

**Клиническая медицина**

**Брынина А. В., Степура Т. Л., Хворик Д. Ф.** Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца ..... 2

**Сазонова Е. Г., Мохорт Т. В., Карлович Н. В., Кучинская Э. А.** Базальные уровни адипонектина у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на различных стадиях хронической болезни почек .... 8

**Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология**

**Смычек В. Б.** Медицинская реабилитация и экспертиза в Республике Беларусь ..... 14

**Гасич Е. Л., Еремин В. Ф.** Молекулярная эпидемиология подгенотипов 1a и 3a вируса гепатита С в Республике Беларусь ..... 27

**Обмен опытом**

**Карпова И. С., Манак Н. А., Соловей С. П., Козлов И. Д.** Влияние никорандила на желудочковые аритмии высоких градаций и показатели электрической нестабильности миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца ..... 35

**Школа молодого ученого**

**Тихова Г. П.** Корреляционный анализ данных: зонд в глубины скрытых механизмов взаимодействия ..... 41

**Наши интервью**

Приборы Microlife как возможность сохранить здоровье ..... 46

**Съезды, конференции, совещания**

Резолюция международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь ..... 50

**Срочные публикации**

**Колядич Ж. В., Мириленко Л. В.** Метод оценки риска синдрома обструктивного апноэ во сне на амбулаторно-поликлиническом уровне ..... 55

**Круглый стол**

Тромбофилии и беременность ..... 63

**История медицины**

**Герасименко М. А., Калинина Т. В., Чуканов А. Н., Кульпанович О. А.** К 85-летию белорусской медицинской академии последипломного образования ..... 68

**Юбилей**

Василий Борисович Смычек (к 60-летию со дня рождения) ..... 75

**Clinical Medicine**

**Brynina A. V., Stepuro T. L., Khvorik D. F.** Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism in patients with coronary heart disease associated psoriasis

**Sazonova E. G., Mokhort T. V., Karlovich N. V., Kuchinskaya E. A.** Basal adiponectin levels in patients with type 1 diabetes at different stages of chronic kidney disease

**Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology**

**Smychek V. B.** Medical rehabilitation and expertise in the Republic of Belarus

**Gasich E. L., Eremin V. F.** Molecular epidemiology of 1a and 3a subgenotypes of hepatitis C virus in Belarus

**Sharing Experience**

**Karpova I. S., Manak N. A., Solovey S. P., Kozlov I. D.** Effects of Nicorandil on high-grade ventricular arrhythmias and values of myocardial electrical instability in subjects with ischemic heart disease

**School for Young Scientists**

**Tikhova G. P.** Correlational analysis: Insight into interrelations discreet mechanisms depth

**Our Interviews**

Microlife devices as possibility to enjoy health

**Congresses, Conferences, Meetings**

Resolution of the international scientific-and-practical conference «Health and Environment» dedicated to the 90th anniversary of sanitary-and-epidemiological service establishment in Belarus

**Urgent Publications**

**Kaliadzich Zh. V., Mirilanko L. V.** Method of obstructive sleep apnea syndrome risk assessment at health care outpatient stage

**Talking at Round Table**

Thrombophilia and pregnancy

**History of Medicine**

**Gerasimenko M. A., Kalinina T. V., Chukanov A. N., Kulpanovich O. A.** To the 85th anniversary of the Bearussian Medical Academy of Postgraduate Education

**Anniversaries**

Vasily B. Smychek (to the 60th anniversary)



А. В. БРЫНИНА, Т. Л. СТЕПУРО, Д. Ф. ХВОРИК

## АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить распределение частот аллелей и генотипов гена рецептора витамина D по полиморфному маркеру *BsmI* и оценить взаимосвязь указанного полиморфного варианта гена с сывороточным уровнем витамина D у пациентов гродненского региона с псориазом, ишемической болезнью сердца и их ассоциацией.

**Материал и методы.** Обследованы 93 пациента. В зависимости от диагноза они разделены на группы: 1-я — 35 пациентов с псориазом, 2-я — 30 с ишемической болезнью сердца, 3-я — 28 с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца. Уровень витамина D в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Выявление полиморфного варианта *BsmI* гена рецептора витамина D проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0, Microsoft Office Excel с использованием непараметрических критериев анализа.

**Результаты.** Установлено статистически значимое преобладание генотипа GG и аллеля G гена рецептора витамина D у пациентов с псориазом и ишемической болезнью сердца по сравнению с лицами, имеющими ассоциированную патологию. Выявлена ассоциация содержания витамина D в сыворотке с генотипом и присутствием аллеля указанного полиморфного варианта гена рецептора витамина D. При этом максимальное количество витамина наблюдалось в подгруппе с генотипом GG и аллелем G, среднее — с генотипом GA, минимальное — с генотипом AA и аллелем A.

**Заключение.** Обнаружена ассоциация аллеля A гена рецептора витамина D в полиморфном локусе *BsmI* с уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и ассоциированным течением псориаза. Полученные результаты можно использовать для персонализированной диагностики и прогноза настоящей патологии.

**Ключевые слова:** псориаз, ишемическая болезнь сердца, витамин D, ген VDR.

### ANALYSIS OF VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED PSORIASIS

**Objective.** To study the distribution of the genotypes and allele frequencies of the vitamin D receptor gene polymorphic marker *BsmI* and to evaluate the relationship of the above said gene polymorphic variant with the serum vitamin D levels in Grodno region patients with psoriasis, coronary heart disease and their association.

**Materials and methods.** We examined 93 patients. All patients were divided into groups depending on the diagnosis: the 1st group — 35 patients with psoriasis, the 2nd group — 30 subjects with coronary heart disease, the 3rd group — 28 persons with the coronary heart disease associated psoriasis. The vitamin D serum levels were evaluated by ELISA test. The vitamin D receptor gene polymorphic variant *BsmI* was identified in the polymerase chain reaction. The statistical data was processed using STATISTICA 10.0 and Microsoft Office Excel software as well as the non-parametric tests.

**Results.** A statistically significant predominance of the vitamin D receptor gene and allele G was determined in the group of patients with both psoriasis and coronary heart disease as compared to the patients with the associated pathology. The vitamin D serum levels were found to associate with the said vitamin D receptor gene polymorphic variant genotype and allele presence. The vitamin D maximum amount was observed in the genotype GG and allele G subgroup, the average one — in the genotype GA subgroup, the minimum amount — in the AA genotype and allele A subgroup.

**Conclusion.** The vitamin D receptor gene allele A of the polymorphic locus *BsmI* was established to associate with the serum 25-hydroxyvitamin D level and the psoriasis associated course. The results may be used for the pathology personalized diagnosis and prognosis.

**Key words:** psoriasis, coronary heart disease, vitamin D, VDR gene.

HEALTHCARE. 2016; 12: 2—7.

### ANALYSIS OF VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED PSORIASIS

A. V. Brynina, T. L. Stepuro, D. F. Khvorik

Псориаз — хроническое, рецидивирующее, генетически детерминированное, мультифакториальное заболевание с ярко выраженными кожными симптомами, в основе которого лежит нарушение кератинизации, вызванное гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, возникающее под влиянием эндогенных и экзогенных факторов [1]. Хроническое воспаление, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами играют значимую роль в патогенезе данного дерматоза [2]. Псориаз может сочетаться с поражением сердца и сосудов, в том числе атеросклеротического генеза. Это позволяет отнести пациентов с псориазом к группе риска, связанного с развитием атеросклеротических повреждений сосудистой стенки, приводящих к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), что в последующем утяжеляет течение и терапию основного заболевания.

В настоящее время витамин D рассматривают не только как производное холестерина, гормон, участвующий в регуляции обмена кальция, но и как вещество, принимающее активное участие в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, иммуногенеза [3]. Наряду с общеизвестными патологическими состояниями, такими как рахит, остеопороз, остеомалация, обнаружены новые физиологические процессы, на которые оказывает влияние витамин D, в частности на течение некоторых хронических дерматозов, включая псориаз [4]. Существует зависимость между уровнем витамина D, а именно его гиповитаминозом, и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что низкий его уровень играет патогенетически значимую роль при болезнях системы кровообращения, включая ИБС, сердечную недостаточность, клапанные кальцификации, инсульт, артериальную гипертензию и когнитивные нарушения. Дефицит витамина D приводит к изменению сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальной дисфункции, увеличению перекисного окисления липидов и воспаления, что является фактором риска развития атеросклероза. Развитие сосудистой эндотелиальной дисфункции рассматривается как молекулярный механизм, который может быть опосредован уменьшением количества витамина D, а также рецепторов к данному гену и  $\alpha$ 1-гидроксилазы [5].

В связи с развитием и внедрением в клиническую практику методов генетического типирования в последние годы большое внимание уделяется поиску генетических предикторов (генов-кандидатов) раннего развития и неблагоприятного течения как псориаза, так и ИБС, от экспрессии которых в той или иной степени могут зависеть особенности течения данных заболеваний [6]. Однако большинство клинических исследований, посвященных изучению связи полиморфных маркеров генов-кандидатов, построены по принципу «случай—контроль» и не являются проспективными, а их результаты порой крайне противоречивы [7].

В мировой литературе имеются данные о следующих полиморфных вариантах гена рецептора 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>: 60890G>A (BsmI), 27823C>T (FokI), 61888G>T (TaqI) и др. [8]. В исследованиях, касающихся изучения ассоциации полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) при псориазе (Турция) выявлены достоверные различия лишь по полиморфному маркеру ApaI в отличие от полиморфных вариантов BsmI, FokI, TaqI, где различия не были установлены [9]. В исследованиях, проводившихся в японской популяции, не были выявлены достоверные различия по генотипам BsmI, TaqI и ApaI [10]. По данным мета-анализа Н. L. Young (4 азиатских, 2 европейских, 2 турецких и 1 арабского исследований), включавшего 742 пациента с псориазом и 715 контролей, установлены следующие закономерности: у турецкого населения выявлена ассоциация предикторов ApaI и FokI, у азиатов — BsmI гена VDR с развитием псориаза [11].

Несмотря на то, что генотип не изменяется в течение жизни и его можно считать немодифицируемым фактором риска, его влияние осуществляется вместе с факторами окружающей среды. Таким образом, путем своевременного воздействия на модифицируемые факторы риска можно воспрепятствовать реализации неблагоприятных генетических факторов, что поддерживает клинический и научный интерес к изучению генетических предикторов манифестации, тяжести развития заболевания и возникновения осложнений.

Цель исследования — изучить распределение частот аллелей и генотипов гена VDR по полиморфному маркеру BsmI и оценить взаимосвязь указанного полиморфного варианта гена с сывороточным уровнем витамина D у па-

циентов гродненского региона с псориазом, ИБС и их ассоциацией.

### Материал и методы

Обследованы 93 пациента, наблюдавшихся в Гродненском областном кожно-венерологическом диспансере и Гродненском клиническом кардиологическом центре. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я — 35 лиц с псориазом, 2-я — 30 с ИБС, 3-я — 28 с псориазом, ассоциированным с ИБС.

Критериями включения пациентов в 1-ю группу были: информированное согласие на медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии; возраст от 40 до 65 лет; вульгарная (L40.0 — псориаз обыкновенный) и эксудативная (L40.8 — другой псориаз) формы псориаза; значение индекса тяжести псориаза (индекс PASI) более 10 баллов; отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Критериями включения пациентов во 2-ю группу были: информированное согласие обследуемого на медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии; возраст от 40 до 65 лет; вульгарная и эксудативная формы псориаза в сочетании с ИБС (стабильная/нестабильная стенокардия напряжения, острый инфаркт миокарда, нарушения ритма, постинфарктный кардиосклероз или любое сочетание указанных состояний); значение индекса тяжести псориаза (PASI) более 10 баллов; отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Критериями включения пациентов в 3-ю группу были: информированное согласие лица на медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии; возраст от 40 до 65 лет; ИБС (стабильная/нестабильная стенокардия напряжения, острый инфаркт миокарда, нарушения ритма, постинфарктный кардиосклероз или любое сочетание указанных состояний); отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Критериями исключения явились: возраст пациентов до 40 и старше 65 лет; индекс PASI менее 10 баллов; псориаз эритродермия (L26 — эксфолиативный дерматит); высокая вероятность несоблюдения предписанно-

го лечения; сопутствующие заболевания в стадии обострения, а также наличие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса; отказ от участия в исследовании; беременные, кормящие или планирующие беременность в период проведения исследования.

Диагноз псориаза устанавливали на основании данных обследования, включавшего: сбор жалоб, данные анамнеза жизни и заболевания, местного статуса (обнаружение типичных псориазических высыпаний в виде папул и бляшек). Для клинической диагностики псориаза использовали «псориазическую триаду», возникающую при поскабливании папул, устанавливали стадию заболевания (стационарная, прогрессирующая, регрессирующая). Для оценки тяжести течения использовали индекс PASI [12].

Диагноз ИБС устанавливал врач-кардиолог на основании клинического и инструментального обследования, включавшего: сбор жалоб по стандартизированному опроснику Роуза, анамнез жизни и заболевания, ЭКГ-исследование, нагрузочные тесты (холтеровское ЭКГ-мониторирование, тредмил-тест или велоэргометрическая проба), коронароангиографию, для выявления наличия стенозирующего поражения коронарных артерий.

Для определения уровня витамина D в сыворотке крови применялись наборы DRG 25-ОН Vitamin D (total) ELISA EIA-5396 для твердофазного меченного ферментом иммуноферментного анализа.

Помимо общепринятого обследования у всех пациентов определяли полиморфизм гена VDR BsmI методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результата с применением набора реактивов производства «Литех» (Россия). Порядок приготовления проб, реагентов и схему исследования выполняли в соответствии с инструкциями производителей.

Статистический анализ проводили с помощью непараметрических методов с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 для Windows («StatSoft Inc.» США). На первом этапе определяли частоты аллелей и генотипов изучаемых генов, соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди — Вейнберга. Сравнительный анализ частот генотипов и ал-

лелей вышеописанных генов осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные представлены в виде медиан и межквартильного размаха, качественные данные — в виде абсолютных и относительных частот. Для оценки значимости различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна — Уитни. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов 77,4% составили лица мужского пола. Их возраст — от 40 до 65 лет, медианное значение во всей выборке — 55 [50; 59] лет. Все анализируемые группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Значение уровня витамина D в сыворотке крови у всех обследованных варьировало от 5,04 до 65,22 нг/мл и составило в среднем 24,5 [13,14; 33,12] нг/мл (Me 21,9) при значениях 25 и 75 квартилей соответственно. Анализ концентрации витамина D в группах позволил установить более чем 2-кратное повышение его ме-

дианного значения у пациентов из 1-й и 3-й групп по сравнению со 2-й ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

С помощью онлайн-калькулятора рассчитали соответствие распределения аллелей и генотипов в выборке равновесию Харди — Вейнберга [13]. Полученное при этом значение  $p > 0,05$  дало возможность выполнения условий данного равновесия и интерпретации результатов в обследуемой выборке.

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму BsmI гена VDR показал, что среди обследованных наиболее часто встречался генотип GG — 55,9% случаев, при этом аллель G доминировал в 73,1% случаев (табл. 2).

При дальнейшем анализе распределения частоты генотипов по полиморфизму BsmI гена VDR среди нозологических форм установлено, что у пациентов с псориазом и ИБС одинаково часто (у 24 человек) встречался генотип GG, что было достоверно выше, чем при ассоциированной патологии ( $p < 0,001$ ). Генотип GA преобладал у пациентов с псориазом, ассоциированным с ИБС ( $p < 0,001$ ). Генотип AA не диагностировался при ИБС, хотя и встречался в единичных случаях при псориазе (3 пациента) и псориазе в сочетании с ИБС (6 пациентов) (табл. 3).

