интервалом две недели. Каждая доза БМКП содержит не менее 2 млн, то есть 4 млн клеток на 1 кг веса. Клеточные продукты изготавливали в центре, наблюдали пациентов гастроэнтерологи. Это было не только клиническое тестовое наблюдение, но и эндоскопическое наблюдение. Через 6 мес ответили на терапию 90 % пациентов. Более 80 % были подтверждены эндоскопическими методами, 30 % пациентов имели эндоскопическую ремиссию. Эффект сохранился и через год после контрольного исследования.

В онкогематологии большой спектр для применения МСК — дети, у которых наблюдается отсрочка приживления аллогенного трансплантата. Трансплантация аллогенного костного мозга — тяжелая терапия, тяжело переносится. Желательного, чтобы чужие гемопоэтические клетки у пациента прижились как можно быстрее для избежания оппортунистических инфекций, кровотечений, анемий. Поэтому при слабом приживлении был разработан метод трансплантации МСК, согласно которому детям накануне переливания гемопоэтических стволовых клеток или сразу на следующие сутки после переливания вводим МСК. Эффект — 100 %. На 4—6 дней быстрее отстраивается лейкоцитарный росток костного мозга, на 7—10 дней меньше требуется трансфузий тромбоцитов. Это очень хорошие результаты в данном случае. Сейчас все шире используют гаплоидентичную трансплантацию костного мозга (от родственников). Есть проблема с поиском материала от родственников — семьи сейчас чаще имеют по 1 ребенку, нет сиблинга, то есть брата или сестры. Для поиска материала от нерод-

ственников пользовались банками Европы, сейчас с этим также могут возникать трудности. Гаплоидентичная трансплантация позволяет взять костный мозг от мамы или папы и пересадить его. Из возможных осложнений — неприживление и РТПХ. Поэтому наш продукт особенно востребован для профилактики и лечения этих осложнений. Часто мы, заранее зная о предстоящей трансплантации, заготавливаем материал для детей.

М. П. Потапнев:

— Специалисты Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии тоже применяют МСК у взрослых при недостаточности количества гемопоэтических стволовых клеток при трансплантации костного мозга. На 2—3-й день терапии используют МСК для лечения реакции отторжения при органной трансплантации. По международной статистике чаще всего МСК применяются для терапии неврологических заболеваний. Александр Сергеевич, как вы применяете МСК-терапию при рассеянном склерозе?

А. С. Федулов, зав. кафедрой нервных и нейрохирургических болезней БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Рассеянный склероз — это хроническое прогрессирующее аутоиммунное, дегенеративное заболевание, сопровождающееся деминерализацией. При его лечении МСК-терапия занимает однозначно не первую линию. Это проблема иммунной системы, на коррекцию патологии которой и направлена данная технология в различных ее вариантах. Исторически первой технологией, которая использовалась для лечения пациентов с рассеянным склерозом, была высокодозная полихимиотерапия с поддержкой аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток. Она проводится в нашем центре. С сожалением отмечу, что в последнее время мы сократили количество пациентов, которым производится данная терапия. С точки зрения патогенетического воздействия, ее можно назвать терапией иммунорекострукции. Пациенты, которые получили МСК-терапию (мы сделали первую трансплантацию более 15 лет назад), не нуждаются в терапии, изменяющей течение рассеянного склероза. Я не сторонник применения полихимиотерапии, это не моя позиция, а мирового неврологического сообщества. Если использовать высокодозную полихимиотерапию с поддержкой аутологичной трансплантации костного мозга, которая позволяет выбить пул патологических Т-активированных лимфоцитов, необходимость в дальнейшем применении любого варианта иммуносупрессий отпадает автоматически. Это дорогие препараты, таким образом мы снимаем социальное и экономическое бремя с государства. Особенно 4-е и 5-е поколение — абсолютно гуманизированные моноклональные антитела. К счастью, темп набора не хуже, чем в мировых центрах. Мы делали около 4—5 трансплантаций с высокодозной полихимиотерапией в год. Сейчас из-за высокой стоимости процедуры немного сократили количество.

В детской онкогематологии, в иных отраслях МСК привлекли внимание из-за их биологических свойств. И мы тоже занялись данным вопросом. Благодаря промежуточной симультанной технологии, когда мы смягчили режимы высокодозной полихимиотерапии, удалось снизить побочные эффекты. И дополнили это комбинацией аутологичной трансплантации гемопоэтических

клеток с трансплантацией МСК. Сегодня пациентам в основном проводим трансплантацию МСК. У нас есть запатентованная тестовая система, которая позволяет до трансплантации *in vitro* определить, будет ли работать МСК на конкретные Т-активированные лимфоциты данного пациента, что существенно снижает вероятность применения неэффективной трансплантации. *In vitro* эксперимент показывает, что 40 % клеток работают в реальной жизни.

Следующий этап — переход к аллогенной трансплантации МСК. Сегодня проводятся 2 научных проекта, финансируемых Госкомитетом по науке и технологиям. Говорить о результатах пока рано, но безопасность и эффективность данной технологии на первом этапе подтверждается. Эффективность терапии мы оцениваем по нескольким параметрам: отсутствие обострений, то есть длительность ремиссии; отсутствие нарастания инвалидизации; нейровизуализационные паттерны, то есть изменения на МРТ, которые у пациентов констатируют факт продолжения заболеваний в виде наличия новых очагов деминерализации и атрофии. К счастью, мы видим у наших пациентов не только купирование воспалительных процессов в центральной нервной системе, начинает замедляться такой сложный процесс, как атрофия головного мозга.

Несколько лет назад была защищена кандидатская диссертация, где экспериментально показано, что МСК проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют не только торможению процессов аутоиммунного воспаления, но и регенерации и реминерализации.

М. П. Потапнев:

— Где вы берете пациентов для аллогенной трансплантации?

А. С. Федулов:

— У нас есть уникальная возможность, мы же работаем на базе РНПЦ хирургии и трансплантологии, где производится органичный забор. Мы оставляем им заявку, или они сами звонят без заявки и предлагают.

Т. В. Докукина, зам. директора по научной работе РНПЦ психического здоровья, доктор медицинских наук:

— Коллектив РНПЦ психического здоровья проводит исследования в области безопасности и эффективности клеточной терапии с 2011 г. Разработан метод лечения пациентов с психическими расстройствами при эпилепсии с использованием (АМСК) костного мозга. Выявлено иммуномодулирующее действие АМСК, которые изменяют активность практически всех клеток иммунной системы. Второй механизм действия АМСК заключается в их паракринной активности, когда в местах повреждения и воспаления секретируется большое количество цитокинов (в основном противовоспалительных) и ростовых факторов, которые способствуют уменьшению воспаления, активизации собственных механизмов регенерации, заставляющие собственные клетки пациента восстанавливать поврежденную ткань.

В исследованиях принимают участие пациенты обоих полов от 18 до 55 лет, с резистентными формами эпилепсии и симптомами органического поражения головного мозга, частыми эпилептическими приступами, с появлением тяжелых постприступных состояний, когда любые комбинации 2—3 основных противосудорожных средств, включая новейшие, не оказывали заметного влияния на частоту и тяжесть приступов. Противо-

казанием к применению АМСК являются острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации, добро- и злокачественные новообразования головного мозга.

Биологический клеточный продукт готовим из клеток костного мозга. Получение материала проводится в асептических условиях под местной анестезией, с аспирацией из гребня подвздошной кости 40—43 мл костного мозга. В РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий АМСК выделяют из фракции моноклеаров костномозгового пунктата и наращивают на протяжении 2—3 пассажей. Часть АМСК 2—3 пассажей индуцируют в нейрогенном направлении. Всего было проведено 94 введения 45 пациентам. Ауто трансплантация АМСК проводилась в асептических условиях путем внутривенного и эндолумбального введений пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии. Повторное введение АМСК выполнялось в случае кратковременной ремиссии (до 3 мес), урежения частоты приступов после первого введения АМСК, улучшения клинического состояния, неполной редукции электроэнцефалографических показателей.

Динамическое наблюдение за пациентами показало, что наибольший эффект получен у пациентов с генерализованными судорожными и сложными парциальными пароксизмами в виде полного прекращения или значительного снижения частоты приступов (более 50 %) в течение 2—3 лет. У части пациентов затем приступы учащались, но не достигали прежней частоты и степени тяжести. На фоне проводимой терапии у пациентов значительно улучшается качество жизни.

В настоящее время разработан метод клеточной терапии органических, в том числе и симптоматических, психических заболеваний (F00—F03) на ранних стадиях развития деменции на фоне приема медикаментозной терапии, проведения нейрокогнитивной реабилитации. Инициативный проект уже подан в Министерство здравоохранения Республики Беларусь. При его поддержке первые трансплантации АМСК могут быть произведены в РНПЦ психического здоровья, в том числе на ранней стадии болезни Альцгеймера.

Применение данного метода может иметь свое развитие при лечении детей с тяжелым течением аутизма.

М. П. Потапнев:

— МСК также использует центр «Мать и дитя» для помощи недоношенным детям. Международные публикации транслируют осторожные подходы к такой терапии, чтобы не навредить детям. Маргарита Георгиевна, какие ваши впечатления от первых нескольких лет работы с МСК?

М. Г. Девялтовская, зав. лабораторией проблем здоровья детей и подростков РНПЦ «Мать и дитя», доктор медицинских наук:

— В целом впечатления у нас очень хорошие, как у врачей-специалистов, так и у родителей. Критерии для выбора детей для МСК-терапии: рождение в сроке от 22 до 32 нед гестации; выраженное (более 50 %) отставание в психоневрологическом развитии, вес при рождении менее 1 кг и высокая вероятность инвалидизации. Коротко презентую результаты наблюдения за 16 недоношенными детьми, которые родились в сроке от 27—28 нед гестации. Младенцы распределены на 2 группы: 8 детей — основная группа, которые получали МСК-терапию, и 8 — группа сравнения. Мы наблюдаем детей

два года и можем сделать общие предварительные выводы. Группы, конечно, небольшие. У нас применяется унифицированная оценка уровня психоневрологического развития, имеются объективные данные нейровизуализации, результаты исследования клинико-лабораторными методами. Материалом для получения АМСК является пуповина. С согласия матери мы забираем фрагмент пуповины, транспортируем его в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Первое введение обосновываем в возрасте 3 мес после рождения или в период новорожденности, если оперировать понятием скорректированного возраста. Клеточная терапия детям показана в период, когда идут активные аутоиммунные процессы, результатом которых является повреждение структур головного мозга. В 3 мес младенцы группы сравнения, у которых применяли стандартные курсы лечения и реабилитации, и дети из основной группы, получавшие МСК пуповины, были абсолютно сопоставимы, уровень отставания в психоневрологическом развитии был 75 % и более. Психоневрологическое развитие оценивали в баллах, согласно тестам адаптированной Мюнхенской функциональной диагностики развития. Оценивали по пяти классам, которые включали развитие моторики и психических функций. После получения согласия матерей на введение АМСК пуповины нам доставляли клетки в 5 % растворе альбумина. Вводили внутривенно — струйно в условиях стационара, доза — от 1 млн клеток на 1 кг веса. Изменения в веществе головного мозга у недоношенных детей в возрасте 3 мес еще, как правило, не доходят до уровня кистозно-атрофических. В 6 мес мы уже получили первые результаты. Дети из основной группы достоверно опережали в развитии младенцев группы сравнения. В возрасте 12 мес разница между группами в уровне психоневрологического развития составляла 31 %. На 1-м году жизни «уходило» отставание по моторике, прогрессировало развитие психических функций. Оценивали детей из двух групп в 1,5 и 2 года. Группа сравнения прогрессивно отставала в развитии, к 1-му году они развивались на 31 % хуже, чем дети из основной группы. К 18 и 24 мес они уже отставали на 56 % от своей возрастной нормы. Дети, которые получали клетки, к 1-му году не дотягивали до нормального развития около 6 %, а в 18 мес уже имели нормальный уровень психоневрологического развития. Чем старше недоношенный ребенок, тем больше у него уменьшается задержка развития психических функций. В 2 года группа сравнения отставала от нормы больше чем на 50 %, 2 ребенка получили инвалидность по болезням нервной системы.