При изучении частоты распределения аллелей по данному полиморфизму установили, что у пациентов с псориазом и ИБС одинаково часто встречался аллель G ( $p > 0,05$ ), что достоверно выше по сравнению с ассоциированной патологией ( $p < 0,001$ ). Частота выявления аллеля A была достоверно выше в группе с псориазом, ассоциированным с ИБС, по сравнению с пациентами без сочетанной патологии ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

На следующем этапе исследования с целью изучения уровня витамина D в сыворотке кро-

Таблица 1

#### Характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, лет	54 (50; 59)	56 (51; 60)	56 (50; 59)
Пол:			
мужской	24 (68,6%)	24 (80,0%)	24 (85,7%)
женский	11 (31,4%)	6 (20,0%)	4 (14,3%)

Примечание. Показатели возраста и пола по группам достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

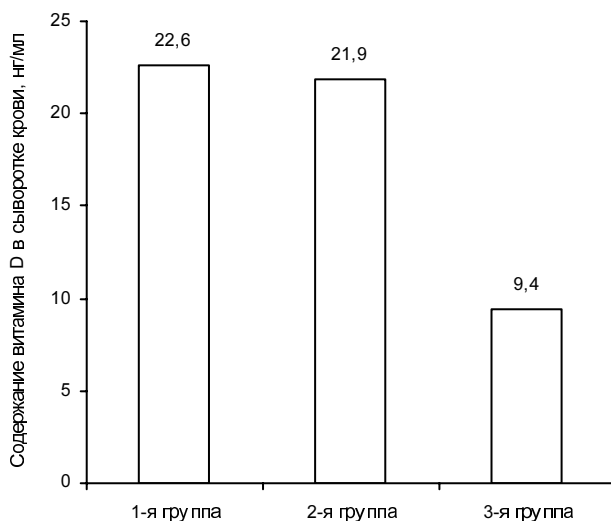


Рис. 1. Уровень витамина D в сыворотке крови у обследованных пациентов

Таблица 2

#### Частота распределения генотипов и аллелей BsmI полиморфного гена VDR у обследованных пациентов

Показатель	Частота	
	абс.	%
Генотип (n=93)		
GG	52	55,9
GA	32	34,4
AA	9	9,7
Аллель (n=186)		
G	136	73,1
A	50	26,9

Таблица 3

**Частота встречаемости генотипов BsmI полиморфного гена VDR у обследованных пациентов в зависимости от нозологической формы**

Генотип	1-я группа		2-я группа		3-я группа		p <sub>1,3</sub>	p <sub>1,2</sub>	p <sub>3,2</sub>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
GG	24	68,6	24	80,0	4	14,3	<0,001	>0,05	<0,001
GA	8	22,8	6	20,0	18	64,3	<0,001	>0,05	<0,001
AA	3	8,6	0	0,0	6	21,4	>0,05	>0,05	—
Всего...	35	100,0	30	100,0	28	100,0			

Таблица 4

**Частота встречаемости аллелей BsmI полиморфного гена VDR у обследованных пациентов в зависимости от нозологической формы**

Аллель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		p <sub>1,3</sub>	p <sub>1,2</sub>	p <sub>3,2</sub>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
G	56	80,0	54	90,0	26	46,4	<0,001	>0,05	<0,001
A	14	20,0	6	10,0	30	53,6	<0,001	>0,05	<0,001
Всего...	70	100,0	60	100,0	56	100,0			

ви в зависимости от генотипа все обследованные разделены на 3 подгруппы: лица с генотипом GG (n=52), с генотипом GA (n=32), с генотипом AA (n=9) (рис. 2).

В подгруппе с генотипом GG в крови пациентов установлен максимальный уровень сыровоточного витамина D — 32,68 [23,41; 39,48] нг/мл, который был достоверно выше, чем в группах с генотипами GA и AA (p<0,001). Медианное значение данного показателя в последней было минимальным — 6,38 [5,51; 9,14] нг/мл и, соответственно, достоверно низким по сравнению с двумя другими подгруппами (p<0,001).

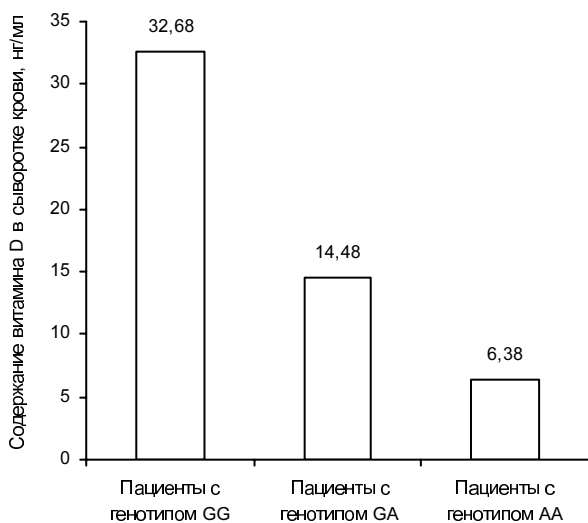


Рис. 2. Содержание витамина D в сыворотке крови в зависимости от генотипа

Дальнейший анализ взаимосвязи аллелей с уровнем витамина D в сыворотке крови пациентов позволил установить, что максимальные его значения определяются при ассоциации с аллелем G (23,17 нг/мл), минимальные — с аллелем A (12,68 нг/мл) (p<0,001). Это подтверждает тот факт, что наличие аллеля A в генотипе приводит к снижению уровня витамина D в сыворотке крови.

При дальнейшем анализе уровня витамина D в сыворотке крови пациентов с псориазом, ИБС и их ассоциацией в зависимости от генотипа установлены следующие закономерности. В частности, как при псориазе, ИБС, так и при их сочетании, максимальные значения витамина D выявлены при генотипе GG — соответственно 34,58 [24,83; 41,33]; 25,99 [24,90; 27,10]; 32,69 [23,17; 39,49] нг/мл, средний уровень — при GA — соответственно 19,07 [17,83; 19,56] нг/мл; 11,75 [10,92; 13,40] и 18,87 [18,64; 19,35] нг/мл, минимальный — при AA — соответственно 9,20 [9,14; 9,94] и 5,90 [5,21; 6,38] нг/мл. Что касается пациентов с ИБС, генотип AA не встречался в данной выборке обследованных.

Таким образом, установлен факт ассоциации аллеля A со сниженным уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови в исследованной выборке (пациенты из Гродненской области). Детальный анализ распределения полиморфизма BsmI гена, кодирующего рецептор витамина D у пациентов с псориазом, ИБС и их ассоциацией, показал статистически значимую разницу между ними. В частности, частота

встречаемости генотипов указанного полиморфного маркера гена *VDR* у обследованных пациентов составила: GG — 55,9%, GA — 34,4%, AA — 9,7%. При этом в 73,1% случаев преобладал аллель G. При псориазе и ИБС доминировал генотип GG, в отличие от ассоциированной формы заболевания, при которой с частотой 64,3% встречался генотип GA. У пациентов с сочетанной патологией в 21,4% случаев определялся генотип AA, который отсутствовал у лиц, страдающих ИБС, и встречался значительно реже в группе пациентов с псориазом. Аналогичная картина наблюдалась при определении частоты встречаемости аллелей — при псориазе и ИБС достоверно чаще определялся аллель G, в то время как у пациентов с обоими диагнозами — аллель A. При изучении сывороточного уровня витамина D в зависимости от генотипа и присутствия аллеля установлены его максимальные значения в подгруппе лиц с генотипом GG и аллелем G, средние — в подгруппе с генотипом GA, минимальные — в подгруппе с генотипом AA и аллелем A.

Полученные результаты могут быть использованы как для дальнейшего изучения патогенеза описанной патологии, так и для разработки алгоритмов прогноза, персонализированной диагностики, патогенетической терапии и профилактики псориаза, ИБС и их ассоциации.

#### Контактная информация:

Брынина Анастасия Викторовна — аспирант кафедры дерматовенерологии.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. +375 152 77-21-55.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. Б.  
Сбор и обработка материала: А. В. Б.  
Статистическая обработка данных: А. В. Б.  
Написание текста: А. В. Б.  
Редактирование: Д. Ф. Х., Т. Л. С.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Luk'yanov A. M. *Psoriasis: objectification selection of rational therapy: Metod. posobie. Minsk: Doktor Dizayn; 2011. 191 s. (in Russian)*
2. Raychaudhuri S. P. *Recent advances in psoriasis: Bench to bedside. Ind. J. Dermatol. 2010; 55: 150.*
3. Ahn J., Albanes D., Berndt S. I., et al. *Vitamin D-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. Carcinogenesis. 2009; 30(5):769—76.*
4. Holick M. F. *The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Mol. Aspects Med. 2008; 29(6): 361—8.*
5. Jablonski K. L., Chonchol M., Pierce G. L., et al. *25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. Hypertension. 2011; 57(1): 63—9.*
6. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A., et al. *Association between the NOS3 (–786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. Nitric. Oxide. 2001; 5(4): 343—8.*
7. Boeva O. I. *Clinical and genetic model of two-year prognosis in patients who underwent an episode of acute ischemic heart disease. Vestnik novykh medicinskih tehnologiy. 2008; 25(2): 68—70. (in Russian)*
8. Fedota A. M., Ryzhko P. P., Roshhenjuk L. V. *i dr. Analysis of SNP polymorphisms VDR3 gene in patients with various forms of psoriasis, and the population of eastern Ukraine. Vestnik problem biologii i mediciny. 2011; 3(1): 117—21. (in Russian)*
9. Kaya T., Erdal E. M., Tursen U., et al. *Association between vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population. Arch. Dermatol. Res. 2002; 294(6): 286—9.*
10. Okita H., Ohtsuka T., Yamakage A., Yamazaki S. *Polymorphism of the vitamin D3 receptor in patients with psoriasis. Arch. Dermatol. Res. 2002; 294: 159—62.*
11. Lee Y. H., Choi S. J., Ji J. D., Song G. G. *Vitamin D receptor Apal, Taql, Bsm1, and Fok1 polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. Mol. Biol. Rep. 2012; 39(6): 6471—8.*
12. Adaskevich V. P. *Diagnostic Codes in Dermatology. M: Panfilova; Binom. Laboratoriya znaniy; 2014. 352 s. (in Russian)*
13. *Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 Alleles. Available at: <http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>.*

Поступила 19.10.16.

<sup>1,2</sup>Е. Г. САЗОНОВА, <sup>1</sup>Т. В. МОХОРТ, <sup>1,2</sup>Н. В. КАРЛОВИЧ, <sup>3</sup>Э. А. КУЧИНСКАЯ

## БАЗАЛЬНЫЕ УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Городской эндокринологический диспансер, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Независимая лаборатория «ИНВИТРО», Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Анализ взаимосвязи тиреоидного статуса и уровней адипонектина у пациентов с диабетом 1-го типа (СД1) на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП).

**Материал и методы.** В исследование включены 73 пациента с СД1 и разделены на две подгруппы в зависимости от стадии ХБП.

**Результаты.** Группы достоверно различались по уровню адипонектина и свободного трийодтиронина (Т3). В обеих группах выявлена обратная взаимосвязь уровней адипонектина и свободного Т3 и усиление ее к V стадии ХБП. Кроме того, выявлены гендерные различия в уровнях адипонектина и свободного Т3.

**Заключение.** Полученные данные отражают наибольшую чувствительность адипонектина и свободного Т3 к нарастанию уремии и нарушению почечной функции у пациентов с СД1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, адипонектин, свободный трийодтиронин, хроническая болезнь почек.

### BASAL ADIPONECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Objective.** Taking into account the adiponectin multiple effects, the purpose of the study was to investigate the potential relationships of the serum adiponectin and the thyroid hormones (THs) in patients with type 1 diabetes (T1D) at different stages of chronic kidney disease (CKD).

**Materials and methods.** We examined 73 T1D patients. All the patients were divided into 2 groups according to the CKD stage.

**Results.** Reliable differences in the basal adiponectin ( $p < 0.01$ ) and the free triiodothyronine (fT3) levels ( $p < 0.01$ ) were revealed in subgroups. An inverse relationship between the adiponectin and the fT3 levels was revealed in both subgroups and it increased by later CKD stages ( $r = -0.308$  and  $r = -0.604$ ). Mean adiponectin levels in men (10.21 [8.73; 15.65]) were reliably lower than those in women (15.65 [11.84; 23.97]). Mean levels of fT3 in women (4.29 [3.56; 4.65]) were lower than those in men (4.85 [4.26; 5.56]).

**Conclusion.** The reduction in the serum fT3 concentration is accompanied by an increase in the adiponectin level and it increases from CKD 1-2 to CKD 3-5. It may be a compensatory mechanism in response to the development of endothelial dysfunction as well as a part of euthyroid sick syndrome in CKD. Marked difference in the adiponectin and fT3 levels correlation was identified depending on the patient's gender.

**Key words:** type 1 diabetes, adiponectin, free T3, chronic kidney disease.

HEALTHCARE. 2016; 12: 8—13.

### BASAL ADIPONECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

E. G. Sazonava, T. V. Mokhort, N. V. Karlovich, E. A. Kuchinskaya

Адипонектин — цитокин, продуцируемый жировой тканью, которая является метаболически активным эндокринным органом, презентует множественные эффекты в регуляции теплоэнергетического обмена, воспалительных процессов, функции эндотелия, а также вступает во взаимодействие с функционированием других эндокринных органов, в частности со щитовидной железой. Учитывая, что действие гормонов щитовидной железы схоже с физиологическими эффектами, реализуемыми адипонектином, можно предположить наличие связи

между ними посредством прямых или косвенных взаимодействий. В последнее время большой интерес представляют ассоциированные патологические состояния, на фоне которых может наблюдаться неоднозначный адаптативный ответ на происходящие изменения в функционировании органов и систем. Таким состоянием является хроническая болезнь почек (ХБП) [1, 2]. Она представляет собой не только основное осложнение сахарного диабета, но и главный фактор риска сердечно-сосудистой смертности [3].



С другой стороны, известно, что ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуются снижением продукции адипонектина [4]. В то же время практически нет исследований по оценке коморбидных состояний сахарного диабета 1-го типа (СД1), осложненного ХБП и тиреоидными дисфункциями. Гипотетически можно предположить, что при указанной сочетанной патологии, сопровождающейся развитием эндотелиальной дисфункции, снижается пул тиреоидных гормонов и клиренс цитокинов, в том числе адипонектина [5, 6].

Цель исследования — оценка уровней сывороточного адипонектина у пациентов с СД1 исходя из выраженности диабетической нефропатии на стадиях I—II и III—V ХБП в зависимости от тиреоидного статуса.

### Материал и методы

В исследование после получения письменного информированного согласия включены 73 пациента с СД1 на стадиях ХБП I—V. Обследованные разделены на две группы в зависимости от стадии ХБП, рассчитанной по формуле MDRD. К группе 1 отнесены 45 пациентов с I—II стадиями ХБП, к группе 2 — 28 пациентов с III—V стадиями ХБП. Характеристика групп

пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Диагноз СД1 устанавливали согласно национальным протоколам диагностики и лечения эндокринных заболеваний [7]. После заполнения специально разработанных опросников проведен биохимический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) анализ крови. Гормоны крови (ТТГ, свободный Т3, свободный Т4, антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО)) определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе «Modular» лабораторными наборами «Roche Diagnostics». Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе «Bio-Rad D-10». Стадия ХБП выставлена в соответствии с рекомендациями National Kidney Foundation в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 [8, 9]. Уровень адипонектина определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы «Bio Vendor». Референсные значения представлены в табл. 2.