М. П. Потапнев:

— МСК-терапия проводится также и при ряде расстройств головного мозга. Юрий Георгиевич, расскажите, пожалуйста, об этом.

Ю. Г. Шанько, зам. директора по научной работе РНПЦ неврологии и нейрохирургии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси:

— Мне вполне ясна и понятна эффективность применения клеточных технологий при лечении рассеянного склероза. Стандартная иммуносупрессия с хорошим эффектом. Может, не всем подойдет, но эффект доказан. К сожалению, головной мозг — тонкая система, которая имеет много патофизиологических нюансов

в течении любой болезни. Самое первое и самое главное — лечение гематоэнцефалического барьера. В условиях очагового поражения гематоэнцефалический барьер ломается в разной степени. Однако сегодня имеются многочисленные доклинические работы зарубежных исследователей, которые показывают, что 0,02 % стволовых клеток, введенных внутривенно, проходят через гематоэнцефалический барьер. При интраартериальном введении в головной мозг попадает менее 2 % клеток. Ф. В. Олешкевич, нейрохирург, академик НАН Беларуси, когда только начинал клеточную терапию, предлагал много методов лечения с использованием технологий циркуляции ликвора, методику ликворосорбции. Пришли к выводу, что методы выведения ликвора, а потом введение обратно, не эффективны, ликвора успевает набегать. Циркулирует ликвор только сверху вниз. Даже если подвесить животное вниз головой, все равно ликвор будет вырабатываться в желудочках и подниматься вверх, всасываться из поясничной цистерны. То есть при интратекальном введении в поясничную цистерну ни одна стволовая клетка не пойдет вверх. Такая клетка попадает в нулевые осмотические условия, при которых она не выживает. Как и любая клетка крови, попадающая в ликвор, прежде всего взорвется. Происходит осмотическое повреждение клеточной мембраны. Ее содержимое всасывается обратно и попадает в кровь. Куда она проходит через кровь, мы тоже не знаем. Поэтому интратекальный способ введения в поясничную цистерну мы исключаем.

М. П. Потапнев:

— Тем не менее это второй в мире путь введения МСК.

Ю. Г. Шанько:

— Американский клеточный технолог рассказал мне, что его исследовательская группа из пуповинной крови человека выращивала стволовые клетки, вводила их крысам и у крыс образовывалась глиобластома. Предполагаю, что введение крысиных стволовых клеток человеку вызывает развитие глиобластомы. Поэтому давайте не будем загадывать. Реакция механизмов апоптоза — канон, по которому мы действуем. Доказано, что механизмы апоптоза завершаются через 2 года после острого повреждения головного мозга. Именно острого. Кроме того, еще одна тонкость, о которой не говорят и не пишут. Но я лично был свидетелем этого случая. При введении мезенхимальных стволовых клеток в позвоночный канал у ребенка развилась реакция менингизма. И он оказывался в детской инфекционной больнице. Ничего не высевалось, процесс протекал асептически. Как же тогда добросовестное отношение?

Мы обратили внимание именно на острые очаговые повреждения. Их не так много: черепно-мозговая травма, инфаркт, нетравматические внутрочерепные кровоизлияния, геморрагические инсульты. До сих пор меняется лечение, внедряются новые медикаментозные, реанимационные и даже хирургические технологии. Клеточная терапия не является терапией первого ряда. Пациентам с инфарктами мозга малыми дозами по 5 млн стволовых аутологических клеток вводили под слизистую оболочку полости носа. Эффект получали именно за счет способа введения.

Существует периневральный механизм доставки стволовых клеток, при котором клетки напитываются наночастицами

железа. Такие препараты используются в США, в России до недавнего времени была компания, которая доставляла их. К сожалению, сейчас это невозможно. При инфаркте мозга мы получили положительный эффект. Исследование еще не завершили из-за того, что клиническая и контрольная группы сравнения составлены некорректно: у пациентов клетки вводят в разное время, они имеют разные клинические проявления, у одного объем инфаркта мозга — 2 см в диаметре, у другого — четверть полушария.

М. П. Потапнев:

— МСК вы вводите местно или внутривенно?

Ю. Г. Шанько:

— Мы никогда не вводили внутривенно, только периневрально под слизистую полости носа. Хочу еще рассказать об одной проблеме при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы. Это время. У пациента с таким диагнозом нет запаса времени. Происходит или прогрессирование процесса, который приводит к смерти (22—25 % от всех случаев) или обратное развитие с постепенным восстановлением. Когда мы начали набирать группу пациентов для аутологичной трансплантации, сроки подготовки были следующие: 5 дней занимает вирусологическое исследование, чтобы не посадить в инкубатор гепатит или ВИЧ; далее 1—2 дня уходит на получение согласия у родственников, или его можно получить во время вирусологического исследования; затем проводится забор биологического материала и минимум 2 нед отводится на выращивание клеток. Таким образом, 2 пациента не дожили до момента получения клеток, еще несколько получили по 1—2 введения и умерли. Благодаря сотрудничеству с лабораторией клеточных биотехнологий МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, руководимой профессором С. И. Кривенко, мы провели исследование с аллогенными клетками. Как только на этапе вирусологического исследования мы получили согласие родственников, начинали готовить клетки в лаборатории. Сейчас мы готовим не менее 20 млн клеток на 1 введение. Наблюдаем 2 пациентов, которым по разным причинам сделали только 4 введения аллогенных клеток. Переносимость прекрасная, токсических побочных эффектов не зарегистрировано ни со стороны крови, ни со стороны спинно-мозговой жидкости, ни со стороны КТР. При тяжелом диффузном аксональном повреждении головного мозга после длительного коматозного состояния наступает смерть или глубокое вегетативное состояние, то, что называется неблагоприятным исходом через 6 мес. Пациенту, инфицированному гепатитом, мы провели 4 введения по 20 млн аллогенных клеток, и он практически вышел на почти корректное когнитивное восстановление. Такой редкий случай указывает на высокую эффективность. Самое главное, что ни один из пациентов, которому мы начинали клеточную терапию, не умер. Хотя, еще раз подчеркиваю, средняя летальность составляет от 22 до 25 % в год. Хотя для корректности исследования необходимо больше финансовых средств, чтобы взять сплошную выборку пациентов за полгода, это где-то 200 человек. Сегодня по линии программы «конвергенция» мы получаем на всех сотрудников и все исследования около 50 тыс. рублей в год, из которых около 20 тыс. уходят на клетки, остальное — на налоги и зарплаты.

М. П. Потапнев:

— Клеточные технологии используются и при лечении незаживающих язв, спаечной болезни?

С. И. Третьяк, зав. 2-й кафедрой хирургических болезней БГМУ, академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор:

— Мы занимаемся клеточными технологиями с 2004 г. Следует согласиться с нашими коллегами из Российской академии наук, что клеточные технологии — это природоподобные технологии. При любом лечении мы хотим приспособиться и сделать так, чтобы у пациента срабатывали механизмы, предусмотренные природой. Мы имеем большой опыт в лечении длительно незаживающих ран и хронических язв. Трофическими язвенными дефектами наши пациенты страдали в течении многих лет (от 2 до 10), бесконечно ходили по поликлиникам, периодически госпитализировались в стационары. Однако стойкого положительного результата в лечении у этой группы пациентов не наблюдалось. Нами была разработана комплексная современная методика лечения этой категории пациентов, одним из компонентов которой является применение биомедицинских клеточных продуктов. Применили локальное введение аутологичных стволовых клеток и фибробластов кожи и получили хорошие результаты. Производство биомедицинских клеточных продуктов осуществлялось в соответствии с международными требованиями GMP в сертифицированной лаборатории Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси. Уже 8—10 лет наблюдаем пациентов в отдаленном периоде после клеточной трансплантации. Из более чем 42 пересадок клеточного материала только у 2 пациентов возникли рецидивы.

Второе направление — лечение спаечной болезни с помощью стволовых клеток. Предварительная экспериментальная работа на лабораторных крысах, проведенная совместно с сотрудниками Института химии новых материалов НАН Беларуси, показала перспективность применения МСК при спаечной болезни брюшной полости. В настоящее время проходит этап подготовки к клиническому исследованию. К слову, сотрудниками лаборатории химии полисахаридов НИИ физико-химических проблем БГУ разрабатывается отечественный противоспаечный препарат, который предполагается использовать и для трансфера стволовых клеток в брюшную полость после проведения клинических испытаний. Данную технологию планируется использовать только в самых тяжелых случаях, когда другие методы лечения исчерпали свои возможности. В частности, у пациентов, перенесших несколько операций, в том числе по поводу спаечной болезни, у которых адгезивный процесс носит не локальный характер, а вовлекает большую часть брюшной полости, ухудшает качество жизни и способен привести к экстренным хирургическим осложнениям.

М. П. Потапнев:

— Олег Леонидович, в РНПЦ травматологии и ортопедии уже длительное время внедряют клеточную терапию хирургических заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата. Расскажите о вашем опыте в этом направлении.

О. Л. Эйсмонт, зав. лабораторией патологии суставов и спортивной травмы РНПЦ травматологии и ортопедии, доктор медицинских наук:

— В Беларуси клеточные технологии в области травматологии и ортопедии начали применять с 2003—

2004 г. Сначала мы работали со зрелыми клетками хондроцитами, потом развитие получило применение предифференцированных МСК, которые стали использовать в лечении повреждений и заболеваний суставного хряща. В основном работа велась над восстановлением небольших по площади глубоких дефектов хрящевой ткани, устранение которых у молодых людей после травм или заболеваний позволило избежать раннего развития остеоартрита. Хороший лечебный эффект обнаружили при лечении остеоартрита с использованием аллогенных МСК.