Для описания характеристик групп исследования вычисляли средние значения, стандартное

Таблица 1

### Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Статистическая значимость различий
Пол, абс. (%): муж. жен.	16 (35,6) 29 (64,4)	6 (21,4) 22 (78,6)	$\chi^2=1,6$ $p=0,201$
Возраст, лет	39,60 [33,55—51,41]	43,67 [30,10—51,39]	U=534,0 $p=0,279$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,19±4,52 [20,08—38,34]	25,07±5,68 [18,36—39,41]	U=497,0 $p=0,133$
Наследственность по СД, абс. (%)	11 [24,4]	9 [32,1]	$\chi^2=1,5$ $p=0,473$
Стаж СД, лет	18,81 [16,70—25,76]	24,26 [20,11—35,13]	U=426,5 $p=0,020$
Уровень HbA1c, %	8,70 [7,70—9,70]	8,50 [7,30—9,40]	U=511,0 $p=0,784$
ТТГ, мкЕД/мл	1,86 [1,05—3,26]	2,40 [1,45—3,67]	U=506,5 $p=0,207$
Свободный Т4, пмоль/л	13,50 [12,05—15,26]	14,27 [12,08—16,84]	U=558,5 $p=0,420$
Свободный Т3, пмоль/л	4,49 [4,26—4,90]	4,01 [3,01—4,71]	U=384,0 $p=0,005$
АТ к ТПО, ЕД/мл	21,40 [8,75—122,60]	29,32 [12,47—142,75]	U=535,0 $p=0,286$
Адипонектин, мкг/мл	13,59 [9,03—16,15]	17,05 [11,97—27,46]	U=396,5 $p=0,007$

Таблица 2

## Границы нормальных значений уровней адипонектина

Показатель	Женщины				Мужчины			
	<25	25—30	>30	Общий	<25	25—30	>30	Общий
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>								
Адипонектин, мкг/мл	80,2—19,0	50,3—22,5	70,6—15,2	13,2±6,1	60,9—14,9	40,8—12,8	50,5—11,1	90,5±3,9

отклонение. При проверке статистических гипотез за критический уровень принят  $p < 0,05$ . Обработку полученных результатов проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 10.0 с использованием непараметрических методов. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков в группах использован U-критерий Манна — Уитни.

## Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов отмечены достоверные различия по уровню адипонектина в сыворотке крови ( $p = 0,007$ ) и уровню свободного Т3 ( $p = 0,005$ ). У лиц обоего пола выявлена корреляция уровня адипонектина с уровнем мочевины в сыворотке крови ( $r = 0,638$  и  $r = 0,364$  у мужчин и женщин соответственно), уровень свободного Т3 был прямо пропорционален расчетной СКФ ( $r = 0,304$ ), что свидетельствует о наибольшей чувствительности данных показателей к снижению функции почек. Известно, что образование свободного Т3 происходит при участии фермента Т4 5'-дейодиназы, Д-1 изоформа которого синтезируется в почках и становится менее активной при нарастании уремии и ХБП [10]. Средние уровни адипонектина на поздних стадиях ХБП превышают аналогичные на более ранних стадиях примерно в 1,5 раза, что может представлять собой как адаптативный механизм в ответ на нарушения всех видов обмена и изменения в составе тела при снижении функции почек, так и относительное увеличение количества адипонектина в условиях сниженного почечного клиренса. Кроме того, отмечена существенная раз-

ница в уровнях адипонектина в зависимости от пола ( $p = 0,005$ ) (рис. 1). У мужчин медиана уровня адипонектина составила 10,21 мкг/мл, у женщин — 15,65 мкг/мл, что превышает нормальные показатели. Выявленные различия подтверждают наблюдения Н. Nishizawa и соавт., которые связывают их со специфическим ингибирующим влиянием тестостерона на продукцию адипонектина [11]. При разделении исследуемой выборки по гендерному принципу отмечено также, что группы достоверно различались по уровню свободного Т3 ( $p = 0,003$ ) и уровню АТ к ТПО ( $p = 0,003$ ) (табл. 3).

Средний уровень свободного Т3 у женщин оказался ниже такового у мужчин. Причем только у женщин была обнаружена корреляция уровней адипонектина и свободного Т3 ( $r = -0,413$ ).

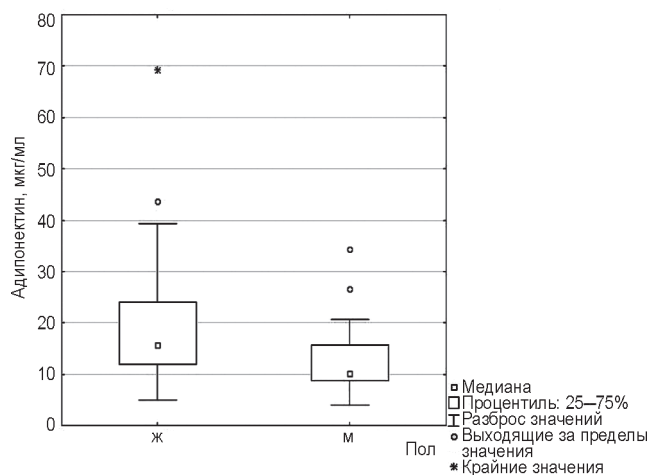


Рис. 1. Гендерные различия уровней адипонектина в сыворотке крови

Таблица 3

## Гормональный статус пациентов в зависимости от пола

Признак	Мужчины (n=16)	Женщины (n=51)	Статистическая значимость различий
Адипонектин, мкг/мл	10,21 [8,73—15,65]	15,65 [11,84—23,97]	U=330,0 p=0,005
Свободный Т3, пмоль/л	4,85 [4,26—5,56]	4,29 [3,56—4,65]	U=316,0 p=0,003
АТ к ТПО, ЕД/мл	10,68 [8,09—44,28]	43,44 [10,79—145,3]	U=379,5 p=0,003

Несмотря на то что синтез адипонектина происходит преимущественно в жировой ткани, его уровень в группе 1 оказался обратно пропорциональным ИМТ ( $r=-0,322$ ) и окружности талии ( $r=-0,472$ ). Это может быть связано с предположением о том, что при ожирении происходит усиленная выработка провоспалительных факторов, таких как лептин, адипсин, резистин, ангиотензиноген, альфа-фактор некроза опухолей ( $\alpha$ -ФНО), плазминоген, интерлейкин-6 (ИЛ-6), способных подавить синтез адипонектина [12]. На более поздних стадиях подобная зависимость не обнаружена.

В обеих группах выявлена обратная корреляция между уровнем адипонектина и количеством инсулина, вводимого пациентами за сутки ( $r=-0,438$  и  $r=-0,501$  соответственно I—II и III—V стадиям ХБП). Известно, что при СД количество рецепторов к адипонектину может снижаться, обуславливая тем самым наличие гипoadипонектинемии.

В группе 1 отмечена прямая взаимосвязь уровня адипонектина с ХС ЛПВП ( $r=0,545$ ) и обратная с коэффициентом атерогенности ( $r=-0,321$ ), что подтверждает антиатерогенный эффект адипонектина именно на ранних стадиях ХБП. В обеих группах выявлена обратная зависимость уровней адипонектина и свободного Т3 и усиление ее к терминальной стадии ХБП ( $r=-0,308$  и  $r=-0,604$  соответственно стадиям ХБП I—II и III—V) (рис. 2, 3). Снижение уровня свободного Т3 от начальных стадий к терминальной может быть обусловлено хроническим метаболическим ацидозом и хроническим дефицитом белков, которые затрагивают Т4-дейодирование, нарушают связывание Т3 и Т4 с белками, а так-

же активацией маркеров воспаления  $\alpha$ -ФНО, ИЛ-1,6, СРБ и маркеров эндотелиальной дисфункции, которые ингибируют экспрессию гена типа 1 5'-дейодиназы, отвечающую за периферическую конверсию Т4 в Т3 [6, 13, 14]. Корреляция уровней адипонектина и свободного Т3 у пациентов на различных стадиях ХБП может представлять собой компенсаторный механизм в ответ на развитие эндотелиальной дисфункции.

В литературе имеются данные о том, что снижение уровня свободного Т3 ассоциировано с повышенным риском смертности, в частности, по причине кардиоваскулярных событий, а также расценивается как независимый маркер выживаемости пациентов с ХБП, получающих почечно-заместительную терапию [6, 15—18]. Взаимосвязь уровней адипонектина и свободного Т3 позволяет предположить, что гиперадипонектинемия также может служить предиктором сердечно-сосудистых рисков у пациентов на различных стадиях ХБП. Кроме того, выявленные изменения в уровнях сывороточного свободного Т3 могут представлять собой основу так называемого эутиреоидного синдрома, или синдрома нетиреоидных заболеваний, наблюдаемых у многих пациентов на фоне хронических воспалительных состояний, таких как ХБП [17]. Учитывая, что физиологическая роль цитокинов, в том числе адипонектина, в патогенезе ассоциированных состояний на фоне ХБП остается не до конца изученной, можно предположить их участие в патофизиологических процессах в щитовидной железе [18].

Не удалось продемонстрировать взаимосвязь между уровнями ТТГ, АТ к ТПО и адипонектина у пациентов обеих групп. Вероятно, это

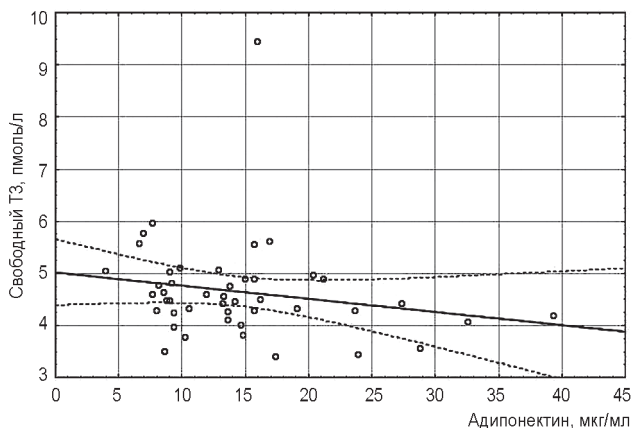


Рис. 2. Корреляция уровней адипонектина и свободного Т3 при I—II стадиях ХБП

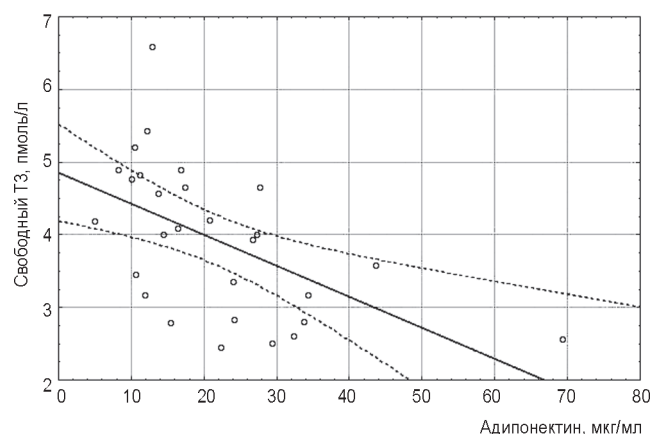


Рис. 3. Корреляция уровней адипонектина и свободного Т3 при III—V стадиях ХБП

обусловлено их малочисленностью и низкой частотой выявления тиреоидной патологии у обследованных пациентов.

При разделении исходной выборки пациентов на группы в зависимости от массы тела (с нормальным ИМТ ( $n=37$ ), избыточной массой тела и ожирением ( $n=36$ )), отмечена достоверная разница по уровню адипонектина ( $p=0,030$ ). Характеристика групп представлена в табл. 4. Приведенные результаты демонстрируют различия в степени декомпенсации СД с худшими показателями в группе пациентов с избытком массы тела и ожирением.

В обеих группах выявлена обратная зависимость уровней адипонектина и свободного Т3 ( $r=-0,603$  и  $r=-0,342$  соответственно).

У пациентов с нормальным ИМТ уровень адипонектина коррелирует с уровнем АТ к ТПО ( $r=0,322$ ). При наличии аутоиммунных процессов в щитовидной железе данная зависимость может быть обусловлена противовоспалительным эффектом адипонектина.

Выявлена прямая взаимосвязь между уровнями адипонектина и HbA1c ( $r=0,341$ ), что можно рассматривать как компенсаторный механизм по усилению синтеза адипонектина для улучшения утилизации глюкозы в тканях при недостаточном контроле гликемии.

У пациентов со значениями ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  уровень адипонектина обратно пропорционален уровню СКФ ( $r=-0,375$ ). Содержание

общего белка и альбумина в сыворотке крови находятся в обратной зависимости от уровня адипонектина ( $r=-0,358$  и  $r=-0,526$  соответственно).

Таким образом, у пациентов с ХБП от начальных стадий к терминальной происходит увеличение уровня адипонектина, что обусловлено не только нарушениями всех видов обмена, но и снижением клиренса адипоцитокинов.

Несмотря на отсутствие взаимосвязи у обследованных пациентов в уровнях адипонектина, ТТГ, свободного Т4 и АТ к ТПО, выявлена сильная отрицательная зависимость уровней сывороточного адипонектина и свободного Т3, а также снижение уровня свободного Т3. Полученные данные отражают наибольшую чувствительность адипонектина и свободного Т3 к нарастанию уремии и нарушению почечной функции у пациентов с СД1. Помимо этого, обратная корреляция уровней адипонектина и свободного Т3 может представлять собой компенсаторный механизм в ответ на развитие эндотелиальной дисфункции при нарушении функции почек, а также часть синдрома нетиреоидных заболеваний, развивающегося на фоне таких хронических воспалительных состояний, как ХБП.

При разделении выборки по ИМТ корреляция уровней адипонектина и свободного Т3 сохраняется. При выявленных гендерных различиях в уровнях адипонектина в сыворотке кро-

Таблица 4

## Характеристика обследованных пациентов в зависимости от ИМТ

Показатель	ИМТ 18,5—24,99, $\text{кг/м}^2$ ( $n=37$ )	ИМТ >25, $\text{кг/м}^2$ ( $n=36$ )	Статистическая значимость различий
Пол (%): муж. жен.	10 [27,03] 27 [72,97]	12 [33,3] 24 [66,6]	$\chi^2=0,34$ $p=0,557$
Возраст, лет	37,76 [33,11—47,90]	47,54 [36,86—53,17]	$U=467,0$ $p=0,028$
Стаж СД 1, лет	21,81 [16,81—26,51]	21,24 [17,88—27,19]	$U=626,0$ $p=0,665$
Уровень HbA1c, %	8,30 [7,10—9,20]	9,00 [8,20—9,80]	$U=394,5$ $p=0,036$
СКФ по MDRD, $\text{мл/мин/1,73 м}^2$	62,00 [48,00—73,00]	73,00 [54,50—83,50]	$U=524,0$ $p=0,119$
ТТГ, мкЕД/мл	1,80 [1,18—3,04]	2,22 [1,23—4,10]	$U=589,0$ $p=0,516$
Свободный Т4, пмоль/л	13,53 [11,91—15,11]	14,18 [12,43—15,61]	$U=551,5$ $p=0,208$
Свободный Т3, пмоль/л	4,50 [3,46—4,90]	4,38 [3,99—4,80]	$U=659,0$ $p=0,943$
Адипонектин, $\text{мкг/мл}$	16,15 [11,86—23,97]	13,20 [9,12—16,15]	$U=469,0$ $p=0,030$

ви и свободного Т3 может иметь место специфическое ингибирующее влияние половых стероидов на синтез адипонектина, что требует дальнейшего исследования.

**Контактная информация:**

Сазонова Елена Геннадьевна — врач-эндокринолог.  
Городской эндокринологический диспансер.  
220017, г. Минск, ул. Киселева, 7; сл. тел. +375 17 292-04-87.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## REFERENCES

1. Schieppati A., Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Intl J.* 2005; 68: 7—10.
2. Levey A., Atkins R., Coresh J., et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives — a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Intl J.* 2007; 72(3): 247—59.
3. Perico N., Remuzzi G. Chronic kidney disease: a research and public health priority. *Nephrol. Dial. Transplant. J.* 2012; 27 (Suppl. 3): ill 19—26.
4. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. J.* 2000; 20(6): 1595—9.
5. Tan K., Xu A., Chow W., et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(2): 765—9.
6. Kaptein E., Quion-Verde H., Chooljian C., et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine.* 1988; 67: 187—97.
7. The clinical guidelines of treatment of population with endocrine diseases in outpatient departments. Annex to the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 764, 2013. (in Russian)
8. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1—S266.
9. Levey A., Bosch J., Lewis J., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130(6): 461—70.
10. Lim V., Passo C., Murata Y., et al. Reduced triiodothyronine content in liver but not pituitary of the uremic rat model: Demonstration of changes compatible with thyroid hormone deficiency in liver only. *Endocrinology.* 1984; 114: 280—6.
11. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K., et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes.* 2007; 51(9): 2734—41.
12. Meier U., Gressner A. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50(9): 1511—25.
13. Basu G., Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16(2): 204—13.
14. Zoccali C., Tripepi G., Cutrupi S., et al. Low triiodothyronine: A new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2789—95.
15. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Intl J.* 2006; 70: 523—8.
16. Meuwese C., Dekker F., Lindholm B., et al. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 131—8.
17. Hara J., Lunia M. Sick euthyroid syndrome in chronic kidney disease. *J. Evol. Med. Dental Sci.* 2013; 2(43): 8267—73.
18. Bartalena L., Bogazzi F., Brogioni S., et al. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 138: 603—14.

Поступила 04.08.16.

## ТРОМБОФИЛИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / П. А. Кирущенко [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2013.— № 1.— С. 101—106.— Библиогр.: 20 назв.

Беременность высокого риска / [А. Д. Макариция и др.]; под ред.: А. Д. Макариция, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе.— М.: МИА, 2015.— 917 с. (Шифр 599266).

**Бузян Л. О.** Благоприятный исход беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом на фоне применения бемипарина / Л. О. Бузян, Г. Г. Кетова // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2014.— № 4.— С. 78—80.

**Венцковская И. Б.** Прогнозирование невынашивания беременности на основе оценки генетических предикторов / И. Б. Венцковская, О. Н. Проценко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.— 2015.— № 1.— С. 27—34.— Библиогр.: 10 назв.

**Веропотвелян Н. П.** Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности / Н. П. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.— 2014.— № 1.— С. 64—72.— Библиогр.: 13 назв.

Влияние наследственных и приобретенных тромбофилий на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий / И. В. Насхлеташвили [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2013.— № 2.— С. 29—34.— Библиогр.: 42 назв.



В. Б. СМЫЧЕК

**МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ЭКСПЕРТИЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

*Рассматривается состояние системы медицинской реабилитации в Республике Беларусь, излагаются современные взгляды на понятия «инвалид» и «инвалидность», данные об уровне инвалидности в стране. Отдельно приводятся международные подходы к определению модели инвалидности с позиций ВОЗ, а также роль Государственных программ и достижений современной медицинской науки в повышении качества экспертизы и оказания реабилитационной помощи.*

**Ключевые слова:** реабилитация, медико-социальная экспертиза, инвалид, инвалидность.

**MEDICAL REHABILITATION AND EXPERTISE IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

*This publication examines the medical rehabilitation system state in the Republic of Belarus, presents modern views on the definition of «disabled» and «disability», presents data on the level of disability in the country. In addition, international approaches to the definition of models of disability from the standpoint of the World Health Organization as well as the role of government programs and achievements of modern medical science in improving the quality of examination and of rehabilitation assistance provision are described.*

**Key words:** rehabilitation, medical and social examination, disabled, disability.

HEALTHCARE. 2016; 12: 14—26.

**MEDICAL REHABILITATION AND EXPERTISE IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

V. B. Smychek

Одной из важнейших задач современного общества является сохранение и укрепление здоровья народа, снижение уровня первичного выхода на инвалидность и тяжести инвалидности, государственная поддержка и социальная защита инвалидов. В статье 45 Конституции Республики Беларусь говорится, что «государство создает условия доступного для всех граждан медицинского обслуживания», а в статье 47 утверждается, что «гражданам Республики Беларусь гарантируется право на социальное обеспечение в старости в случае болезни, инвалидности, утраты трудоспособности» [1].

В охране здоровья важное место занимает реабилитация больных и инвалидов, то есть система государственных, социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических и других мероприятий, направленных на предупреждение развития патологических процессов, приводящих к временной и стойкой утрате трудоспособности, эффективное и раннее возвращение больных и инвалидов, детей и взрослых в общество и к общественно полезному труду.

Конечная цель реабилитации заключается в повышении качества жизни пациентов и инвалидов, их социальной интеграции в обще-

ство, семью, трудовой коллектив, а стратегической задачей реабилитации должна являться социальная интеграция реабилитанта и обеспечение ему приемлемого качества жизни, то есть достижение удовлетворенности человека своим физическим, психическим состоянием и социальным статусом. Неблагополучные тенденции в показателях здоровья и демографическом развитии выдвигают реабилитацию больных и инвалидов на одно из важнейших стратегических направлений деятельности социальных институтов нашего общества.

Не менее важной проблемой в современном обществе является проблема инвалидности населения, так как инвалидность — важная не только медицинская, но и социальная, профессиональная, экономическая проблема современного общества, всего человечества. Но ее не нужно рассматривать только как следствие тяжелого заболевания или увечья, препятствующего полноценному функционированию индивидуума в обществе. Требуется анализ причин, приводящих человека к ограничению жизнедеятельности и как следствие к инвалидности, нужна оценка демографической ситуации в целом, анализ современных подходов к проблеме ин-

валидности, поиск путей решения ключевых сложных вопросов.

В 2006 г. Генеральная Ассамблея ООН приняла Конвенцию ООН о правах инвалидов, включавшую отсутствие дискриминации, право на охрану здоровья, в том числе медицинское обслуживание, лечение и реабилитацию, доступность среды жизнедеятельности, право на труд, право на личную жизнь [2]. В 2015 г. Республика Беларусь присоединилась к Конвенции о правах инвалидов, а Президент страны А. Г. Лукашенко подписал соответствующий Указ [3].

Следует сразу оговориться, что проблема инвалидности существует и будет существовать далее. Необходимо постепенно совершенствовать систему оказания экспертно-реабилитационной помощи, искать новые подходы к определению инвалидности, совершенствовать систему дифференцированной социальной помощи конкретному человеку для компенсации имеющихся ограничений жизнедеятельности и его последующей социальной реинтеграции [4].

#### **Правовая база в области медико-социальной экспертизы и реабилитации**

В нашей стране государственная политика в отношении инвалидов направлена на осуществление эффективных мер по их социальной защите, обеспечению равенства и полноценного участия в жизни общества и основывается на Конституции Республики Беларусь, Законах Республики Беларусь, постановлениях правительства и иных нормативных правовых актах. Важную роль в осуществлении государственной политики в отношении инвалидов играют государственные программы, в том числе Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь на 2016—2020 гг.», Государственная программа о социальной защите и содействии занятости населения на 2016—2020 гг., включающие подпрограмму «Предупреждение инвалидности и реабилитация инвалидов» и подпрограмму «Безбарьерная среда жизнедеятельности инвалидов и физически ослабленных лиц». Реализация мероприятий этих Государственных программ будет способствовать:

- снижению заболеваемости, инвалидности;
- совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам и детям;

- раннему вмешательству по коррекции отклонений здоровья детей, имеющих риск развития инвалидности;

- повышению знаний населения по вопросам здорового образа жизни, репродуктивного и сексуального здоровья, планирования семьи;

- популяризации традиционных семейных ценностей и укреплению связей между поколениями, ответственному родительству, равному участию родителей в воспитании детей и многому другому.

В 1991 г. был принят «Закон о социальной защите инвалидов в Республике Беларусь», который определил государственную политику в области социальной защиты инвалидов. Законом определено, что каждый инвалид, который не в состоянии удовлетворить свои жизненные потребности собственными силами, имеет право на гарантированную помощь со стороны государства.

Согласно статье 13 Закона было введено понятие «индивидуальная программа реабилитации инвалидов», которая «определяет конкретные объемы, виды и сроки проведения реабилитационных мер, виды социальной помощи и является «документом, обязательным для исполнения соответствующими государственными органами, а также предприятиями, учреждениями и организациями независимо от форм собственности и хозяйства» [4].

После принятия «Закона о социальной защите инвалидов» в Беларуси проведена существенная реорганизация служб экспертизы и реабилитации. Врачебно-трудова экспертиза переименована в медико-социальную экспертизу (МСЭ) с приданием ей новых задач. Произошло объединение службы медико-социальной экспертизы и реабилитации. Должность заместителя главного врача по экспертизе временной нетрудоспособности переименована в «заместителя главного врача по медицинской реабилитации и экспертизе» с расширением функциональных обязанностей. Врачебно-трудова экспертные комиссии (ВТЭК) были переданы в систему здравоохранения с последующей реорганизацией в медико-реабилитационные экспертные комиссии (МРЭК) с приданием этой службе новых, более широких задач. Для кадрового обеспечения реорганизованной службы МСЭ и реабилитации в номенклатуру врачебных специальностей введены новые специальности — «врач-эксперт-реабилитации».

литолог» и «врач-реабилитолог», при республиканской аттестационной комиссии создана подкомиссия для аттестации врачей по данным специальностям.

17 октября 1994 г. в нашей стране был принят Закон «О предупреждении инвалидности и реабилитации инвалидов», утвержденный Постановлением Верховного Совета Республики Беларусь [5]. Этот закон определяет государственную политику республики в области предупреждения инвалидности и реабилитации инвалидов как составной части охраны общественного здоровья в целях гарантий и обеспечения условий для его сохранения, восстановления и компенсации, нарушенных или утраченных способностей инвалидов к общественной, профессиональной и бытовой деятельности в соответствии с их интересами и потенциальными возможностями.

Согласно статье 19 Закона, «при возникновении у пациентов дефекта здоровья в результате заболевания или травмы, в том числе при переходе заболевания в хроническую стадию реабилитационные учреждения составляют индивидуальную программу медицинской реабилитации».

Принятие Закона ознаменовало собой начало нового этапа в решении проблем, связанных с инвалидностью, так как он направлен на предупреждение инвалидности, развитие государственных мер по активному проведению реабилитации, интеграцию инвалидов в общество путем гарантированной реализации индивидуальной программы реабилитации.

Для координации государственной политики в отношении проблем инвалидности и выработки согласованных действий работает Республиканский межведомственный совет по проблемам инвалидов, в состав которого входят руководители республиканских органов государственного управления, а также представители общественных объединений инвалидов и других организаций.

Таким образом, на законодательном уровне закреплены гарантии лицам с особыми потребностями, реализация которых возможна только при тесном взаимодействии Министерства здравоохранения, Министерства образования, Министерства труда и социальной защиты, Министерства архитектуры и строительства и многих других органов государственного управления, а реабилитация инвалидов и их соци-

альная поддержка являются одним из ключевых приоритетов государственной социальной политики. Экспертно-реабилитационное направление в научной деятельности имеет определяющее значение в формировании предложений по проведению социальной политики государства в отношении инвалидов, результаты научных исследований способствуют выработке основных направлений совершенствования законодательства Республики Беларусь в области реабилитации и социальной защиты лиц с ограниченными возможностями, содействуют успешной реализации стратегических задач социально-экономического развития Республики Беларусь для обеспечения ее национальной безопасности и благополучия.

### Реабилитация

С целью профилактики инвалидности, снижения или полного устранения инвалидизирующих последствий заболевания или травмы должна осуществляться реабилитация, включающая не только медицинские, но и профессиональные, социальные мероприятия. Реабилитация — сложный, многогранный процесс, включающий различные аспекты, которые одной формулировкой объединить крайне сложно.

В каждом конкретном случае перед реабилитологами стоят конкретные задачи, направленные на максимальную интеграцию пациента в общество. Эти задачи могут включать как чисто медицинские аспекты, так и необходимость в проведении экспертизы профессиональной пригодности, подбора профессии, рационального трудоустройства, оказания помощи службы занятости, оказания социальных услуг, предоставления различных технических средств реабилитации, то есть пациент может нуждаться в каком-либо одном конкретном виде реабилитации или в нескольких ее видах.

В Республике Беларусь функционирует служба медицинской реабилитации, представленная на всех уровнях (межрайонный, городской, областной и республиканский) стационарными и амбулаторно-поликлиническими отделениями медицинской реабилитации как для взрослого, так и для детского населения.

На всех уровнях проведения медицинской реабилитации должны соблюдаться основные принципы медицинской реабилитации: раннее начало, преемственность, комплексность,



этапность, непрерывность, индивидуальный подход [6, 7].

Медицинская реабилитация осуществляется посредством применения немедикаментозных методов воздействия (психотерапия, технологии лечебной физкультуры, эрготерапия, аппаратная физиотерапия, водолечение, теплолечение, массаж, рефлексотерапия, мануальная терапия и др.) на фоне лекарственной терапии.

Реабилитация осуществляется в стационарных и амбулаторных условиях:

— на республиканском уровне — в республиканских центрах и больницах;

— на областном уровне — в областных больницах, центрах (больницах) медицинской реабилитации;

— на городском (районном) уровне — в городских (районных) больницах (центрах) и поликлиниках.

По состоянию на 01.08.2016 г. в государственных организациях здравоохранения республики функционируют 324 отделения медицинской реабилитации (с учетом отделений организаций республиканского подчинения), в том числе 98 стационарных и 226 амбулаторно-поликлинических (таблица).

Развернуты 4786 реабилитационных коек, в том числе 2784 койки для взрослого населения и 2002 койки для детей.

На базе городских и районных поликлиник организованы отделения медицинской реабилитации, включающие: дневные стационары (стационары дневного пребывания); отделения восстановительного лечения; кабинеты психотерапии и психологии; кабинеты трудотерапии; кабинеты механотерапии; кабинеты врачебного контроля за занимающимися физической культурой; диспансерные кабинеты; анамнестические кабинеты. Центры и отделения ре-

билитации располагают методами инструментального и лабораторного контроля.

Отделения (центры) медицинской реабилитации имеют методическую базу, основой которой являются протоколы медицинской реабилитации, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. При проведении реабилитационно-экспертной диагностики оценивается реабилитационный потенциал, устанавливается клинико-функциональный диагноз, определяется реабилитационный прогноз, функциональный класс нарушений, категорий ограничений жизнедеятельности. После проведения реабилитационно-экспертной диагностики составляется индивидуальная программа медицинской реабилитации пациента, в которой отражаются мероприятия физической, психологической реабилитации, необходимая медикаментозная терапия, физиотерапевтические мероприятия, порядок проведения «школ больных».

Назначение реабилитационных мероприятий при различной патологии, как правило, осуществляется мультидисциплинарной бригадой отделения медицинской реабилитации, в состав которой входят врач-реабилитолог, психолог, психотерапевт; голосоречевой терапевт; врач ЛФК либо инструктор, непосредственно работающий с конкретным пациентом; эрготерапевт; реабилитационная сестра и персонал по уходу; сам пациент и в ряде случаев члены его семьи.

В настоящее время в Республике Беларусь создана этапная система медицинской реабилитации, включающая стационарный лечебно-реабилитационный этап; стационарный этап ранней медицинской реабилитации; амбулаторно-поликлинический этап; домашний этап медицинской реабилитации; этап повторной стационарной медицинской реабилитации.