Также хорошие результаты применения МСК мы получили при лечении асептического некроза головки бедренной кости. Этот метод лечения особенно эффективен на ранней стадии заболевания, когда развитие заболевания удается приостановить.

Другим направлением применения клеточных технологий в травматологии является патология позвоночника. Эффективным оказалось применение МСК при спондилезде, когда отмечается замедленное срастание тел позвонков при повреждениях и заболеваниях позвоночника после хирургического лечения. В настоящее время также ведутся исследования в области применения стволовых клеток при последствиях травмы спинного мозга.

М. П. Потапнев:

— Андрей Евгеньевич, расскажите, пожалуйста, о применении МСК в лечении аутоиммунных заболеваний.

А. Е. Гончаров:

— Лечим заболевания, связанные с избыточным иммунным ответом: аутоиммунные и аллергические. Первое направление — неспецифическая иммуномодуляция или иммуносупрессия при помощи МСК. Аллогенные МСК были получены из пулированных культур, то есть от 3—4 доноров. Таким образом мы достигаем лучшей стандартизации биологических свойств клеток. Одни клетки синтезируют один фактор, другие — другой и, объединяя их, мы получаем более унифицированную культуру.

С использованием пулированных МСК лечили системную красную волчанку. Эти исследования были проведены совместно с основным партнером, кафедрой внутренних болезней БГМУ в лице доцента К. А. Чижая. Получили неплохие результаты. В рамках клинических испытаний пролечили 7 пациентов, у всех отмечался хороший клинический эффект. Существует индекс SELENA-SLEDAI, который характеризует воспаление при системной красной волчанке. У всех пациентов в среднем он снижался в два раза после лечения стволовыми клетками. У пациентов группы сравнения таких позитивных изменений мы не наблюдали.

В настоящее время продолжаем сотрудничество с К. А. Чижом в другом направлении — стартовали клинические испытания по терапии системного склероза при помощи регуляторных Т-клеток.

Следующее заболевание, которое мы лечили при помощи пулированных МСК, — COVID-19-ассоциированная пневмония. Исследование проведено совместно с БГМУ (доцент С. Е. Алексейчик). Из 18 пролеченных выжили 43 %. При этом у пациентов группы сравнения выживаемость была 10 %. Результаты достаточно убедительные. Многие пациенты отмечали улучшение буквально через

несколько часов после инфузии. Неизвестно, связано ли это с введением клеток или это психосоматическая реакция. Врачи остались довольны, но использовать активно эту терапию на практике не получалось из-за ее дороговизны.

Также используем аллогенные МСК при лечении аллергического ринита совместно с РНПЦ оториноларингологии (Ю. Е. Еременко). Заболевание системное, у пациентов достаточно тяжелая симптоматика, которая сильно снижает качество жизни. Мы предположили, что местное применение МСК может оказать определенный лечебный эффект. Начали 2 мес назад и пролечили 5 пациентов. О результатах говорить пока рано. Пациенты хорошо перенесли локальное введение в полость носа.

Известно, что дендритные клетки могут стимулировать иммунные ответ против определенных антигенов или наоборот подавлять их. Большое преимущество состоит в том, что можно разработать истинно таргетную терапию для лечения заболеваний, в развитии которых задействован конкретный антиген. Нами была разработана оригинальная методика, по которой получаем толерогенные дендритные клетки. Это культивирование незрелых дендритных клеток на поверхности МСК. И таким образом дендритные клетки приобретают толерогенные свойства, которые в дальнейшем не трансформируются в иммуногены под действием провоспалительных факторов. Мы несколько модифицировали методику, добавили небольшое количество витамина D и добиваемся максимальных иммуносупрессивных свойств дендритных клеток.

В настоящее время на базе Минского городского эндокринологического диспансера под руководством профессора Т. В. Мохорт начали клинические испытания применения толерогенных дендритных клеток для лечения сахарного диабета 1-го типа. Касательно эндокринологии, нами совместно с академиком С. И. Третьяком разрабатывается метод лечения гипопаратиреоза при помощи трансплантации аллогенных паратироцитов. Клинические испытания начнутся уже в этом году.

Институт биофизики и клеточной инженерии известен также совместными с клиницистами разработками методов клеточной терапии в области гинекологии (синдром Ашермана, послеоперационные рубцы матки), урологии (стрессовое недержание мочи у женщин, у мужчин после простатэктомии), хирургии (трофические язвы, пластическая хирургия), комбустиологии (лечение ожогов и их последствий), офтальмологии (лечение травм роговицы) и стоматологии (терапия рецессии десны). Все разработанные методы утверждены в виде инструкций по применению и применяются на практике.

М. П. Потапнев:

— Поведем итоги. Сегодня за круглым столом собрались специалисты основных центров Минска, ведущие клинические исследования клеточных продуктов с лечебной целью. К сожалению, отсутствовали коллеги из Минского НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, где на протяжении многих лет БМКП на основе МСК применяются для терапии пациентов, которым проводили трансплантацию органов и тканей, пациентов с рассеянным склерозом, инсультом, заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. За последние годы они

успешно использовали БМКП на основе МСК для лечения пациентов с COVID-19.

Тем не менее мы сегодня собрались и однозначно пришли к заключению о том, что МСК имеют медицинское значение, особенно когда достигается их локализация в очаге поражения. Это важно при применении МСК в ортопедии и травматологии, при локальных патологиях головного мозга. Локальное применение МСК можно считать более предпочтительным, чем внутривенное, которое может (в редких случаях клинически значимо) оказывать влияние на кровеносные сосуды и вызывать иммунотромбозы. При локальном применении есть возможность помещать клетки в гелевый носитель для повышения выживаемости клеток с нескольких дней до нескольких недель. На сегодняшний день считается, что онкологической угрозы МСК-терапия у человека не несет. Информация о такой возможности появлялась в печати, но не была доказана ее связь с МСК-терапией.

Касательно государственного регулирования оборота клеточных продуктов в медицине, в мире существуют совершенно разные подходы к регистрации биомедицинского клеточного продукта. Каждая страна решает этот вопрос по-своему. Наиболее мягкие требования существуют в Японии и Южной Корее, наиболее жесткие — в США и России. Правительство США не зарегистрировало ни одного биомедицинского клеточного продукта, но выделяет деньги организациям, которые используют клеточные технологии лечения. Для онкологов большое значение имеет CAR-T-клеточная терапия. Клинические наблюдения по-

казывают, что даже однократное введение CAR-T клеток дает клинический эффект на 2—3 года. Двукратное имеет уже стойкий эффект у большего процента пациентов. Безопасным количеством считается 5—10 введений клеточных продуктов, далее может формироваться иммунный ответ на них. К сожалению, клеточные продукты пока не являются средствами терапии первой линии.

С. И. Третьяк:

— Это нельзя сказать относительно всех заболеваний. При мультирезистентном туберкулезе, который ничем не лечится, клеточная терапия — основной метод лечения.

М. П. Потапнев:

— Сегодня в Беларуси применение клеточной терапии находится на первой и второй фазе клинических испытаний, к третьей мы еще только переходим. Поэтому в ближайшие годы, надеюсь, будет сформирован основной и перспективный перечень заболеваний, для которых показана клеточная терапия с использованием МСК или других клеточных продуктов. Важно понимать, что использование клеточных продуктов открывает новые возможности в лечении многих болезней, и по мере повышения доказательности их терапевтического действия они будут включены в клинические протоколы на основании уточнения показаний, при которых они наиболее эффективны.

*Подготовила М. Елистратова
Фото Н. Гелжец*



И. В. БЕГУН, Р. А. ТАРАСЕВИЧ, И. И. ПАПКЕВИЧ, В. В. ДМИТРИЕВ

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА И ОТДЕЛЬНЫЕ ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Изучалась частота венозных тромбозов у детей и подростков со злокачественными новообразованиями, получавших лечение в специализированном стационаре. За 14-летний период было 142 пациента с впервые возникшим тромботическим осложнением. На этапах лечения основного заболевания встречаемость симптоматических венозных тромбозов, подтвержденных данными ультразвукового диагностического исследования, составила от 0,76 до 7,43 % в год. Установлен среднегодовой темп прироста ($0,43 \pm 0,07$ %) числа случаев диагностики венозного тромбоза у этой категории пациентов. Отмечена относительно низкая распространенность флотирующих коагуляционных тромбов и ТЭЛА. Удельный вес катетер-ассоциированных тромбозов достигает 53 % среди всех пациентов с тромбозами. Ультразвуковое сопровождение при постановке центрального венозного катетера снижает риск развития катетер-ассоциированных тромботических осложнений.

Ключевые слова: дети, подростки, злокачественные заболевания, венозные тромбозы, ультразвуковое исследование.

We studied the frequency of venous thrombosis in children and adolescents with malignant neoplasms receiving treatment in a specialized hospital. For 14 years, there were 142 patients with new thrombotic complication. At the stages of treatment of the underlying disease the incidence of symptomatic venous thrombosis, confirmed by the data of an ultrasound diagnostic study, ranged from 0.76 to 7.43 % per year. A 0.43 ± 0.07 % average annual growth rate in the number of cases of venous thrombosis diagnosis in this category of patients was established. A relatively low prevalence of floating agglutinative thrombus and pulmonary embolism has been noted. The share of catheter-associated thrombosis reached 53 % among all patients with thrombosis. Ultrasound support during CVC placement reduces the risk of catheter-associated thrombotic complications.

Key words: children, adolescents, malignant diseases, venous thrombosis, ultrasound scan.

HEALTHCARE. 2022; 7: 66—73.