#### Количество отделений медицинской реабилитации в республике

Область, организация	Всего отделений	Стационарные отделения	Амбулаторно-поликлинические отделения
Брестская	31	11	20
Витебская	45	12	33
Гомельская	55	15	40
Гродненская	41	13	28
Минская	35	11	24
Могилевская	30	9	21
г. Минск	72	13	59
Организации республиканского подчинения	15	14	1

Технология реализации реабилитационных мероприятий на каждом из этапов, сроки перевода в стационарное отделение медицинской реабилитации, длительность пребывания в нем в зависимости от клинико-функционального диагноза, показания и противопоказания к проведению активной медицинской реабилитации утверждены Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1300 от 10.12.2004 «О порядке оказания медицинской реабилитации в амбулаторных, стационарных условиях, в условиях дневного пребывания, а также вне организаций здравоохранения» [8].

Соблюдение этапности и полноты предлагаемых на сегодняшний день реабилитационных программ и мероприятий с целью полного восстановления нарушенных функций органов и систем позволяет минимизировать ограничения жизнедеятельности и вернуть пациента в повседневную жизнь с наименьшими последствиями перенесенных заболеваний, влияющих на качество его жизни, а также к полноценному труду и занятости.

Медицинская реабилитация детей осуществляется в стационарных и амбулаторных условиях на трех уровнях: республиканском, областном и межрайонном, в соответствии с протоколами медицинской реабилитации детей с заболеваниями, которые чаще всего приводят к инвалидности.

За 2015 г. в отделениях медицинской реабилитации прошли реабилитацию 362 016 детей, в том числе 23 209 детей-инвалидов:

— в стационарных отделениях — 36 137 детей, из них 4814 детей-инвалидов,

— в амбулаторно-поликлинических отделениях — 325 879 детей, из них 18 395 детей-инвалидов.

В соответствии с Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1722 от 11.12.2007 «О Государственном реестре (перечне) технических средств социальной реабилитации и порядке обеспечения ими отдельных категорий граждан» дети-инвалиды в возрасте до 18 лет обеспечиваются техническими средствами социальной реабилитации, включенными в Государственный реестр (перечень) технических средств социальной реабилитации, на основании индивидуальной программы реабилитации или заключения ВКК государственной организации здравоохранения [9].

Государственный реестр включает 67 наименований технических средств социальной реабилитации, из них 59 — для обеспечения детей-инвалидов в возрасте до 18 лет.

### Инвалид и инвалидность

Одной из глобальных проблем современного общества в мире, по мнению ВОЗ, является проблема инвалидности. Это связано с тем, что неполно функционирующие граждане имеют больше неудовлетворенных потребностей, связанных со здоровьем и реабилитацией, работой и существованием в семье и обществе, чем население в целом [10].

Инвалидность — понятие медицинское и социальное, так как при затяжном течении болезни и наличии выраженных ограничений функций, когда прогноз на долгое время остается неясным или неблагоприятным, врач решает не только медицинские вопросы, связанные с лечением пациента, но и социальные в силу того, что в каждом конкретном случае нужно учитывать профессию пациента, условия его работы, возможности продолжения работы с использованием знаний, профессиональных навыков. В некоторых случаях необходимо перевести человека на работу меньшего объема или же запретить ему на определенный период либо постоянно труд вообще, то есть признать его инвалидом.

Инвалидность является проблемой не только медицинской, но также социальной и юридической в силу того, что во многих странах, по мнению ВОЗ, люди с инвалидностью страдают от неравенства, подвергаются многочисленным нарушениям прав человека [10].

Инвалидность следует рассматривать как юридическое понятие еще и потому, что установление инвалидности дает право человеку либо прекратить работу, либо перейти на работу низкой квалификации или значительно меньшего объема. При этом в зависимости от законодательства в разных странах инвалиду должна в той или иной мере оказываться государством помощь в рациональном трудоустройстве.

Кроме того, инвалидность следует рассматривать и как социально-экономическое явление, так как она может быть причиной более низкого жизненного уровня и бедности в результате отсутствия доступа к образованию, занятости, получению дохода и в результате

более высоких расходов, связанных с инвалидностью.

Наконец, инвалидность следует рассматривать как динамическую категорию. Она не является застывшей формой, стабильным состоянием. Под влиянием лечения и реабилитации, рационального трудоустройства с прекращением работ в прежних производственных условиях состояние здоровья пациента может значительно улучшиться. Однако, к сожалению, возможен и обратный вариант: в связи с неблагоприятным течением заболевания, возникающими осложнениями может происходить ухудшение состояния пациента и степень инвалидизации его увеличивается.

Так кого же следует признать инвалидом, какие последствия заболевания или травмы будут указывать на неполноценное функционирование человека в обществе?

Как гласит «Конвенция о правах инвалидов», к инвалидам «относятся лица с устойчивыми физическими, психическими, интеллектуальными или сенсорными нарушениями, которые при взаимодействии с различными барьерами мешают полному и эффективному участию его в жизни общества наравне с другими» [2].

В то же время основополагающим принципом медико-социальной экспертизы должно стать положение, согласно которому инвалидность — не болезнь, порок развития или последствия травмы. Инвалидность — состояние индивида, обусловленное изменениями здоровья, определяющими возможности реализации и нуждаемость в социальной помощи в конкретных средовых условиях жизнедеятельности [2].

В каждой стране имеются свои критерии определения инвалидности и ее тяжести, в каждом конкретном случае с конкретным пациентом осуществляется МСЭ, представляющая собой некую систему, которая определяет медицинские показания к социальной помощи и защите. Система МСЭ функционирует на стыке здравоохранения, социального страхования и социального обеспечения и с современных позиций определяет в установленном порядке потребности освидетельствуемого лица в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, на основе оценки ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма.

Как гласит статья 1 Закона Республики Беларусь «О предупреждении инвалидности и

реабилитации инвалидов»: «инвалидность — это социальная недостаточность, обусловленная нарушением здоровья (заболеванием, в том числе анатомическим дефектом, травмой) со стойким расстройством функций организма, приводящим к ограничению жизнедеятельности человека и необходимости социальной защиты». В этой же статье дается и определение, инвалида как лица с устойчивыми физическими, психическими, интеллектуальными или сенсорными нарушениями, которые при взаимодействии с различными барьерами мешают полному и эффективному участию его в жизни общества наравне с другими» [5].

По оперативным данным, в органах по труду и социальной защите на учете на 01.01.2016 состояли 549 475 инвалидов. По сравнению с 1995 г. численность контингента инвалидов в Республике Беларусь увеличилась на 128 404 (30,5%) человек (421 070 человек в 1995 г.), в том числе взрослых инвалидов стало больше на 120 123 (30,0%) человека (1995 г. — 400 507 человек, 2015 г. — 520 630 человек), число детей-инвалидов выросло на 8282 (40,3%) человека (с 20 563 человек в 1995 г. до 28 845 в 2015 г.).

Уровень накопленной инвалидности всего населения Республики Беларусь с 1995 г. вырос на 41,0% (с 410,2 в 1995 г. до 578,5 на 10 000 населения в 2015 г.), взрослого населения — на 19,0% (с 525,3 в 1995 г. до 625,3 на 10 000 взрослого населения в 2015 г.), детского населения — в 2,2 раза (с 76,9 в 1995 г. до 165,6 на 10 000 детского населения в 2015 г.). На рис. 1 представлена динамика накопленной инвалидности (включая детей, лиц трудоспособного возраста, пенсионеров) в 1995—2015 гг.

Основными причинами первичной инвалидности у лиц трудоспособного возраста в 2015 г. являлись:

- новообразования — 11,20 на 10 000 населения (удельный вес в нозологической структуре — 28,6%);
- болезни системы кровообращения — 10,88 на 10 000 населения (27,8%);
- травмы — 3,41 на 10 000 населения (8,7%);
- болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 3,04 на 10 000 населения (8,1%).

Тяжесть первичной инвалидности населения трудоспособного возраста (суммарный удель-

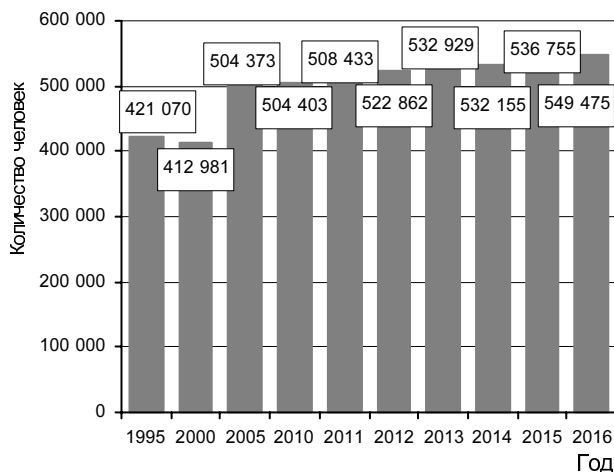


Рис. 1. Динамика накопленной инвалидности в 1995—2015 гг.

ный вес I и II групп инвалидности) снизилась с 56,9% в 1995 г. до 48,6% в 2015 г.

Удельный вес инвалидов I группы составил 10,2% против 7,4% в 1995 г. Доля инвалидов II группы уменьшилась с 49,5% в 2010 г. до 38,4% в 2015 г.

Почему растет уровень инвалидности? Возможно, не в полной мере проводятся необходимые лечебные мероприятия, недорабатывает система профилактики заболеваемости, некачественно и не в полной мере осуществляются реабилитационные мероприятия? Действительно, все эти причины в той или иной степени имеют место, однако в основном рост первичного выхода на инвалидность наблюдается за счет:

- увеличения заболеваемости населения по новообразованиям, болезням органов кровообращения, костно-мышечной системы, соединительной ткани и некоторым другим.

- внесения дополнений в действующую Инструкцию о порядке и критериях определения группы и причины инвалидности, перечне медицинских показаний, дающих право на получение социальной пенсии на детей-инвалидов в возрасте до 18 лет, и степени утраты их здоровья [11];

- применения в экспертной практике «синдрома социальной компенсации», при котором наличие у лица ограничения трех и более категорий жизнедеятельности приводит к более выраженной степени социальной недостаточности. В таких случаях при вынесении экспертного решения определяется более высокая группа инвалидности. А это в свою очередь вызывает рост первичного выхода на инвалидность или ее тяжесть [12];

- увеличения числа пациентов, направляемых ВКК для установления III группы инвалидности и получения права на предоставление государственной адресной социальной помощи в виде социального пособия на оплату технических средств социальной реабилитации: ортезов верхних и нижних конечностей, туловища, ортопедической обуви, слуховых аппаратов, глазных протезов, шприцев инсулиновых или игл одноразовых для шприцев-ручек, тест-полосок для определения уровня глюкозы в крови [13];

- крайне недостаточного направления на этап ранней стационарной медицинской реабилитации пациентов с основной инвалидизирующей патологией (онкологического, кардиологического, неврологического, ортопедотравматологического профиля).

Основными причинами первичного выхода на инвалидность детского населения в 2015 г. являлись:

- врожденные аномалии — 5,06 на 10 000 населения (удельный вес в нозологической структуре — 25,0%);

- болезни нервной системы — 3,62 на 10 000 населения (17,9%);

- психические расстройства — 3,09 на 10 000 населения (15,3%);

- болезни эндокринной системы — 2,31 на 10 000 населения (11,4%);

- новообразования — 1,99 на 10 000 населения (9,91%).

Основные причины роста детской инвалидности:

- значительное снижение младенческой и детской смертности в последние 10 лет;

- улучшение выживаемости глубоко недоношенных детей, детей с онкологическими и наследственными заболеваниями, с тяжелыми, прогностически неблагоприятными заболеваниями;

- состояние здоровья беременных женщин, населения репродуктивного возраста;

- генетическая предрасположенность.

Несмотря на то что за последние 10 лет число впервые признанных инвалидами детей в абсолютных цифрах выросло (с 3461 человек в 2005 г. до 3664 человек в 2015 г.), тяжесть инвалидизации, наоборот, уменьшилась — с 46,2% в 2005 г. до 39,5% в 2015 г.

Это свидетельствует о том, что в последние годы более эффективно и в более ранние сро-

ки заболеваний выявляют у детей признаки инвалидности; своевременно устанавливают детям инвалидность; обеспечивают более раннее начало реабилитации; предоставляют меры социальной поддержки; за последние 10 лет медико-социальная экспертиза стала более доступна и медицинская реабилитация проводится своевременно и эффективно.

Важными компонентами профилактики инвалидности у детей являются:

- контроль учебной нагрузки в учреждениях образования;
- соблюдение санитарно-гигиенических норм и требований по организации образовательного процесса;
- обеспечение достаточной физической нагрузки детей;
- организация занятости детей во внеурочное время (профилактика травматизма, расстройств поведения, психических расстройств, снижение психоэмоциональной нагрузки и др.);
- ответственность семьи за здоровье своих детей;
- контроль состояния окружающей среды, выполнение требований безопасного функционирования промышленных предприятий, особенно вредного производства и др.;
- качество оказания медицинской помощи детям, женщинам фертильного возраста, беременным, использование современных медицинских технологий.

Значительное место в экспертно-реабилитационной помощи детям с ограничениями жизнедеятельности занимает работа кабинетов медико-профессиональной реабилитации, в которых проводится профессиональная диагностика, профессиональная консультация детей-инвалидов в возрасте от 14 до 18 лет в целях подбора предполагаемой профессии для обучения, соответствующей состоянию здоровья, с учетом возможности их последующего трудоустройства. Но, безусловно, проводить профориентацию могут только педагогические работники, а специалисты МРЭК определять, может ли абитуриент по состоянию здоровья учиться и потом работать по уже выбранной специальности или спектру специальностей.

На сегодняшний день кабинеты медико-профессиональной реабилитации МРЭК взаимодействуют с педагогическими работниками, занимающимися обучением, профессиональной подготовкой детей-инвалидов в возрасте от 14

до 18 лет, работниками службы занятости населения, а также с представителями общественных организаций инвалидов.

### Концепция последствий болезни

Теоретической основой как реабилитации в целом, так и медико-социальной экспертизы в прошлые годы служила трехмерная концепция последствий болезни, разработанная экспертами ВОЗ и представленная как дополнение к Международной статистической классификации болезней (МКБ 9-го и 10-го пересмотров) в виде «Международной классификации нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности» (МКН) — International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH), которая была утверждена ВОЗ в 1980 г. как инструмент анализа и решения проблем жизнеобеспечения людей, связанных с состоянием их здоровья [14].

Согласно трехмерной концепции последствий болезни ее воздействие на организм человека рассматривается на трех уровнях:

I уровень — последствия болезни на уровне органа — морфофункциональные изменения со стороны отдельных органов или систем («дефект» нарушения функций), в классификации отражены как «нарушения»;

II уровень — последствия на организменном уровне (в классификации — «ограничение жизнедеятельности») — нарушение интегративных функций целостного организма или его способностей к передвижению, самообслуживанию, ориентации, общению, контролю своего поведения, обучению, труду, позволяющих индивиду адаптироваться к окружающей среде и не зависеть от помощи посторонних лиц;

III уровень — последствия на социальном уровне (в классификации «социальная недостаточность») — социальная дезадаптация (невозможность выполнения общественной роли, определяемой возрастом, воспитанием, образованием, профессией и конкретными условиями среды) (рис. 2).

Схема иллюстрирует, что все последствия болезни имеют место у одного и того же индивида. Они могут возникать последовательно, как это представлено графически и имеет место при хронических заболеваниях, либо возникать одновременно на трех уровнях — при острых заболеваниях, травмах, последствиях оперативных вмешательств или врожденных дефектах.