ULTRASOUND DIAGNOSTICS AND SOME FREQUENCY CHARACTERISTICS OF SYMPTOMATIC VENOUS THROMBOSIS IN A PEDIATRIC ONCOLOGY CLINIC

I. V. Begun, R. A. Tarasevich, I. I. Papkevich, V. V. Dmitriev

Еще 25 лет назад ежегодная заболеваемость детей венозными тромбозами (ВТ) составляла 5,3 на 10 000 госпитализаций [1]. Последующие исследования показали, что частота ВТ у детей увеличилась до 34—58 случаев на 10 000 госпитализаций, создавая новую эпидемию в среде педиатрической высокоспециализированной медицинской помощи [2, 3]. Большинство детей с ВТ имеют предрасполагающие факторы, такие как наличие венозных катетеров, операции, травмы, злокачественные новообразования [4]. Возрастающая частота ВТ, очевидно, связана с достижениями в лечении и поддерживающей терапии ранее инкурабельных осложнений при недоношенности, врожденных пороках развития, злокачественных новообразованиях, со все более частым использованием центрального венозного доступа у детей [5, 6]. Тромботи-

ческие осложнения — актуальная проблема в детской онкологической клинике. Если распространенность ВТ в общей детской популяции варьирует от 0,07 до 0,14 случаев на 10 000 детей в год ($0,0007$ — $0,0014$ %), то у детей с онкологическими заболеваниями этот показатель в 10 000 раз выше (от 7 до 10 %) [4, 7, 8]. Около 20 % от всех случаев ВТ связано с течением злокачественного заболевания [9]. У детей с онкологической патологией присутствует комплекс факторов, определяющий риск развития тромботических осложнений (наличие объемного образования/опухоли, центрального венозного катетера (ЦВК), химиотерапия (аспарагиназа, стероиды), длительная иммобилизация) [10]. При этом не изучена роль катетеризационных механических осложнений в развитии отсроченных ВТ. Вместе с тем известно, что частота

механических осложнений может возрастать до 6 раз, когда выполняется более чем 3 попытки пункции вены [11, 12]. Предварительная проекционная разметка пунктируемой вены с помощью ультразвука либо использование ультразвуковой навигации в реальном масштабе времени при постановке ЦВК позволяет увеличить вероятность успешного завершения процедуры с первой попытки, снизить процент таких механических осложнений, как непреднамеренная пункция артерии, гематома области пункции, повреждение рядом лежащих нервных стволов, пневмоторакс и некорректная позиция катетера, а также уменьшить число пункционных попыток в расчете на 1 процедуру [13—16]. Кроме риска механических осложнений, пациенты, нуждающиеся в центральной венозной катетеризации, имеют риск ВТ, непосредственно связанного с нахождением катетера в венозном русле [11].

Информативными для диагностики ВТ являются методы медицинской интроскопии, в том числе визуализация в реальном масштабе времени. Лабораторные методики в настоящее время играют вспомогательную роль. Ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) приближается к золотому стандарту флебологии и выполняется, чтобы помочь клиницисту в постановке диагноза, лечении, прогнозировании течения ВТ [17]. Относительными недостатками ДС являются невозможность адекватной оценки кровотока в интракраниальных и внутригрудных сосудах, зависимость результатов от класса используемой аппаратуры и подготовки врача, проводящего исследование.

Цель исследования — проанализировать частоту подтвержденных ДС впервые возникших симптоматических ВТ, изучить ультразвуковую семиотику и влияние ультразвукового исследования (УЗИ), сопряженного с постановкой ЦВК, на возможный риск развития тромботических осложнений у детей с онкологической/онкогематологической патологией на этапах лечения основного заболевания.

Материал и методы

Проводили ретроспективный анализ случаев ВТ у детей и подростков с онкологическими/онкогематологическими заболеваниями, впервые поступивших и пролеченных в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» с 2005 по 2018 г. По регистрационным журналам УЗИ и историям болезни выявлены 142 пациента обоего пола с впервые возникшим симптоматическим флеботромбозом в возрасте

от 1 до 21 года ($12 \pm 5,6$ (медиана — 13 [7,5—16] лет) из 3733 поступивших в клинику для обследования и лечения. С небольшим перевесом превалировал мужской пол (57 %). ВТ наблюдался в группах пациентов с острым лимфобластным лейкозом (50), неходжкинской лимфомой (20), костными саркомами (15), острым миелобластным лейкозом (14), опухолями головного мозга (12), лимфогранулематозом (7), миелодиспластическим синдромом (2), нефробластомой (3), нейробластомой (3), рабдомиосаркомой (1), другими злокачественными новообразованиями (15). Все пациенты имели разной степени выраженности клинические проявления впервые возникшего венозного тромбообразования (различной степени распирающие боли, отек, цианоз конечности, повышение кожной температуры, появление подкожной венозной сети, одутловатость лица) на разных этапах лечения основного заболевания и сонографическую симптоматику наличия тромботических масс в просвете магистрального поверхностного и глубокого венозного русла.

Сканирование проводили неоднократно: впервые при подозрении на ВТ и серийно, после первичной диагностики и начала лечения данного осложнения. Всего было выполнено 453 диагностических УЗИ (от 1 до 25 на одного пациента).

Внутрисердечные тромбы идентифицировали по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики в комплекте со сканерами Logiq 500, Logiq 9, Vivid q (General Electric Medical Systems, США). Объем УЗИ включал ДС нижней полой вены и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, яремных вен. Сопоставляли результаты сканирования парных вен, в том числе скоростные характеристики кровотока по данным импульсно-волновой доплерографии. В ходе сканирования оценивали состояние стенок и просвета вен, проводили легкую компрессию лоцируемых сосудов на предмет наличия либо отсутствия в них тромботических масс, определяли степень заполнения вены коагуляционным тромбом при наличии такового. По акустической плотности тромботических наложений косвенно судили о давности процесса.

Исследование магистральных вен выполняли при наличии отдельных симптомов или на фоне уже имеющейся развернутой клинической картины ВТ. В случаях, когда факт наличия ВТ клинически представлялся вероятным, а данные УЗИ были сомнительными, проводили

оценку плазменной концентрации D-димера, результаты которой носили дополняющий характер.

Для сравнительной проспективной оценки влияния ультразвукового сопровождения постановки ЦВК на риск катетер-ассоциированного тромбообразования УЗИ проведено у 98 детей и подростков при катетеризации центральных вен. Применяли статическую и динамическую сонографические методики в примерно равной количественной пропорции по исследованиям. Статическое УЗИ выполняли непосредственно перед пункцией центральных вен. Проекционную разметку интересующих сосудов наносили устойчивым маркером на кожу до стерилизации операционного поля. Сканирование проводили в двух взаимно перпендикулярных плоскостях между ножками кивательной мышцы и выше для оценки расположения внутренней яремной вены, в над-/подключичных областях (для подключичной вены) и в паховой складке (для бедренной вены). В ходе исследования определяли глубину залегания вены, непосредственно ход венозного ствола, диаметр вены и корреспондирующей артерии, взаимное расположение вены и артерии, степень коллабироваия внутренней яремной вены на вдохе при наличии гиповолемического состояния [18]. Динамическое УЗИ включало манипуляции в операционном поле, когда пункцию сосуда проводили под ультразвуковой навигацией в режиме реального времени. Для обеспечения стерильности датчика и кабеля их помещали в стерильный латексный чехол.

Сравнительный анализ осуществляли в группах с аналогичным соотношением спектра онкологической патологии и топографий ЦВК. Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования по оценке влияния ультразвукового сопровождения постановки ЦВК на риск катетер-ассоциированного тромбообразования

Математическую обработку данных проводили в прикладных программах пакета STATISTICA 7.0 (StatSoft, США), применяли критерии непараметрической статистики (Манна — Уитни, точный критерий Фишера). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением и в виде медианы с интерквартильным размахом [19].

Результаты и обсуждение

При анализе частотных характеристик за 2005—2018 гг. установлено, что ВТ диагностировали у 0,76—7,43 % пациентов (в среднем у $3,33 \pm 2,04$ ($2,79$ [$1,85$ — $5,13$] %) от впервые поступивших в течение 1 года и находившихся на лечении в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (рис. 2).

Анализ результатов немногочисленных исследований, посвященных проблеме ВТ у детей с онкологическими заболеваниями, также позволил установить достаточно широкий частотный диапазон встречаемости этой патологии: от 0,15 до 7,6 % [8, 20], что вполне согласовывалось с полученными нами данными относительно разброса абсолютных значений, но не отражало хронологических тенденций. Такого рода изменения встречаемости ВТ, а именно ее увеличение в детских больницах США с 2001 по 2007 г., зафиксированы американскими исследователями [2]. Появляется все больше сведений, указывающих на то, что ВТ у детей стали встречаться чаще [21]. Для изучения онкологической составляющей проблемы нами проведен сравнительный анализ аналогичных цифр за 2005—2011 и 2012—2018 гг., который показал увеличение частоты диагностированных тромботических осложнений (Mann — Whitney U test; $p = 0,004$) у детей, лечившихся в специализированной онкологической клинике в эти годы. Среднегодовой темп прироста ВТ за 14-летний период составил $0,43 \pm 0,07$ % ($p < 0,001$), что сопоставимо с результатами, приведенными в тематическом популяционно-когортном исследовании [20].

Распределение пациентов с ВТ в группе наблюдения в зависимости от нозологической формы указывало на превалирование гемобластозов и костных сарком (рис. 3).

Интервал от начала лечения основного заболевания до первичной диагностики ВТ широко варьировал и в среднем составил $98,3 \pm 92,4$ (67 [$31,5$ — 155]) сут. Необходимо отметить, что в 4 (3 %)

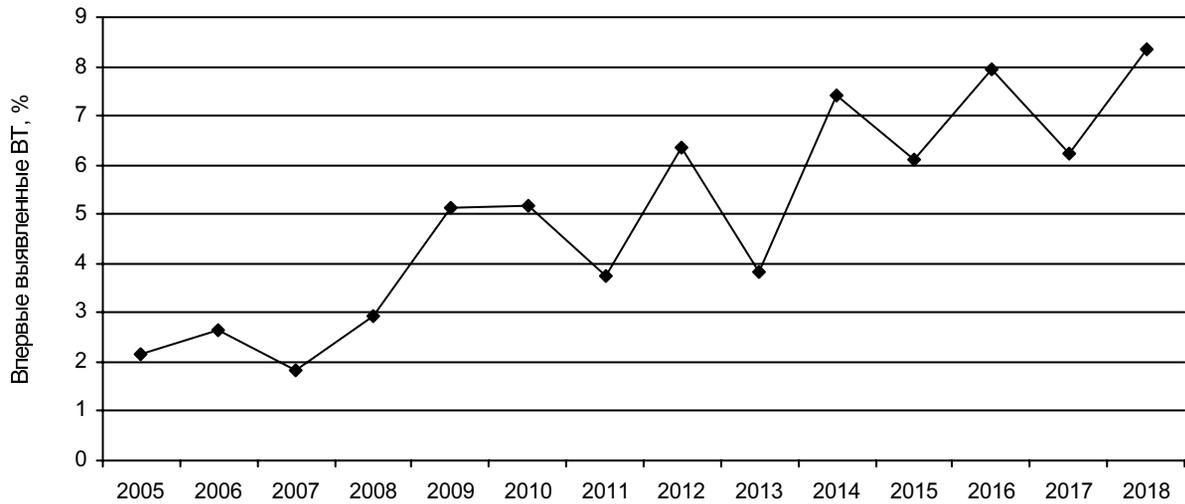


Рис. 2. Динамика случаев ВТ в 2005—2018 гг.

Год

случаях основное заболевание манифестировало проявлением ВТ в сроках $7,3 \pm 7,4$ ($5,5$ [1,5—13]) сут до постановки онкологического диагноза.

Главным проявлением тромботического поражения участка различной протяженности поверхностного либо глубокого магистрального венозного русла у большинства пациентов по данным УЗИ было заполнение сосуда гипо-/изоэхогенными массами на различном протяжении, отсутствие реакции вены на компрессию и/или цветовой карты в режимах цветовой доплеровской картографии. В большинстве случа-

ев тромбомассы визуализировали в магистральных венах одного анатомического региона. При сочетании смежных анатомических зон поражения условно выделяли преобладающую локализацию. По данным ДС и ЭхоКГ тромбомассы локализовались в бассейне верхней полой вены (ВПВ) в 63 % случаев, в бассейне нижней полой вены (НПВ) — в 36 %, в камерах сердца — в 1 %. Для глубоких вен бассейна ВПВ были определены следующие основные локализации ВТ: сама ВПВ (2), внутренние яремные вены (30), подключичные вены (30), глубокие вены

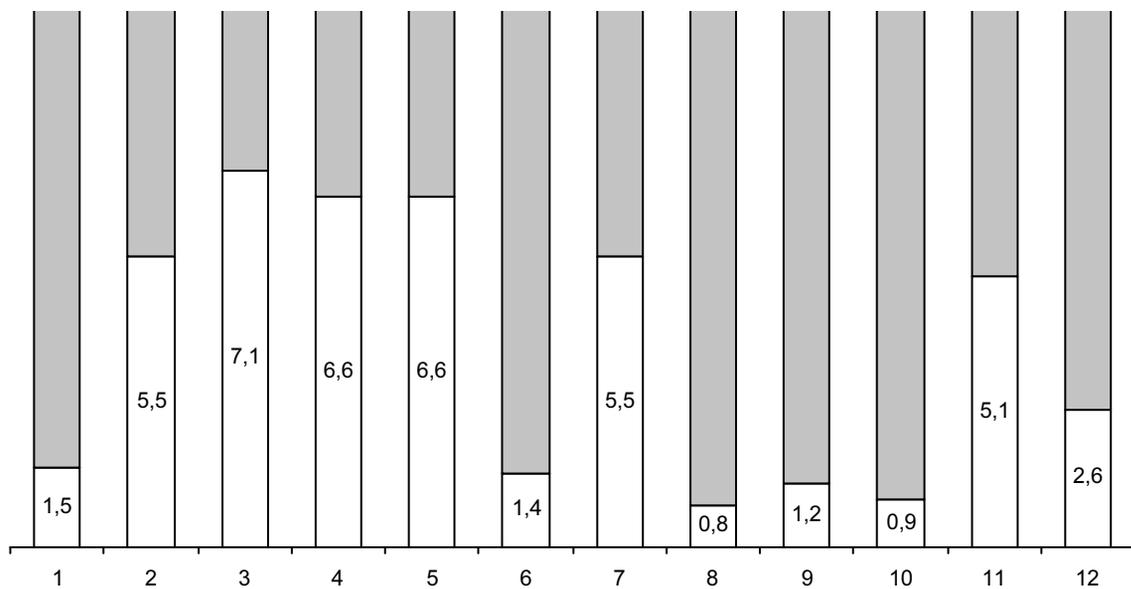


Рис. 3. Частота ВТ (%) внутри групп с определенными нозологическими формами: 1 — опухоли головного мозга; 2 — острый лимфобластный лейкоз; 3 — неходжкинские лимфомы; 4 — саркома Юинга; 5 — острый миелобластный лейкоз; 6 — лимфома Ходжкина; 7 — остеогенная саркома; 8 — рабдомиосаркома; 9 — нефробластома; 10 — нейробластома; 11 — миелодисплазия; 12 — другие опухоли

верхней конечности (6); для глубоких вен бассейна НПВ: сама НПВ (5), подвздошный сегмент (17), бедренно-подколенный сегмент (17), глубокие вены голени (8). Также были представлены локализации тромбозов в магистральных подкожных венах конечностей (27). Исходно неокклюзивный тромбоз встречался в 22 % случаев и проявлялся наличием относительно однородных тромбомасс, которые частично не соприкасались со стенками пораженной вены. Благодаря цветовому и энергетическому доплеровскому картированию можно было наблюдать, как кровоток обтекает препятствие по свободному участку венозного сосуда. Тромботическая окклюзия вен (78 % случаев) характеризовалась обтурацией вены гипо- или среднеэхогенными массами, акустическая плотность и эхоструктура которых зависели от длительности процесса. Флотацию проксимального участка тромба длиной до 1,5 см наблюдали у 3 пациентов. Распространение тромбоза в НПВ и ВПВ в большинстве случаев фиксировали при синхронной локализации тромбомасс в проксимальных венозных магистралах 1—2-го порядка. Пристеночные тромбомассы в желудочках сердца определили у пациентки с сердечной недостаточностью в терминальной стадии прогрессирующего основного заболевания. Клиническую картину тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА) наблюдали у 1 пациента, она сопровождалась расширением полости правого желудочка с увеличением систолического и среднего давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ.

Интервал между первым и вторым УЗИ составил $15,2 \pm 16,7$ (8 [5—20]) сут. Динамику процесса на фоне антитромботического лечения за этот период оценивали в 78 % случаев. По критерию объема поражения она была положительной у 49 % обследованных, отрицательной — у 8 %. Отсутствие каких-либо изменений по состоянию проходимости пораженной вены констатировали в 43 % случаев. В дальнейшем по данным серийных контрольных УЗИ госпитального этапа, у части отслеживаемых пациентов (33 %) к 3-му месяцу наблюдения увеличивалась степень реканализации тромбозов, которая характеризовалась преимущественно «кабельным» типом. У остальных пациентов клиническое улучшение связывали с включением коллатеральных систем венозного оттока. Посттромбофлебитический синдром клинически констатировали в одной трети случаев при наличии болевых ощущений в конечности, отека, трофических нару-

шений. Патологический рефлюкс на участках магистрального глубокого венозного русла нижних конечностей регистрировали спустя 6 мес у 4 детей (по данным диспансерного обследования).

В 30 % случаев тромботических осложнений госпитального этапа имелась иммобилизация пациентов ввиду их тяжелого состояния в течение $33,9 \pm 32,4$ (29,5 [9—54,5]) сут.

У 55,5 % пациентов из анализируемой группы на момент диагностики венозного тромбоза была катетеризована центральная вена. Доминировал подключичный венозный доступ (64 %). Его доминирование было оправдано с позиций локализационных катетер-ассоциированных рисков тромбообразования. Известно, что риск тромбоза, связанного с катетером, зависит от используемого венозного доступа и приблизительно в 4 раза выше у пациентов с яремным и в 10 раз выше — с бедренным катетером, чем у пациентов с подключичным катетером [22]. Топографическая связь ВТ и ЦВК установлена в 53 % случаев.

Суммарная длительность нахождения катетера в центральной вене до момента констатации симптоматики ВТ с последующей ультразвуковой детекцией наличия тромба составила $26,5 \pm 22,0$ (21 [8—37]) сут. При этом принимали во внимание, что клинические симптомы острого ВТ появляются значительно позже фактического начала формирования тромба в просвете вены. Сопоставление длительности нахождения ЦВК (в среднем 42,2 сут) для взрослых пациентов с катетер-ассоциированными симптоматическими ВТ приведена в работе F. Luciani и соавт. [23]

В ходе проспективной оценки влияния ультразвукового сопровождения на риск отсроченного катетер-ассоциированного тромбообразования в группах наблюдения установлена 9 %-я распространенность симптоматических тромбозов центральных вен, пунктируемых без ультразвукового контроля (статического либо динамического), против 2 % катетер-ассоциированных ВТ после катетеризации центральных вен с ультразвуковой навигацией (таблица).

При анализе данных, представленных в таблице, статистическая значимость по показателю Fisher exact test, *p* tow-tailed составила 0,042, это значит, что для группы с ультразвуковым сопровождением частота ВТ была значимо ниже, то есть процедура считалась эффективной. В количественном отношении ультразвуковой контроль снижал относительный риск (RR) ВТ до 0,23 (95 % CI: 0,05—0,99).

Представление данных в виде четырехпольной таблицы

Группа пациентов	Число пациентов с ВТ	Число пациентов без ВТ	Общее число в группах
С УЗИ сопровождением	2	96	98
Без УЗИ-сопровождения	11	111	122

Несмотря на значительную оценочную вариативность встречаемости ВТ среди детей и подростков со злокачественными опухолями, в тематических публикациях не отрицается рост частоты ВТ у данной категории пациентов, обусловленный достижениями в лечении тяжелобольных детей [8]. Подобная ситуация также может быть связана с более пристальным в последнее время вниманием клиницистов к выявлению тромботических осложнений, увеличением числа катетеризаций центральных и периферических вен, особенностями проводимой химиотерапии основного заболевания и улучшением качества первичной диагностики тромбозов. Ранее наши коллеги сообщили, что у 2,1 % (44/2061) детей с различными злокачественными новообразованиями были диагностированы ВТ [24], в то время как синхронное канадское исследование показало более высокую распространенность — 7,6 % (55/726) [8]. В исследовании, включавшем 1752 ребенка с острым лимфобластным лейкозом, общий риск симптоматического тромбоза составил 5,2 % [25]. Протокольное лечение гемобластозов включает применение L-аспарагиназы и стероидов, что может приводить к индуцированным дефектам коагуляции [25]. При лимфомах получена большая распространенность ВТ — 12 % (9/75) [8]. А. С. Федорова и соавт. подтвердили роль первичной медиастинальной локализации опухоли в качестве значимого прогностического фактора риска развития ВТ у детей и подростков с лимфомой Ходжкина [26].

Что касается патогенеза отсроченного тромбоза, то показано, что наибольшую предрасположенность к тромбозу испытывает кровеносный сосуд с измененным вследствие травмы субэндотелием [27]. Некоторые авторы считают, что катетер-ассоциированные тромбозы запускаются пункционной травмой венозной стенки — это может объяснять раннее начало связанного с катетером тромбообразования в глубоких венах. Тем не менее известно, что репаративные эндотелиальные и тромботические процессы, которые следуют за неосложненной пункцией магистральной вены, обычно длятся не более 7—10 сут [27]. По нашим данным, лишь у 15 % симптоматических пациентов с ЦВК репаративная фаза совпала с процессом, как правило, окклюзирующего тромбообразования аналогичной ло-

кализации. В когортном исследовании, посвященном катетер-ассоциированным ВТ у детей, медиана продолжительности стояния катетера, осложненного бессимптомным тромбозом, составила 7,0 [2—86] сут [28].

Получены неоднозначные литературные данные об оценке связи между экспозицией катетера и риском ВТ, которые в целом могут свидетельствовать в пользу отсутствия таковой [29—31]. Однако в одной из последних работ не исключается возможность наличия такой связи.

По результатам метаанализа делается вывод, что УЗИ-контроль катетеризации внутренней яремной или подключичной вены позволяет увеличить долю успешно завершенных процедур и снизить частоту развития механических осложнений [13].