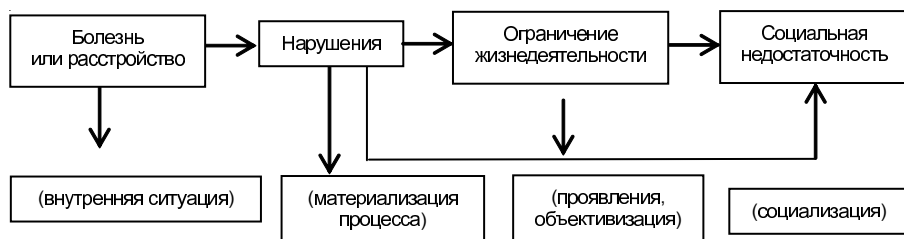


Рис. 2. Схема социализации болезни («линейное определение инвалидности»)

Большая ценность представления концепции последствий болезни в таком виде состоит в том, что, во-первых, она дает исчерпывающую характеристику влияния болезни на все сферы жизнедеятельности инвалида, во-вторых, вырисовывается общая последовательность элементов, позволяющая разрешить многие проблемы, воздействуя на один элемент и получая эффект в других элементах цепи.

После опубликования МКН в ряде стран в реальных условиях деятельности национальных служб здравоохранения проведена ее апробация. Высказанные в ходе апробации многочисленные замечания и предложения были учтены рабочей группой экспертов ВОЗ и вынесены на обсуждение Международной конференции по 10-му пересмотру МКБ. В 1989 г. принята Номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности — МКН-2, адаптированная для нужд практического здравоохранения, социальных и статистических служб [15].

### Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)

Международная классификация (номенклатура) нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности не позволяла достаточно полно раскрыть роль социальной и физической окружающей среды как в формировании последствий заболеваний, так и их преодолении.

Другими словами, специалисту необходим «инструмент», который поможет, с одной стороны, оценить последствия заболевания или травмы с медицинской точки зрения, с другой — оценить способность функционирования пациента с имеющимися проблемами здоровья во внешней среде и при этом еще будет оценивать личностные особенности индивидуума. Именно таким «инструментом» и является МКФ [16].

МКФ принадлежит к «семье» международных классификаций, разработанных ВОЗ, которые касаются различных аспектов здоровья и аспектов, связанных со здоровьем. К ней относятся МКФ, «Международная классификация болезней» (МКБ-10), «Классификация по уходу», «Международная классификация стандартов образования — ISCD», а также «Стандартные правила по созданию равных возможностей для лиц с ограничением жизнедеятельности».

Всеобъемлющая цель МКФ — обеспечить унифицированным стандартным языком и определить рамки для описания показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем.

В основе МКФ лежит так называемая биопсихосоциальная, или зонтичная, модель инвалидности, предполагающая не линейное, последовательное определение социальной недостаточности индивидуума в виде инвалидности, а одновременную оценку основных категорий, составляющих понятие «здоровье» или связанных со здоровьем: оценку функций и структур организма конкретного человека, его активность и участие в жизни с учетом факторов окружающей среды и его личностных факторов (личностных особенностей) (рис. 3).

Специфические цели модели заключаются в следующем:

- обеспечить научную основу для понимания и изучения показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем, результатов вмешательств и определяющих их факторов;
- сформировать общий язык для описания показателей здоровья и показателей, связан-

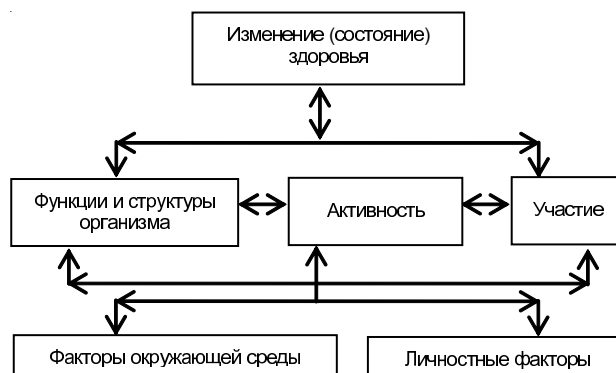


Рис. 3. Биопсихосоциальная (зонтичная) модель инвалидности

ных со здоровьем, с целью улучшения взаимопонимания между различными пользователями: работниками здравоохранения, исследователями, администраторами и обществом, включая людей с ограничениями жизнедеятельности;

— сделать сравнимой информацию в разных странах, сферах здравоохранения, службах и во времени;

— разработать систематизированную схему кодирования для информационных систем здоровья.

Эти цели оказались взаимосвязанными, поскольку необходимость применения МКФ способствовала созданию многозначной и практической системы, которую можно использовать разным потребителям в управлении здравоохранением при контроле его качества и оценке эффективности в различных культурах.

Таким образом, МКФ базируется на более тесной интеграции двух (медицинской и социальной) моделей. Для объединения различных сторон функционирования более широко и глубоко используется биопсихосоциальный подход. МКФ пытается достичь более полной согласованности взглядов на различные стороны здоровья и болезни: с биологических, личностных и социальных позиций.

МКФ ушла от классификации «последствий болезни» (концептуальной позиции ICIDH МКН 1980 г.), чтобы стать классификацией «составляющих здоровья». Последние определяют, из чего оно состоит, в то время как «последствия» концентрируют внимание на тех влияниях, которые могут оказывать заболевания и другие изменения здоровья на конечный результат. Таким образом, на основе МКФ исследователь может более полно делать выводы о причинно-следственных связях заболевания, используя приемлемые научные методы. Это усиливает подходы, основанные на исследовании детерминант здоровья или факторов риска заболеваний. Для исследователя детерминант или факторов риска МКФ содержит перечень факторов внешней природной и культурной среды, описывающих обстановку, в которой живет индивид.

Термин «ограничения жизнедеятельности» носит обобщающий характер. Он относится ко всем нарушениям, ограничениям активности и возможности участия. Данный термин обозначает биосоциальное явление, характеризующее

взаимодействие между людьми, их физическим и социальным окружением.

В МКФ введены критерии влияния личностных и контекстных факторов окружающей среды во всех их проявлениях. Было введено определение составляющих здоровья и некоторых связанных со здоровьем составляющих благополучия, таких, например, как образование и труд. Кроме того, перечень факторов окружающей среды и личностных факторов рассматривается во взаимодействии со всеми этими категориями [17].

МКФ может быть использована для оценки результатов реабилитации, профессиональной пригодности и качества жизни населения, что позволит обеспечить научную основу для понимания и изучения показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем [18].

### Государственные программы

Решение многоаспектной комплексной проблемы сохранения и укрепления здоровья граждан, сохранения трудового потенциала страны в современных условиях может быть осуществлено в том числе и в рамках реализации Государственных программ.

Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016—2020 гг. предусматривается создание условий для улучшения здоровья населения с охватом всех этапов жизни, широкой информированности населения о факторах риска, угрожающих здоровью, пропаганды здорового образа жизни, формирования у населения самосохранительного поведения, развития и укрепления семейных ценностей, повышения престижа родительства, улучшения воспроизводства населения, сокращения уровня смертности, прежде всего в трудоспособном возрасте, увеличения ожидаемой продолжительности жизни, повышения качества и доступности услуг системы здравоохранения, а также оптимизации внутренних миграционных процессов [19].

Программа включает 7 подпрограмм: «Семья и детство», «Профилактика и контроль неинфекционных заболеваний», «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма», «Туберкулез», «Профилактика ВИЧ-инфекции», «Внешняя миграция», «Обеспечение функционирования системы здравоохранения Республики Беларусь».

Задачами подпрограммы «Профилактика и контроль неинфекционных заболеваний» являются:

- снижение влияния факторов риска неинфекционных заболеваний за счет создания единой профилактической среды;

- обеспечение профилактики неинфекционных заболеваний на протяжении всего жизненного цикла посредством всеобщего и доступного охвата населения услугами первичной медицинской помощи;

- снижение преждевременной смертности и стабилизация инвалидности населения, наступивших по причине неинфекционных заболеваний;

- обеспечение проведения мониторинга состояния здоровья населения посредством создания единого информационного пространства здравоохранения Республики Беларусь.

В Государственной программе «О социальной защите и содействии занятости населения» на 2016—2020 гг. определены основные направления по реализации государственной политики в области содействия занятости населения, охраны труда, предупреждения и реабилитации инвалидности, создания безбарьерной среды жизнедеятельности и социальной интеграции инвалидов и пожилых граждан [20].

Программа включает подпрограммы «Содействие занятости населения», «Охрана труда», «Предупреждение инвалидности и реабилитация инвалидов», «Безбарьерная среда жизнедеятельности инвалидов и физически ослабленных лиц», «Социальная интеграция инвалидов и пожилых граждан».

Подпрограмма «Предупреждение инвалидности и реабилитация инвалидов» предусматривает решение следующих задач.

Совершенствование системы мер по реабилитации инвалидов:

- разработку порядка организации комплексной реабилитации инвалидов, типовых модулей медицинской, социальной, профессиональной реабилитации инвалидов с нарушением функции опорно-двигательного аппарата, инвалидов по слуху, зрению;

- создание механизма контроля за выполнением индивидуальной программы реабилитации;

- обеспечение функционирования межведомственной персонифицированной базы данных по учету инвалидов в Республике Беларусь,

разработка новых технологий предупреждения инвалидности и реабилитации инвалидов.

Повышение эффективности мер по предупреждению инвалидности и медицинской реабилитации инвалидов:

- оснащение реабилитационным оборудованием государственных учреждений системы здравоохранения;

- оснащение реабилитационных учреждений здравоохранения, структурных подразделений организаций здравоохранения тренажерами и другим специальным оборудованием для реабилитации.

Выполнение подпрограммы «Безбарьерная среда жизнедеятельности инвалидов и физически ослабленных лиц»:

- совершенствование нормативной правовой, методической базы и создание условий для беспрепятственного доступа инвалидов и физически ослабленных лиц к приоритетным объектам в приоритетных сферах жизнедеятельности;

- обеспечение информационной доступности для инвалидов в сфере теле-, радиовещания, электронных и информационно-коммуникационных технологий;

- формирование позитивного отношения в обществе к инвалидам.

### Научное сопровождение

В 2015 г. завершена реализация отраслевой научно-технической программы (ОНТП) «Медицинская экспертиза и реабилитация» (сроки выполнения 2013—2015 гг.), в рамках которой разработаны экспертные методики и технологии, повышающие качество и объективность экспертных решений; высокотехнологичные методы медицинской реабилитации, включая программы реабилитации, комплексные методики медицинской реабилитации пациентов при ряде нозологий; алгоритм формирования в медико-реабилитационных экспертных комиссиях программ трудовой реабилитации инвалидов и показания к их назначению.

Разрабатываемые в рамках данной ОНТП количественные критерии оценки ограничения жизнедеятельности у больных и инвалидов, прежде всего, ориентированы на принципиально новые даже для мировой практики экспертные подходы — оценку ряда способностей, необходимых для повседневного существования и трудовой деятельности, что позволяет



более объективно подходить к проведению медицинской экспертизы и анализу результатов проведенной реабилитации.

В процессе реализации государственных программ решаются важнейшие для нашего общества и страны задачи, а именно уделяется большое внимание подготовке кадров для работы с инвалидами, улучшается материально-техническая база центров медицинской реабилитации и отделений медицинской реабилитации, совершенствуется отечественная реабилитационная индустрия, создается безбарьерная среда для инвалидов, уделяется большое внимание их художественному творчеству, занятиям физической культурой и спортом.

### Перспективы

В настоящее время в Республике Беларусь определены основные перспективные направления развития медицинской реабилитации и экспертизы на ближайшие годы:

— повышение уровня объективности оценки ограничений жизнедеятельности инвалидов и обоснованности назначения методов и средств реабилитации инвалидов;

— повышение доступности и эффективности медицинской реабилитации на всех этапах оказания реабилитационной помощи пациентам;

— разработка инновационных подходов к организации и проведению медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов с учетом положений МКФ;

— совершенствование персонифицированных данных учета инвалидов; учета и анализа показателей первичной инвалидности, заболеваемости с временной нетрудоспособностью работающих;

— улучшение межведомственного взаимодействия при проведении медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов;

— разработка высокотехнологичных методов и комплексных технологий медицинской реабилитации при основных нозологических формах инвалидизирующих заболеваний.

При этом планируется решение следующих задач.

1. Разработать новые современные технологии реабилитации в условиях развития единой сети реабилитационной помощи на различных этапах и уровнях ее оказания: медицинском, профессиональном, социальном.

2. Создать автоматизированные информационно-коммуникационные системы для мониторинга персонифицированных данных инвалидов, аудита, анализа и оценки эффективности реабилитации инвалидов с учетом межведомственного исполнения индивидуальной программы реабилитации инвалидов.

3. Усовершенствовать подходы к решению вопросов временной нетрудоспособности и экспертных вопросов деятельности врачебно-консультационных экспертных комиссий организаций здравоохранения в отношении взрослых и детей.

4. Определить критерии медико-социальной эффективности высокотехнологичной медицинской помощи, разработать и создать систему контроля и управления качеством медицинской помощи на всех уровнях ее оказания.

5. Разработать научно обоснованные эволюционные подходы к переходу на Международную классификацию функционирования ограничения жизнедеятельности и здоровья.

6. Разработать методические и организационно-технологические аспекты повышения качества системы экспертизы временной нетрудоспособности, включающие оптимизацию информационного обеспечения, алгоритмизацию проведения экспертизы временной нетрудоспособности, организацию взаимодействия субъектов экспертного процесса.

7. Разработать и усовершенствовать технологии проведения медико-социальной экспертизы при последствиях различных заболеваний и травм, высокотехнологичные методы лечения, направленные на повышение качества и объективности экспертных решений.

Решение поставленных задач и внедрение новых научных разработок в практику здравоохранения позволят достичь медицинского эффекта за счет повышения доступности реабилитационной помощи, минимизации и преодоления структурно-функциональных нарушений, приводящих к формированию ограничений жизнедеятельности пациентов, восстановлению их активной независимой жизни и трудоспособности; экономического эффекта за счет снижения показателей заболеваемости с временной нетрудоспособностью, первичной инвалидности и ее тяжести; социального эффекта — за счет улучшения качества жизни пациентов и участия в социальной жизни общества. Внедрение научных разработок по результатам выпол-

ненных исследований в практику здравоохранения будет способствовать оптимизации и повышению объективности принятия экспертных решений, совершенствованию и унификации экспертных подходов, общему развитию реабилитационного направления.

Таким образом, имеются все предпосылки для дальнейшего совершенствования системы реабилитации и медико-социальной экспертизы, внедрения в практику лучших научных разработок, что будет способствовать повышению качества оказания реабилитационной помощи, принятию объективного экспертного решения, составлению и выполнению индивидуальной программы реабилитации пациента.