Таким образом, встречаемость ВТ у детей со злокачественными новообразованиями на госпитальном этапе за 14-летний период составила от 0,76 до 7,43 % в год. Установлен среднегодовой темп прироста ($0,43 \pm 0,07$ %) числа случаев диагностики ВТ у этой категории пациентов, что согласуется с мировыми тенденциями. Длительная иммобилизация пациента и стояние катетера в затромбированной вене как самостоятельные факторы определены в 30 и 53 % случаев соответственно. Отмечена относительно низкая распространенность флотирующих тромбов и ТЭЛА. ДС является основным подтверждающим методом диагностики ВТ. Ультразвуковое сопровождение (статическое/динамическое УЗИ) при постановке ЦВК снижает риск развития катетер-ассоциированных тромботических осложнений.

Контактная информация:

Бегун Игорь Васильевич — к. м. н., доцент, зав. отделением функциональной диагностики. РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н. Сл. тел. +375 17 287-10-84.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. Б., В. В. Д.
Сбор информации и обработка материала: Р. А. Т., И. И. П.
Написание текста: И. В. Б., Р. А. Т.
Редактирование текста: И. И. П., В. В. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83: 1251—7.

2. Raffini L., Huang Y. S., Witmer C. et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009; 124(4): 1001—8.
3. Vu L. T., Nobuhara K. K., Lee H. et al. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg*. 2008; 43(6):1095—9. PubMed: 18558189.
4. Monagle P., Adams M., Mahoney M. et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr. Res*. 2000; 47(6): 763—6.
5. Biss T. T. Venous Thromboembolism in Children: Is It Preventable? *Semin. Thromb. Hemost.* 2016; 42(6): 603—11.
6. Kenet G. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents — What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells, Mol. Dis*. 2017; 67: 18—22.
7. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(6): 441—50. doi: 10.1016/j.clml.2014.05.003. PMID: 25018062.
8. Athale U., Siciliano S., Thabane L. et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51(6): 792—7. doi: 10.1002/psc.21734. PMID: 18798556.
9. Heit J. A., Spencer F. A., White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41(1): 3—14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6. PMID: 26780736; PMCID: PMC4715842.
10. Lassandro G., Palmieri V. V., Palladino V. et al. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(14). doi:10.3390/ijerph17144993.
11. McGee D. C., Gould M. K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1123—33.
12. Kilbourne M., Bochicchio G., Scalea T., Xiao Y. Avoiding common technical errors in subclavian central venous catheter placement. *J. Am. Coll. Surg*. 2009; 208: 104—9.
13. Randolph A. G., Cook D. J., Gonzales C. A., Pribble C. G. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: A meta-analysis of the literature. *Crit. Care Med*. 1996; 24(12): 2053—8.
14. Milling T. J., Rose J., Briggs W., Birkhahn R. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The third sonography outcomes assessment program (SOAP-3) trial. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1764—9.
15. Julie L., Martin D., Andrew F. Real time ultrasonographically guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: A randomized, prospective study. *Ann. Emerg. Med*. 2006; 48: 540—7.
16. Cavanna L., Civardi G., Mordenti P., Vallisa D. Central venous catheter care for the patients with cancer: ultrasound-guided insertion should be strongly recommended for internal jugular vein catheterization. *Ann. Oncol*. 2013; 24(11): 2928—9.
17. Galeandro A. I., Quistelli G., Scicchitano P. et al. Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs. *Vasc. Health Risk Management*. 2012; 8: 59—64.
18. Быков М. В., Неретин А. А., Быков Д. Ф., Айзенберг В. Л. Ультразвуковой контроль при катетеризации центральных вен у детей. *SonoAce International*. 2008; 17: 42—7.
19. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.
20. Walker A. J., Grainge M. J., Card T. R. et al. Venous thromboembolism in children with cancer — a population-based cohort study. *Thromb. Res*. 2014; 133: 340—44.
21. Chan A. K. C., Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology*. 2012; 1: 439—43.
22. Timsit J. F., Farkas J. C., Boyer J. M. et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest*. 1998; 114: 207—13.
23. Luciani F., Clement O., Halimi P. et al. Catheter related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology*. 2001; 220: 655—60.
24. Lipay N. V., Zmitrovich A. I., Aleinikova O. V. et al. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb. Res*. 2011; 128: 130—4.
25. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006; 108: 2216—22.
26. Федорова А. С., Дмитриев В. В., Липай Н. В. и др. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз. *Онкогематология*. 2018; 13(2): 9—20.
27. Hanslik A., Thom K., Haumer M. et al. Incidence and Diagnosis of Thrombosis in Children With Short-Term Central Venous Lines of the Upper Venous System. *Pediatrics*. 2008; 122: 1284—91.
28. Lobo B. L., Vaidean G., Broyles J. et al. Risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with peripherally inserted central catheters. *J. Hosp. Med*. 2009; 4: 417—22.
29. Bonizzoli M., Batacchi S., Cianchi G. et al. Peripherally-inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med*. 2011; 37(2): 284—9.
30. Wilson T. J., Brown D. L., Meurer W. J. et al. Risk Factors associated with Peripherally Inserted Central Venous Catheter-Related Large Vein Thrombosis in Neurological Intensive Care Patients. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 272—8.
31. Sriskandarajah P., Webb K., Chisholm D. et al. Retrospective cohort analysis comparing the incidence of deep vein thromboses between peripherally-inserted and long-term skin tunneled venous catheters in hemato-oncology patients. *Thromb. J*. 2015; 13: 21.

REFERENCES

1. Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83: 1251—7.

2. Raffini L., Huang Y. S., Witmer C. et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009; 124(4): 1001—8.
3. Vu L. T., Nobuhara K. K., Lee H. et al. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J. Pediatr Surg*. 2008; 43(6):1095—9. PubMed: 18558189.
4. Monagle P., Adams M., Mahoney M. et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr. Res*. 2000; 47(6): 763—6.
5. Biss T. T. Venous Thromboembolism in Children: Is It Preventable? *Semin. Thromb. Hemost*. 2016; 42(6): 603—11.
6. Kenet G. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents — What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells, Mol. Dis*. 2017; 67: 18—22.
7. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(6): 441—50. doi: 10.1016/j.clml.2014.05.003. PMID: 25018062.
8. Athale U., Siciliano S., Thabane L. et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51(6): 792—7. doi: 10.1002/pbc.21734. PMID: 18798556.
9. Heit J. A., Spencer F. A., White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41(1): 3—14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6. PMID: 26780736; PMCID: PMC4715842.
10. Lassandro G., Palmieri V. V., Palladino V. et al. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(14). doi:10.3390/ijerph17144993.
11. McGee D. C., Gould M. K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348: 1123—33.
12. Kilbourne M., Bochicchio G., Scalea T., Xiao Y. Avoiding common technical errors in subclavian central venous catheter placement. *J. Am. Coll. Surg*. 2009; 208: 104—9.
13. Randolph A. G., Cook D. J., Gonzales C. A., Pribble C. G. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: A meta-analysis of the literature. *Crit. Care Med*. 1996; 24(12): 2053—8.
14. Milling T. J., Rose J., Briggs W., Birkhahn R. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The third sonography outcomes assessment program (SOAP-3) trial. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1764—9.
15. Julie L., Martin D., Andrew F. Real time ultrasonographically guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: A randomized, prospective study. *Ann. Emerg. Med*. 2006; 48: 540—7.
16. Cavanna L., Civardi G., Mordenti P., Vallisa D. Central venous catheter care for the patients with cancer: ultrasound-guided insertion should be strongly recommended for internal jugular vein catheterization. *Ann. Oncol*. 2013; 24(11): 2928—9.
17. Galeandro A. I., Quistelli G., Scicchitano P. et al. Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs. *Vasc. Health Risk Management*. 2012; 8: 59—64.
18. Bykov M. V., Neretin A. A., Bykov D. F., Ayzenberg V. L. Ultrasound control during catheterization of central veins in children. *SonoAce International*. 2008; 17: 42—7. [in Russian]
19. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. Moscow: Mediasfera; 2002. 312 s. [in Russian]
20. Walker A. J., Grainge M. J., Card T. R. et al. Venous thromboembolism in children with cancer — a population-based cohort study. *Thromb. Res*. 2014; 133: 340—44.
21. Chan A. K. C., Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology*. 2012; 1: 439—43.
22. Timsit J. F., Farkas J. C., Boyer J. M. et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest*. 1998; 114: 207—13.
23. Luciani F., Clement O., Halimi P. et al. Catheter related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology*. 2001; 220: 655—60.
24. Lipay N. V., Zmitrovich A. I., Aleinikova O. V. et al. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb. Res*. 2011; 128: 130—4.
25. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006; 108: 2216—22.
26. Fedorova A. S., Dmitriev V. V., Lipai N. V. I dr. Venous thrombosis in children, adolescents, and young adults with lymphoma: incidence, characteristics, risk factors, and impact on prognosis. *Onkologematologiya*. 2018; 13(2): 9—20.
27. Hanslik A., Thom K., Haumer M. et al. Incidence and Diagnosis of Thrombosis in Children With Short-Term Central Venous Lines of the Upper Venous System. *Pediatrics*. 2008; 122: 1284—91.
28. Lobo B. L., Vaidean G., Broyles J. et al. Risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with peripherally inserted central catheters. *J. Hosp. Med*. 2009; 4: 417—22.
29. Bonizzoli M., Batacchi S., Cianchi G. et al. Peripherally-inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med*. 2011; 37(2): 284—9.
30. Wilson T. J., Brown D. L., Meurer W. J. et al. Risk Factors associated with Peripherally Inserted Central Venous Catheter-Related Large Vein Thrombosis in Neurological Intensive Care Patients. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 272—8.
31. Sriskandarajah P., Webb K., Chisholm D. et al. Retrospective cohort analysis comparing the incidence of deep vein thromboses between peripherally-inserted and long-term skin tunneled venous catheters in hemato-oncology patients. *Thromb. J*. 2015; 13: 21.

Поступила 02.03.2022.

Принята к печати 27.05.2022.



Мудрые мысли знаменитых врачей

Лечение

♦ *Что нужно считать ведущим в искусстве лечения? Психологическую совместимость врача и пациента!*

♦ *Лечение – процесс двусторонний. Очень важен здесь климат доверия. И в трудной ситуации истинный врач должен суметь найти выход, используя гуманистический настрой и душевный накал. Пациент, абсолютно не помогающий врачу, – всего-навсего потребитель.*

♦ *Лечение добывают трудом, как все самое ценное.*

А. Ф. Билибин

♦ *Проблема лечения сложна, прежде всего тем, что требует длительной и упорной системы и дисциплины лечения. Больной должен это глубоко осознать, тогда он может надеяться на успех.*

И. А. Кассирский

♦ *Хирург обязан быть хорошим терапевтом. Ведь операция – это только этап, эпизод в общем лечении больного.*

М. П. Кончаловский

♦ *Хирург – это человек, вооруженный ножом, и, как всякое вооруженное лицо, он представляет опасность для окружающих, если применяет свое оружие не там, где это требуется и не так, как это дозволено.*

А. В. Гуляев

♦ *Современное победоносное шествие лекарственно-го и хирургического лечения суживает и даже вытесня-*

ет классическое врачевание образом жизни, которое уже в триаде Цельса стояло впереди лекарства и ножа... Безграничны возможности реализации рационального, оптимального образа жизни.

Е. М. Тареев

♦ *Не в прописывании рецептов состоит долг врача, но в понимании существа и причины болезни и в устранении всех тех вредных влияний, которые либо вызвали болезнь, либо ее сейчас поддерживают.*

В. Беганьский

♦ *У хорошего доктора лекарство не в аптеке, а в его собственной голове.*

В. О. Ключевский

♦ *Равно избегая терапевтического нигилизма в увлечении лекарствами, следует ясно сознавать, что истинный, действительный, а не кажущийся только врачебным совет есть лишь тот, который основывается на полном осведомлении об образе жизни, а также настоящем и прошлом состоянии больного... словом, разъяснение больному его индивидуальной гигиены.*

Г. А. Захарьин

♦ *При назначении лечебной диеты врач должен правильно себя вести, помня правило М. П. Кончаловского, — «поменьше запрещать, побольше разрешать».*

Б. С. Шкляр

Профилактика

♦ *Физические методы лечения (лечебная физкультура, физиотерапия, природные факторы, психотерапия, диета, витаминизация, режим) следует очень широко использовать. Эти методы отражают основное направление... здравоохранения – профилактическое, и никогда нельзя о них забывать.*

И. А. Кассирский

♦ *Задача врача не столько лечить болезни, сколько предупреждать их, а наиболее — учить беречь свое здоровье.*

♦ *Взять на свои руки людей здоровых, предохранять их от болезней наследственных или угрожающих, предписывать им надлежащий образ жизни есть честно и для врача покойно, ибо легче предохранять от болезней, нежели их лечить. И в сем состоит первая его обязанность.*

М. Я. Мудров

♦ *Нельзя представить себе настоящего врача иначе, как терапевтом и гигиенистом одновременно.*

В. А. Манассеин

♦ *Задача медицины и врачебной профессии – сохранить человеку здоровье и уберечь его от болезней. Профилактическое направление приобретает все большее значение, так как предупредить болезни лучше, легче и дешевле, чем их лечить.*

Г. Глязер

♦ *Самые губительные и распространенные болезни, против которых пока бессильна терапия, предотвращаются гигиеной.*

♦ *Победоносно спорить с недугами масс может лишь гигиена... Одним из важнейших, если не важнейшим, предметом деятельности всякого практического врача*

является распространение гигиенических или санитарных норм среди населения.

♦ Чем зрелее практический врач, тем более он понимает могущество гигиены и относительную способность лекарственной терапии... Гигиенические сведения необходимы, обязательнее для каждого, чем знание болезней и их лечение.

Г. А. Захарьин

♦ Я верю в гигиену. Вот где заключается истинный прогресс нашей науки. Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с государственностью, принесет несомненную пользу человечеству.

Н. И. Пирогов

♦ Гигиена была бы весьма односторонняя, если бы она в своих стремлениях сохранить нормальное состояние человеческого организма не обращала большого внимания на умственную и нравственную сторону человеческой жизни.

Ф. Ф. Эрисман

♦ «Центр тяжести» медицины все больше перемещается из лечебной сферы в сферу профилактики. Медицина перестает быть только врачеванием и все больше становится здравоохранением.

З. И. Янушкевичус

♦ Если бы врачи вместо того, чтобы посвящать своих больных в медицинские теории и течение болезней, употребляли это время для их ознакомления с основами гигиены, они принесли бы, несомненно, большую пользу обществу.

♦ Каждый врач может работать продуктивно, ежели искренне займется распространением принципов гигиены. Подъемом уровня общего здоровья, уменьшением количества больных общественное состояние значительно умножится.

В. Беганьский

♦ Популярная лекция на санитарно-просветительную тему для немедиков должны касаться вопросов профилактики, правильного режима труда и отдыха, сна, питания, вреда курения и алкоголизма, но не симптомов заболевания.

Б. С. Шкляр

♦ Если заниматься физическими упражнениями, нет никакой нужды в употреблении лекарств, принимаемых при разных болезнях, если в то же время соблюдать все прочие предписания нормального режима.

Авиценна

♦ Как сукончики чистят сукна, выбивая их от пыли, так гимнастика очищает организм.

Гиппократ

♦ Жизнь требует движения.

♦ Опьянение есть добровольное сумасшествие.

Аристотель

♦ Самое дорогое у человека – это движение.

♦ Не пейте вина, не огорчайте сердца табачицем и проживете столько, сколько жил Тициан (99 лет).

♦ Человек может жить 100 лет. Мы сами своей невоздержанностью, своей беспорядочностью, своим безобразным обращением с собственным организмом сводим этот нормальный срок до гораздо меньшей цифры.

И. П. Павлов

♦ Нужно поддерживать крепость тела, чтобы сохранить крепость духа.

В. Гюго

♦ Искусство продлить жизнь – это не сокращать ее.

Сенека

♦ Государство вправе требовать от граждан, чтобы они не укорачивали своей жизни курением и алкоголем.

Е. М. Тареев

♦ В курении заключается умышленная невоспитанность и дерзкая необицительность. Курильщики повсюду отравляют воздух и душат порядочного человека, который не может оправдывать курения.

И. В. Гете

♦ Всякий человек... признает неблаговоспитанным, негуманным для своего удовольствия нарушать спокойствие и удобство, а тем более здоровье других людей... Но из тысяч курильщиков ни один не посчитается с тем, чтобы напустить нездорового дыма в комнате, где дышат воздухом некурящие, женщины и дети.

♦ Вино губит телесное здоровье людей, губит умственные способности, губит благосостояние семей и что всего ужаснее — душу людей и их потомство... Девять десятых из всего числа преступлений, пятнающих человечество, совершается под влиянием вина.

Л. Н. Толстой

♦ С точки зрения физиологической курение – акт противозаконный, ибо при этом легкие, предназначенные для выделения углекислоты, вынуждены поглощать ее, окись углерода (угарный газ) и другие продукты неполного сгорания и сухой перегонки табака.

Д. Н. Прянишников

♦ (Выпивая) Люди впускают врага в свои уста, который похищает их мозг.

У. Шекспир

♦ Начало пути – рюмка, середина – выпивающая компания, легкая выпивка, пара рюмок за обедом. Конец – в тюрьме за убийство в пьяном виде, за растрату, в психиатрической больнице, в могиле от случайной болезни.

Дж. Лондон

♦ Из всех пороков пьянство более других не совместимо с величием духа.

В. Скотт

♦ Употребление спиртных напитков скотинит и зверит душу человека.

Ф. М. Достоевский

Подготовил Ю. К. Абаев



И. М. ЗМАЧИНСКАЯ, И. А. ГЕРМЕНЧУК

ПРОФЕССОР СЕРГЕЙ МИХЕЕВИЧ МЕЛКИХ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Статья посвящена памяти выдающегося клинициста, заслуженного деятеля науки БССР, члена-корреспондента АН БССР, доктора медицинских наук, профессора С. М. Мелких. Приведены основные биографические сведения, описаны важные вехи его научно-педагогической деятельности, вклад в организацию медицинского факультета БГУ (Минского медицинского института), становление терапевтических школ в Белоруссии, его роль в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: С. М. Мелких, терапевт, организатор высшего медицинского образования, научно-педагогическая деятельность, терапевтические школы, здравоохранение Белоруссии.

The article is dedicated to the memory of the outstanding clinician, honored scientist of the BSSR, corresponding member of the Academy of Sciences of the BSSR, Doctor of Medical Sciences, professor S. M. Melkikh. The main background information, important milestones of his scientific and teaching activity, his contribution to the organization of the medical faculty of the Belarusian State University, and then the Minsk Medical Institute, the formation of therapeutic schools in Belarus, his role in practical public health are elucidated.

Key words: S. M. Melkikh, therapist, organizer of higher medical education, scientific and teaching activity, therapeutic schools, healthcare of Belarus.

HEALTHCARE; 2022; 7: 76—80.

Professor Sergey Mikheevich Melkikh

I. M. Zmachinskaya, I. A. Germenchuk

Среди выдающихся отечественных терапевтов особое место занимает профессор Сергей Михеевич Мелких, блестящий клиницист, внесший значительный вклад в становление и развитие высшего медицинского образования в Белоруссии, а также терапевтической и медицинской науки в стране.

Сергей Михеевич Мелких родился в Москве 21 мая 1877 г. в семье врача. В 1895 г. он поступил на медицинский факультет Московского университета, который окончил в 1900 г. и получил диплом лекаря с отличием. Свою трудовую деятельность С. М. Мелких начал сверхштатным ординатором терапевтической клиники профессора Э. В. Готье — ученика выдающегося русского терапевта А. А. Остроумова. Серьезный, трудолюбивый и вдумчивый врач вскоре обратил на себя внимание и через год его назначили штатным ординатором клиники. С 1904 г. он был сверхштат-



ным ассистентом госпитальной терапевтической клиники; в 1910 г. перевелся на должность ассистента терапевтической клиники Московских высших женских курсов.

В годы Первой мировой войны С. М. Мелких — врач эвакуационного госпиталя, заведующий дизентерийным и холерным баракком и лабораторией. Тесно общаясь с больными, в 1915 г. он сам заболел и перенес тяжелейшую форму дизентерии.

В феврале 1918 г. С. М. Мелких был демобилизован и направлен на работу в должности

старшего ассистента факультетской терапевтической клиники Московского университета.

В 1922 г. С. М. Мелких был приглашен на работу организованного в Белоруссии медицинского факультета университета. 22 апреля 1922 г. на заседании медицинского факультета Белорусского государственного университета С. М. Мелких был избран заведующим

кафедрой факультета терапии. Приступив к работе, он много времени уделял не только формированию коллектива кафедры, но и организационной деятельности медицинского факультета БГУ, в том числе переоборудованию городских больниц под клиники.

При активном участии С. М. Мелких 22 ноября 1922 г. была открыта первая пропедевтическая терапевтическая клиника медицинского факультета с клинической лабораторией на базе 1-й Советской больницы (ныне 3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова). Одновременно он заведовал кафедрой пропедевтики внутренних болезней (1922—1934).

В 1923 г. С. М. Мелких присвоено звание профессора, в этом же году он был избран деканом медицинского факультета БГУ и работал в этой должности до 1934 г. В 1934 г. ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук.