#### Контактная информация:

Смышёк Василий Борисович — д. м. н. профессор, директор. Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации. 223027, пос. Городище, Минский р-н; сп. тел. +375 17 507-04-19.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. *The Constitution of the Republic of Belarus, 1994 (with the changes and additions accepted on the Republican Referenda on November 24, 1996 and on October 17, 2004)*. Minsk: Amalfeya; 2006. 48 s. (in Russian)
2. *The Convention on the rights of disabled people accepted by the United Nations General Assembly on January 24, 2007*. (in Russian)
3. *The Decree of the President of the Republic of Belarus No. 401 of 24.09.2015 «About signing by the Republic of Belarus of the Convention on the rights of disabled people»*. (in Russian)
4. *The Law of the Republic of Belarus of 11.11.1991 No. 1224-XII «On social protection of disabled people in the Republic of Belarus»*. (in Russian)
5. *The Law of the Republic of Belarus of 17.10.1994 No. 3317-XII «On prevention of disability and rehabilitation of disabled people»*. (in Russian)
6. Smychek V. B., Hulup G. Ya., Milkamanovich V. K. *Medico-social assessment and rehabilitation*. Minsk: UNIPAK; 2005. 420 p. (in Russian)
7. Smychek V. B. *Rehabilitation of patients and disabled people*. M: Medical literature; 2009. 560 p. (in Russian)
8. *The Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 10.12.2004 No. 1300 «On the procedure of rendering medical rehabilitation in out-patient, stationary conditions, in the conditions of day stay, and also out of health care units»*. (in Russian)
9. *The Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus of 11.12.2007 No. 1722 «About the State register (list) of technical means of social resettlement and the order of supplying them to definite categories of citizens»*. (in Russian)
10. *The world report on disability*. Geneva: WHO, 2011. 28 p. (in Russian)
11. *The resolution of the Ministry of Health of Republic of Belarus of 08.11.2010 No. 142 «About entering of additions and changes into the resolution of the Ministry of Health of Republic of Belarus of 25.10.2007 No. 97»*. (in Russian)
12. Smychek V. B. «*Syndrome of social compensation» as implementation of the ICF in medico-social assessment of citizens of the Republic of Belarus. The Rehabilitation treatment*. 2010; 1: 30—4. (in Russian)
13. *The Presidential Decree of the Republic of Belarus of 14.09.2009 No. 458 «About the state targeted social assistance»*. (in Russian)
14. *International classification of violations, decrease in working capacity and social insufficiency: management on classification of consequences of a disease*. M; 1982. 187 p. (in Russian)
15. Mikulovic J., Bui-Xuan G., Marcellini A. *Social and professional reintegration of the long-term unemployed disabled. Intervention on the body through adapted physical activities, conative teaching skills and social re-energization*. *Int. J. Rehabil. Res.* 2002; 25(1): 47—50.
16. Stucki G., Ewert T., Cieza A. *Value and application of the ICF in rehabilitation medicine*. *Disabit. Rehabil.* 2002; 17: 932—8.
17. Smychek V. B. *Modern aspects of disability*. Minsk; 2012. 268 s. (in Russian)
18. Smychek V. B. *ICF fundamentals*. Minsk; 2015. 432 s. (in Russian)
19. *The resolution of Council of Ministers of Republic of Belarus of 14.03.2016 No. 200 «About approval of the State program «Health of the people and demographic safety in the Republic of Belarus» for 2016—2020*. (in Russian)
20. *The resolution of Council of Ministers of Republic of Belarus of 30.01.2016 No. 173 «About approval of the State program on social welfare and promotion of employment in population» for 2016—2020»*. (in Russian)

Поступила 11.08.16.

Е. Л. ГАСИЧ, В. Ф. ЕРЕМИН

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОДГЕНОТИПОВ 1А И 3А ВИРУСА ГЕПАТИТА С В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Впервые дана молекулярно-эпидемиологическая характеристика подгенотипов 1а и 3а вируса гепатита С (ВГС), определены возможные направления их заноса в страну и распространение в различных регионах Беларуси в разных группах пациентов. Установлены филогенетические взаимоотношения внутри подгенотипов 1а и 3а вируса в разрезе групп риска и регионов республики. Данные получены на основании анализа филогенетического группирования нуклеотидных последовательностей ВГС, выделенных от пациентов из Беларуси, и генетически близких последовательностей, описанных в разных регионах мира.

Установлено распространение вируса подгенотипов 1а и 3а внутри страны для 89,4% (n=42) и 61,2% (n=93) исследованных проб соответственно. Определено локальное географическое распространение обоих подгенотипов ВГС в группах инъекционных наркопотребителей.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, подгенотипы, молекулярная эпидемиология ВГС, филогенетический анализ, кластер.

### MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF 1A AND 3A SUBGENOTYPES OF HEPATITIS C VIRUS IN BELARUS

The molecular-epidemiological characteristics of hepatitis C virus (HCV) 1a and 3a subgenotypes are presented and possible areas of their penetration into the country and distribution among different groups of patients in various regions of Belarus are identified for the first time. The phylogenetic relationships within the virus 1a and 3a subgenotypes have been established in the context of risk groups and Belarus regions. The data has been obtained by analyzing the phylogenetic grouping of HCV nucleotide sequences isolated from Belarus patients and the genetically closely related sequences described in different regions of the world. The spread of the virus 1a and 3a subgenotypes in the country has been found to be 89.4% (n=42) and 61.2% (n=93) of the samples studied respectively. The local geographical distribution of both HCV subgenotypes in groups of IDUs has been established.

**Key words:** hepatitis C virus, subgenotypes, molecular epidemiology of HCV, phylogenetic analysis, cluster.

HEALTHCARE. 2016; 12: 27—34.

### MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF 1A AND 3A SUBGENOTYPES OF HEPATITIS C VIRUS IN BELARUS

E. L. Gasich, V. F. Eremin

Известно, что вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита С (ВГС) и другие характеризуются высокой степенью гетерогенности и их обозначают как квазиварианты. Нуклеотидные последовательности вирусов, полученные от разных пациентов, значительно отличаются друг от друга [1]. Более того, вирусы, выделенные в разных регионах мира, принадлежащие одному подгенотипу ВГС, также имеют отличия, что позволяет проследить пути распространения и эволюцию возбудителя. Такие исследования проводятся с помощью метода филогенетического анализа, ставшего в настоящее время относительно рутинным инструментом в эпидемиологических и клинических исследованиях. Метод направлен на установление генетических взаимоотношений между отдельными вирусами. В эпидемиологическом контексте он используется для определения возможного источника происхождения вируса, в клиническом — для оценки влияния генотипа/подгенотипа на течение болезни и выявление резис-

тентных штаммов, передающихся в популяции инфицированных лиц. Основным преимуществом данного метода является возможность реконструкции всей цепочки передачи и распространения вируса в отличие от единичных случаев заражения, анализ которых может быть выполнен при проведении эпидемиологического расследования [2]. Кроме этого, указанный метод применяется при анализе географического распространения возбудителей. В частности, таким образом были охарактеризованы место происхождения, пути и направления передачи, а также распространение вируса птичьего гриппа H5N1 не только внутри одной страны, но и в мире в целом, вызвавшего вспышки в разных странах в 2000-х годах [3]. По мнению ряда авторов, данный метод позволяет осуществлять контроль за распространением подгенотипов вируса не только в определенном регионе, но и в разных группах риска. Полученные результаты филогенетической кластеризации исследуемых проб лежат в основе разработки новой

стратегии адресной профилактики и предупреждения новых случаев инфицирования ВГС [4—6]. На рис. 1 представлена схема возможных вариантов распространения вируса гепатита С в популяции человека (а — занос вируса в страну, который не получил дальнейшего распространения; б — занос с последующим распространением в популяции).

До настоящего времени такой анализ в Республике Беларусь не проводился. Целями представленной работы явились характеристика путей распространения, установление возможных направлений заноса подгенотипов 1а и 3а ВГС, определение молекулярно-генетических взаимоотношений внутри подгенотипов 1а и 3а вируса в разрезе групп риска и регионов страны.

### Материал и методы

В исследование включены нуклеотидные последовательности 199 пациентов, инфицированных 1а (n=47) и 3а (n=152) подгенотипами ВГС, проживающих в разных регионах Республики Беларусь, поступивших в лабораторию в 2004—2015 г. Амплификация и секвенирование core/E1 участка генома ВГС выполнено с использованием метода, описанного ранее [7].

Выявление факторов риска, возможных путей инфицирования, возраста, мест проживания, эпидемиологических связей с другими ин-

фицированными лицами проводили путем опроса пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза, либо данные были получены из направлений образцов сыворотки/плазмы крови, присланных на исследование, с установленным путем заражения.

Для проведения филогенетического кластерного анализа, позволяющего установить возможное происхождение подгенотипов ВГС, а также для оценки путей распространения отдельных подгенотипов ВГС осуществляли поиск генетически близких последовательностей, выделенных в разных регионах мира, с помощью онлайн-программы BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Для каждого образца было проанализировано 100 референсных нуклеотидных последовательностей из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). При анализе каждого подгенотипа все референсные последовательности суммировали, повторяющиеся номера и последовательности с одинаковыми основаниями удаляли.

Филогенетические деревья строились с применением алгоритма ML (maximum likelihood) в программе PHYML (Phylogenetic maximum likelihood) с моделью замены нуклеотидов GTR. Оптимизация топологии дерева — Best of NNI and SPRs. Для расчета статистической достоверности кластеров использовали тест SH-aLRT.

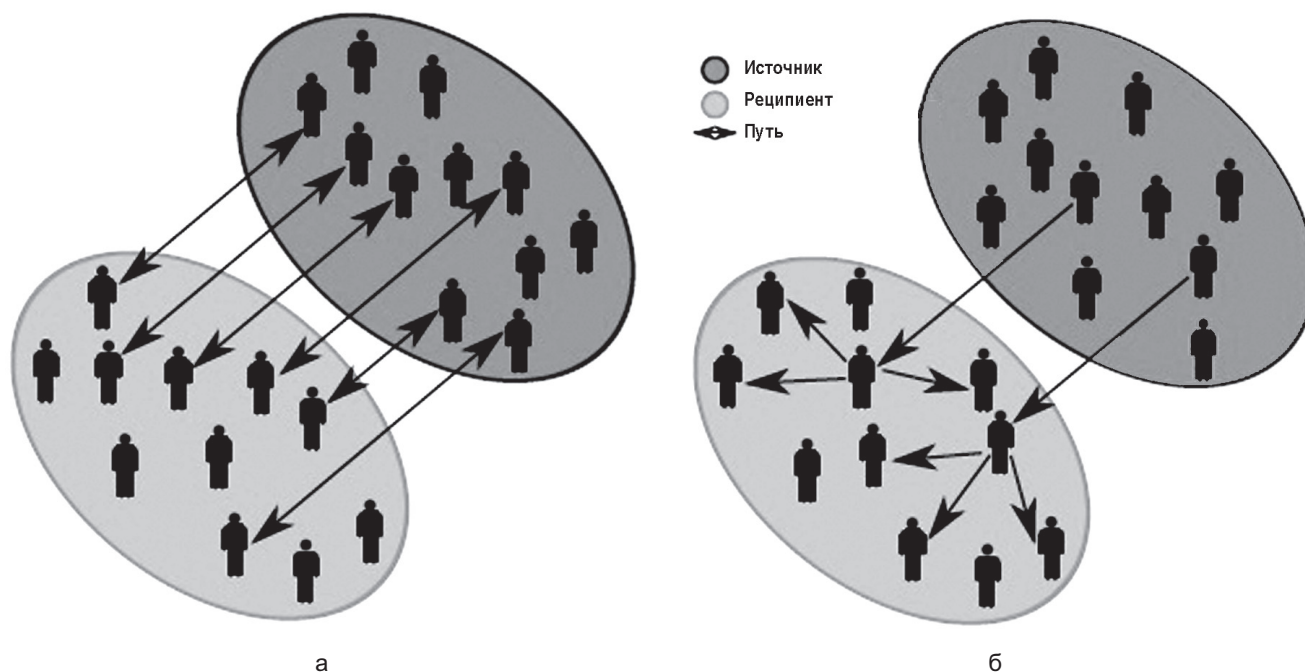


Рис. 1. Схема распространения ВГС в результате одного заноса: а — передача одному пациенту; б — распространение в группе лиц, формирующей эпидемиологический кластер

Кластеры, в которых присутствовало 80% и более белорусских последовательностей, были определены как кластеры «белорусской» передачи. Кластеры, содержащие 2 последовательности (обозначенные на рис. 2, 3 как D), были определены как пары, имеющие генетически родственные вирусы. Кластеры, включающие 3—11 последовательностей (обозначенные на рис. 2, 3 как N), определены как средние, образованные 12 и более последовательностями (обозначенные на рис. 2, 3 как C) — крупные. Кластеры, в которых присутствовало менее 80% белорусских последовательностей, были определены как смешанные (обозначенные на рис. 2, 3 как A). Все кластеры имели достоверный показатель поддержки узла  $SH\_aLRT \geq 0,9$ .

### Результаты и обсуждение

*Филогенетический анализ подгенотипа 1a ВГС.* Как показали результаты проведенных исследований, доля подгенотипа 1a ВГС в стране составила 7,1% ( $n=63$ ) [8]. Результаты выполненного филогенетического анализа кластеризации 384 последовательностей подгенотипа 1a ВГС, в котором было использовано 47 последовательностей из Беларуси и 337 из разных стран мира, по географическому происхождению показали, что последовательности ВГС 1a образуют 2 больших кластера, включающих как «белорусские» образцы, так и пробы из стран Европы (CH — Швейцария, DE — Германия, DK — Дания) и США (US), что свидетельствует о разном происхождении вирусов (см. рис. 2). Согласно данным анализа, как в первом, так и во втором кластерах белорусские пробы формируют самостоятельные крупные достоверные клады, обозначенные как C1 и C2, включающие 28 (59,6%) и 17 (36,2%) последовательностей ВГС соответственно. Ни в одном из них не отмечено присутствие образцов из других стран, что дает основание предположить о единичных заносах вируса в прошлом, получивших дальнейшее распространение в стране. Необходимо отметить, что более 90% от всех проб подгенотипа 1a ВГС выделены у лиц, которые являлись парентеральными инъекционными наркоманами (ПИН). В настоящее время внутри данного кластера отмечено 3 клады, один из которых образован пробами из Минского региона (32,1%,  $n=9$ ) и два — из Гродненского (57,1%,  $n=16$ ).

Второй кластер (C2) представлен 19 (40,4%) последовательностями, из которых 14 (73,7%)

образуют статистически достоверную группу. В 5 (26,3%) случаях заражение произошло из независимых источников. Группа C2 включает 3 клады, сформированных последовательностями ВГС из Минска (2 клады) и Могилева. Данные сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей показали генетическую гомогенность изолятов ВГС № 1440\_HCV, 116\_HCV и 297\_MS, выделенных у пациентов из Минска ( $SH\_aLRT=0,976$ ), что свидетельствует, вероятно, об одном источнике заражения. Пробы ВГС из Могилева № 799\_HCV, 363\_HCV, 794\_HCV и 795\_HCV также оказались генетически близкородственными, что свидетельствует с большой долей вероятности о наличии общего источника заражения. Эти предположения требуют дальнейшего эпидемиологического подтверждения.

На основании данных филогенетического анализа установили, что все проанализированные нуклеотидные последовательности подгенотипа 1a ВГС, изолированные у пациентов, проживающих в Беларуси, принадлежат к двум крупным кладам. В настоящее время выявляются как варианты вируса, выделенные только на территории страны, образующие отдельные монофилетические группы (обозначенные на рис. 2 как C-группы), так и варианты, занесенные из разных источников. В основном вирусы подгенотипа 1a ВГС, изолированные в разных регионах республики, имеют локальное распространение среди ПИН, то есть в данной группе риска в каждом регионе циркулируют «локальные» варианты вируса. Иными словами, нами выявлена филогенетическая кластеризация последовательностей ВГС по географическому происхождению образцов (региональные особенности) и группам риска. Распространение подгенотипа 1a вируса внутри страны установлено для 89,4% ( $n=42$ ) исследованных проб. В выполненном исследовании не удалось установить достоверную географическую кластеризацию белорусских проб с последовательностями из других регионов мира. Тем не менее наиболее генетически близкими оказались последовательности ВГС, описанные в США.