С 1937 г. и до начала Великой Отечественной войны он заведовал отделом науки и подготовки медицинских кадров Наркомздрава БССР. Ему (вместе с И. Г. Титовым) принадлежат большие заслуги в организации самостоятельного научного терапевтического общества республики, которым он руководил на протяжении многих лет. В 1938 г. С. М. Мелких курировал один из отделов журнала «Беларуская медычная думка», редактировал статьи по внутренним болезням, был одним из учредителей и заместителем главного редактора «Медицинского журнала БССР».

В декабре 1938 г. профессору С. М. Мелких было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки БССР.

Преобразование медико-санитарного дела в областях Западной Белоруссии, воссоединенной с БССР в 1939 г., происходило при активном участии С. М. Мелких. Он входил в бригаду ученых — организаторов здравоохранения, которые занимались созданием медицинских учреждений на этой территории.

В 1940 г. С. М. Мелких был избран членом-корреспондентом АН БССР. Когда началась Великая Отечественная война, Сергею Михеевичу было уже 64 года, но он добровольно вступил в ряды Красной Армии. В звании подполковника медицинской службы профессор С. М. Мелких работал начальником терапевтических отделений ряда госпиталей.

В мае 1943 г. С. М. Мелких был откомандирован в распоряжение АН БССР, а в августе этого

же года назначен заместителем директора по научной работе и заведующим кафедрой госпитальной терапии Минского медицинского института, возобновившего свою деятельность в Ярославле. В 1944 г. медицинский институт вернулся в Минск. Профессор С. М. Мелких в это время принимал активное участие в восстановлении кафедры госпитальной терапии, терапевтических клиник, Института теоретической клинической медицины АН БССР, в возобновлении деятельности Белорусского терапевтического общества, вел многогранную общественную деятельность.

Как и в довоенные годы (1940—1941), он совмещал заведование кафедрой с работой директора Института теоретической и клинической медицины АН БССР (1945—1950), являлся председателем Ученого совета Наркомздрава БССР (1944—1946).

Почти 30 лет под руководством С. М. Мелких осуществлялась учебно-педагогическая, научная, лечебная работа терапевтических клиник медицинского факультета БГУ, а затем Минского медицинского института. В памяти многих поколений врачей остались методы врачебной и воспитательной работы С. М. Мелких. В клинических лекциях проявились высокая эрудиция педагога, талант лектора и мастерство клинициста. В них он освещал не только программные вопросы, но и пробуждал интерес к терапии, медицине и охране здоровья населения. С. М. Мелких учил чутко относиться к больному и его родственникам, умело и терпеливо вести расспрос, собирая анамнез. Сам он никогда не торопил больного, терпеливо и внимательно выслушивал жалобы пациента, тщательно изучал возможные причины возникновения болезни, придавал большое значение методам функциональной диагностики.

Все свои знания, богатейший опыт клинициста и ученого он охотно передавал ученикам, развивал у них клиническое мышление, учил правильно понимать болезнь, ее проявления, течение и исход. Владея в совершенстве английским, немецким и французским языками, С. М. Мелких постоянно следил за периодической литературой, был в курсе всех новейших достижений медицинской науки, о которых охотно сообщал врачам и студентам. По его инициативе был осуществлен перевод книги F. Volhard и T. Fahr «Брайтова болезнь почек», благодаря чему врачи и студенты получили настольную

книгу по передовому для того времени учению об этом заболевании.

На протяжении всей своей врачебно-педагогической деятельности С. М. Мелких занимался научно-исследовательской работой. В 1902 г., через 2 года после окончания университета, в журнале «Практический врач» была напечатана его первая работа «Диагностика хронических панкреатитов». К этой теме Сергей Михеевич неоднократно возвращался и в дальнейшем. Через год в журнале «Архив патологии и клинической медицины» появилась статья «Клиническое значение криоскопии мочи». В 1906 г. в журнале «Практический врач» увидела свет его статья «Трудности дифференциальной диагностики между панкреатитом и раком поджелудочной железы».

Большое место в проводимых им научных исследованиях занимали вопросы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. Он предложил способ лечения плевритов, начальных форм легочного туберкулеза вдуванием небольших доз воздуха в плевральную полость («О выдувании плеврических экссуда-

тов», 1914), разработал показания к наложению искусственного пневмоторакса при туберкулезе легких, изучал лечебное действие санокризина («Учение о санокризине и опыт применения последнего в клинике легочного туберкулеза», 1930). Вопросами лечения заболеваний легких С. М. Мелких занимался в годы Великой Отечественной войны и в послевоенный период («Лечение крупозной пневмонии интравенными инъекциями спирта», 1942; «Рациональное лечение крупозного воспаления легких», 1947 и др.).

Впервые в клинике внутренних болезней выявил роль кишечной палочки как этиологического фактора возникновения брюшного синдрома, сопровождающегося субфебрилитетом. Результаты этих наблюдений были опубликованы в «Медицинском журнале БССР» под названием «Колибациллярный сепсис (колибациллез)» в 1938 г.

На многочисленных примерах из своей богатой практики клинициста он учил врачей, особенно будущих, дифференцированно подходить к каждому пациенту, умело информировать его



Профессор Мелких с сотрудниками кафедры и студентами

о течении и исходе болезни, чтобы сделать своим союзником, помощником в борьбе с недугом. Обаятельный, в высшей степени доступный и гуманный человек, С. М. Мелких своим примером прививал персоналу клиники и студентам лучшие качества врача. Слова Г. Кребе «Выдающиеся учителя передают нечто большее, чем знания — они учат работать и мыслить» в полной мере можно отнести к С. М. Мелких.

Новую страницу в развитии отечественной медицинской науки открыли работы С. М. Мелких по ранней диагностике рака методом люминесцентного анализа («Применение люминесцентного метода исследования мочи для диагностики злокачественных опухолей», 1950), которые не потеряли актуальность и в настоящее время.

По его инициативе в Институте теоритической и клинической медицины был выпущен сборник, в котором обобщен опыт медицины в военный период (1947). Многие научные труды С. М. Мелких посвящены изучению диагностики, методов лечения малярии, туберкулеза (синокризин).

Много внимания Сергей Михеевич уделял изучению сердечно-сосудистых заболеваний: исследовал действие строфантина при сердечно-сосудистой недостаточности, внедрил метод введения настойки строфанта внутривенно (статья опубликована в журнале «Клиническая медицина», 1929). Под его руководством также выполнен ряд серьезных работ по проблемам нарушения ритма сердца и инфаркта миокарда.

С. М. Мелких предложил методику лечения болезни Бирмера сырой печенью. Он и руководимый им коллектив внесли заметный вклад в изучение различных аспектов диагностики и лечения таких заболеваний, как злокачественная анемия, лейкозы, бластоматозы и др. Под редакцией профессора С. М. Мелких издана книга «Практическое руководство клинической гематологии» (1927, 1929). Большое внимание ученый уделял внедрению новейших методов исследования и лечения больных, а также новых организационных форм. В руководимой им клинике организовал клиническую, затем люминесцентную лаборатории, открыл первое в республике гематологическое отделение.

Профессор С. М. Мелких долгие годы был консультантом поликлиник лечкомиссии Нар-

комздрава БССР и НКВД, железнодорожных больниц Минска и Гомеля.

В работе терапевтических клиник Сергей Михеевич придерживался и развивал традиции клинических школ своих учителей — профессоров А. А. Остроумова и Э. В. Готье. Как и они, С. М. Мелких основным в лечении больных считал создание наиболее благоприятных для них условий жизни, большое значение придавал гигиеническому режиму, лабораторным исследованиям и физическим методам лечения.

Несмотря на огромную занятость, Сергей Михеевич большое внимание уделял подготовке научных кадров. Под его руководством выполнено 15 докторских и большое количество кандидатских диссертаций. Многие его ученики (М. М. Владысик, Р. Е. Гинзбург, М. И. Коваленок, Е. Л. Маршак, И. Е. Новаш, Л. Я. Ситерман и др.) стали видными учеными, руководили научно-исследовательскими институтами, кафедрами медицинских институтов. Каждый из них в свое время возглавлял кафедру пропедевтики внутренних болезней.

Деятельность С. М. Мелких высоко оценена государством. Он был награжден орденами Ленина и Трудового Красного знамени, медалями, Почетными грамотами Верховного Совета БССР, удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки БССР». Он пользовался огромным авторитетом не только у больных, но и у всего населения республики. Его неоднократно избирали депутатом Минского городского Совета депутатов трудящихся, а также Верховного Совета БССР первого (1938) и второго (1947) созывов. Как депутат и член Президиума Верховного Совета БССР, он поднимал важные вопросы, касающиеся развития здравоохранения, медицинского образования и медицинской науки.

Умер профессор С. М. Мелких 7 июля 1952 г. На его надгробном памятнике написаны слова, ярко характеризующие этого замечательного человека: «Здесь покоится доктор медицинских наук, профессор Сергей Михеевич Мелких. К больному, как к родному, он нес свое чуткое сердце». Похоронен С. М. Мелких на Военном кладбище в Минске, которое в наше время является мемориальным.

Среди наших здесь упокоение много медицинских работников (первые заведующие кафедрами медицинского факультета БГУ И. Т. Титов, М. А. Выдрин), а также заведующие



кафедрами Минского медицинского института (Е. В. Корчиц, Ю. М. Иргер). Здесь же захоронен ученик С. М. Мелких — М. И. Коваленок (1900—1958), терапевт, заслуженный врач БССР, народный комиссар (Министр здравоохранения БССР), в 1944 г. возглавлял кафедру внутренних болезней Минского медицинского института.

Тысячи врачей, получивших клиническую подготовку под руководством профессора

С. М. Мелких, хранят память о нем как о прекрасном враче, гуманисте, замечательном педагоге и человеке большой души. Эта память передается новым поколениям врачей. На кафедре пропедевтики внутренних болезней собран и оформлен материал для информационного стенда о жизненном пути профессора С. М. Мелких, на 1-й кафедре внутренних болезней бережно хранится портрет профессора, написанный в 1944 г.

Студенты совместно с преподавателями неоднократно посещали захоронение профессора С. М. Мелких, приводили его в порядок, возлагали цветы. В рамках акции «100 лет — 100 добрых дел», приуроченных к 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, студенты, посетившие захоронение С. М. Мелких, вспомнили его и замечательных врачей, стоявших у истоков современной белорусской медицины.

Контактная информация:

Герменчук Ирина Александровна — к. м. н., доцент 1-й кафедры внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 340-42-33.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. А. Г., И. М. З.
Сбор и обработка материала: И. М. З., И. А. Г.
Написание текста: И. М. З., И. А. Г.
Редактирование: И. М. З., И. А. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 14.04.2022.

Принята к печати 27.05.2022.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402
220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.
При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,
для индивидуальных подписчиков — 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка Н. Ф. Гелжец
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.07.2022. Тираж 1043 экз. Заказ Государственное предприятие «СтройМедиаПроект». ЛП № 02330/71 от 23.01.2014. Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.