*Филогенетический анализ подгенотипа 3a ВГС.* ВГС 3a является вторым по распространенности в структуре распределения подгенотипов ВГС (27,7%,  $n=246$ ) [8]. Выполнен сравнительный филогенетический анализ 152 по-



Рис. 2. Филогенетический анализ подгенотипа 1а ВГС: пробы, маркированные Br — из Брестского региона, Vt — Витебского, Gm — Гомельского, Gr — Гродненского, Mg — Могилевского, Mn — Минского

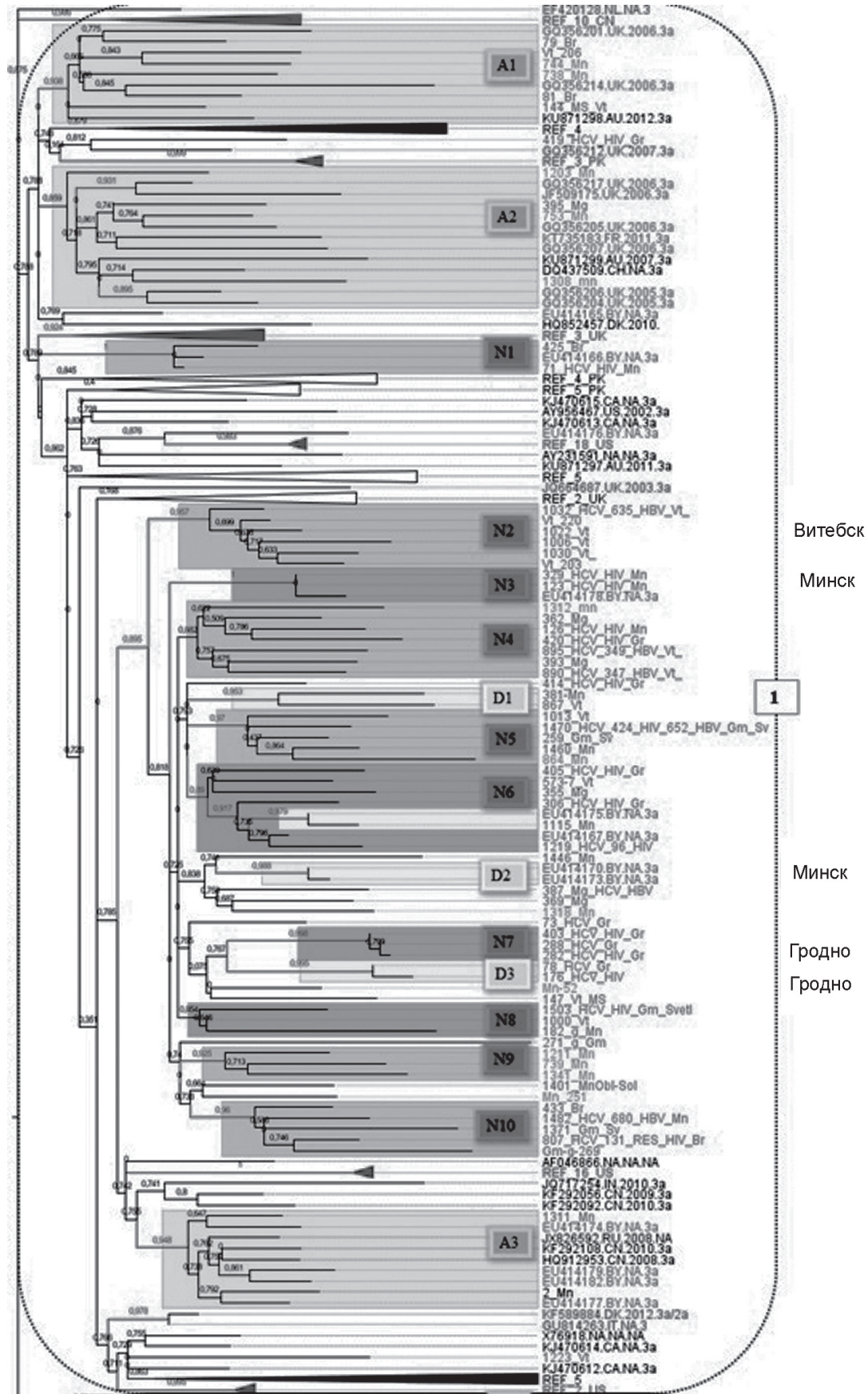
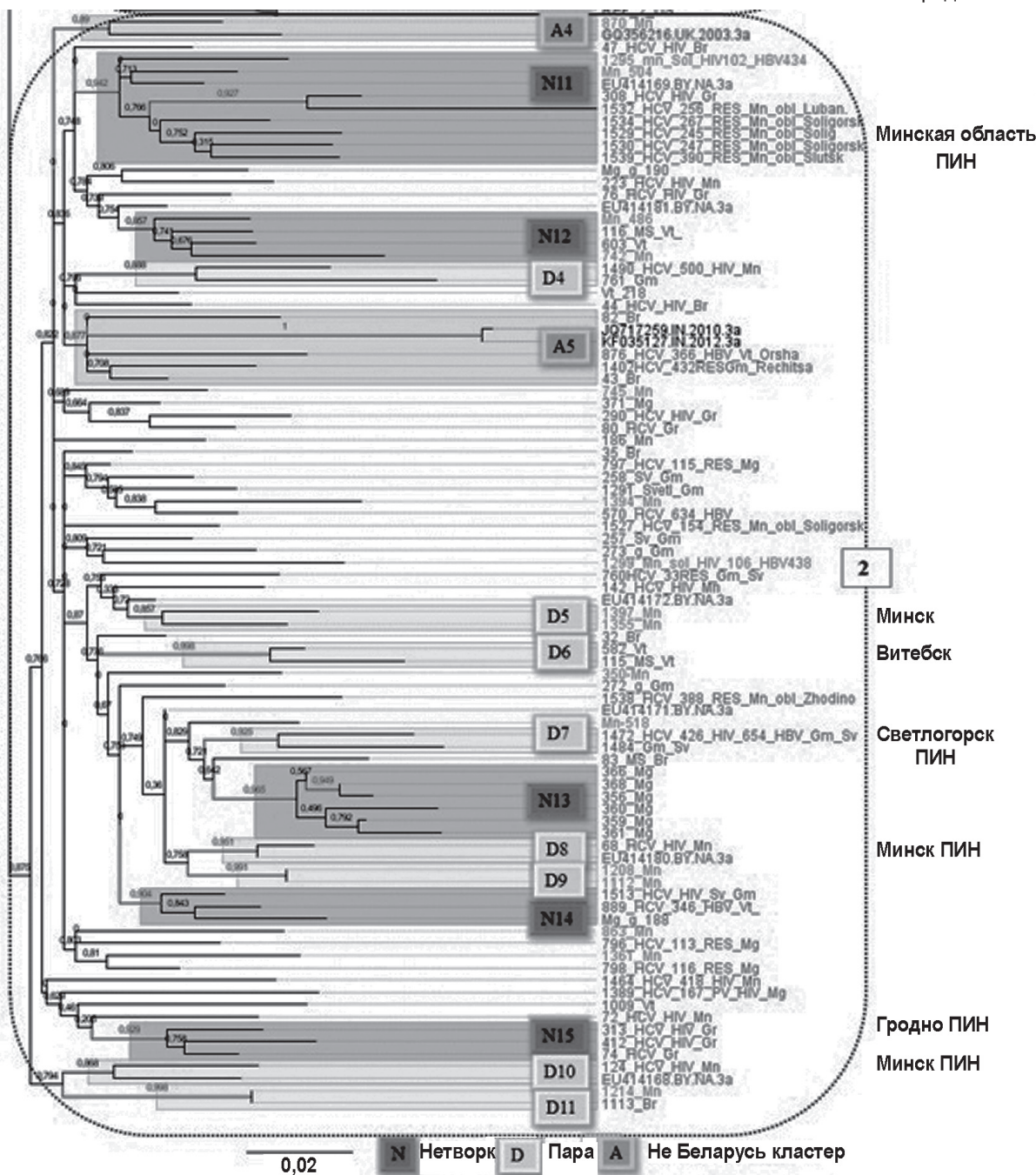


Рис. 3. Филогенетический анализ подгенотипа 3a ВГС: пробы, маркированные Br — из Брестского региона, Vt — из Витебского, Gm — из Гомельского, Gr — Гродненского, Mg — Могилевского, Mn — Минского

Продолжение рис. 3



следовательностей ВГС, выделенных у пациентов, проживающих в разных регионах страны, и 131 последовательности, генетически наиболее близких к исследуемым пробам (см. рис. 3).

Как видно из представленных данных, нуклеотидные последовательности ВГС, изолированного у пациентов, проживающих в Беларуси, принадлежат к двум крупным кластерам № 1 и № 2. Кластер № 1 включал 82 (53,9%) образца, кластер № 2 — 70 (46,1%). Проанализированные последовательности ВГС в этих кластерах имеют разное происхождение.

Часть проб внутри данных кластеров формируют отдельные достоверные филогенетические группы ( $SH-aLRT \geq 0,9$ ), что свидетельствует о распространении вируса через эпидемиологические сети внутри страны. Кроме этого, отмечены множественные отдельные зано-сы данного подгенотипа, которые получили как дальнейшее распространение среди ВГС-инфицированных лиц в смешанных кладах (присутствие белорусских проб менее 80%), так и выявляемые в настоящее время только у отдельных индивидуумов.



Выявлены 15 групп нуклеотидных последовательностей, включающих от 3 до 11 белорусских образцов (N1—N15), 11 парных проб (D1—D11) и 5 смешанных кладов (A1—A5).

Результаты анализа кладов N1—N15 позволили установить особенности группирования последовательностей ВГС как по группам риска, так и по территориальной принадлежности. Например, 3a — один из вариантов ВГС был занесен в Витебский регион. В настоящем исследовании выявлены 6 последовательностей ВГС (№ 220, № 203, № 1006, № 1022, № 1030, № 1032), формирующих одну филогенетическую группу N2. Путь инфицирования данных пациентов не установлен. При анализе клада N3 отмечено, что все пациенты этой группы (№ 123, № 329 и № EU414178) проживали в Минском регионе и все являлись ПИН, то есть в данном случае отмечается группирование не только по географической принадлежности, но и по группе риска. Аналогичные данные получены и для клада N7, где 3 образца ДНК ВГС (№ 282, № 288 и № 403) принадлежали также ПИН, проживающим в Гродно. В группе N11 образцы из Слуцка и Солигорска формировали отдельную группу из 5 проб. Как известно, именно в этих городах в начале 2000-х годов произошла вспышка ВИЧ-инфекции среди ПИН. К этому же кластеру относились еще 5 проб, 2 из которых — № 308 — из Гродно и № 1532 — из Любани имели близкородственные варианты вирусов. Примером формирования обособленной группы является клад N13, образованный последовательностями ВГС, выделенными у пациентов с диагнозом «хроническая почечная недостаточность» (№ 359, № 360, № 361, № 356, № 368 и № 366).

Среди генетически родственных парных последовательностей 11 групп D — D2, D4, D5, D7 и D8 образованы вирусами, изолированными от ПИН. Вероятнее всего, эти пациенты имеют общий источник заражения. Так, филогенетический отросток D2 образован пробами от пациентов, инфицированных в 2004 г. в Минске (изоляты № EU414170, EU414173); D5 — пробами от ПИН № 1397 и № 1355; D4 — пробами из Минска (№ 1490) и Гомеля (№ 761); D7 — пробами от ПИН из Светлогорска Гомельской области (№ 1472 и № 1484); D8 — пробами от ПИН из Минска № 68 и № EU414180. Еще в 3 группах (D3, D5 и D10) присутствовали по одной проанализированной нуклеотидной последовательности, принадлежащей ПИН. Пациенты, изоляты вируса которых формировали группы D1, D6, D9 и D11, не являлись ПИН и имели различные пути заражения. Так, последовательность № 867 из Витебска группировалась с пробой из Минска № 381 (путь не установлен) — D1, последовательность № 582 группировалась с пробой из этого же региона № 115\_MS (путь не установлен) — D6. Последовательности № 1112 и № 1208, образующие пару D2, были изолированы от одного пациента в 2012 г. и 2013 г. соответственно, что свидетельствует о низкой гетерогенности вируса на индивидуальном уровне и возможности использования данного метода для анализа проб методом филогенетического исследования, собранных с промежутком в 1 год.

Таким образом, генетически родственные вирусы установлены у 22 пациентов (11 пар D). Согласно нашим данным, в настоящее время эти варианты не получили дальнейшего распространения в стране и также формируют белорусские кластеры.

Часть исследованных проб (n=21, 13,8%) группировались с последовательностями из других стран, формируя смешанные клады, обозначенные А. Вирус, отнесенный к кладу А1, циркулирует не только в Беларуси (n=6), а также в Англии (GQ356021\_UK) и Австралии (KU821298\_AU). Последовательности кластера А2 распространены как в странах Европы (Франция — FR и Англия — UK), так и Азии (КНР — CN) и Австралии. Кластер А3 генетически родственен пробам из КНР и России (RU). Последовательность № 870, выделенная из плазмы крови ПИН, генетически близка пробе из Англии (№GQ356216\_UK), выделенной в 2003 г. Оба образца формируют отросток А4. И, наконец, пробы РНК ВГС кластера А5 группировались с последовательностями из Индии.

Комплексное изучение последовательностей подгенотипа 3a ВГС, выполненное методом филогенетического анализа, показало, что данный вирус подгенотипа 3a попал на территорию страны в результате множественных заносов. Дальнейшее распространение получили 93 (61,2%) исследованных образца, формирующих «белорусские» кластеры, отличные от европейских, азиатских, американских или российских вариантов 3a ВГС. Вирус получил локальное географическое распространение в группах инъекционных наркопотребителей.

Таким образом, использование предложенного подхода (молекулярно-эпидемиологический мониторинг) позволяет получить объективную информацию о течении эпидемического процесса, определить эпидемиологические связи между генетически родственными вирусами, что особенно важно при появлении новых филогенетических кластеров, определить направление заноса вируса и его дальнейшее распространение, а также следить за изменением путей передачи ВГС.

**Контактная информация:**

Гасич Елена Леонидовна — к. б. н., доцент, вед. науч. сотр. лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии. 220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. +375 17 268-04-42.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Е. Л. Г.  
Сбор и обработка материала: Е. Л. Г., В. Ф. Е.  
Написание текста: Е. Л. Г.  
Редактирование: Е. Л. Г., В. Ф. Е.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**REFERENCES:**

1. Pybus O. G., Rambaut A. *Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. Nat. Rev. Genet.* 2009; 10(8): 540—50.
2. Hartfield M., Murall C. L., Alison S. *Clinical applications of pathogen phylogenies. Trends Mol. Med.* 2014; 20(7): 394—404.
3. Lemey P., Rambaut A., Drummond A. J., et al. *Bayesian Phylogeography Finds Its Roots. PLoS Comput. Biol.* 2009; 5(9): e1000520.
4. Martin N. K., Vickerman P., Grebely J., et al. *Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. Hepatology.* 2013; 58(5): 1598—609.
5. Pilon R., Leonard L., Kim J., et al. *Transmission patterns of HIV and hepatitis C virus among networks of people who inject drugs. PLoS One.* 2011; 6(7): e22245.
6. Grebely J., Dore G. J. *Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? Antiviral Res.* 2014; 104: 62—72.
7. Gasich E. L., Eremin V. F., Sosinovich S. V., Pinchuk M. G. *Molecular and genetic characteristics of hepatitis C virus in the Republic of Belarus. Zdravookhranenie.* 2010; 12: 27—34. (in Russian)
8. Gasich E. L., Eremin V. F., Nemira A. S. *Genetic diversity of hepatitis B virus in Belarus. Zdravookhranenie.* 2016; 11: 18—23. (in Russian)

Поступила 22.07.16.

**ТРОМБОФИЛИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Врожденные тромбофилии при привычном невынашивании беременности / Т. А. Смирнова [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.— 2015.— № 1.— С. 35—41.— Библиогр.: 18 назв.

Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика / О. П. Ковтун [и др.]; Урал. гос. мед. ун-т.— Екатеринбург: Изд-во УГМУ Минздрава России, 2013.— 227 с. (Шифр 595629).

**Гриневич Т. Н.** Частота встречаемости и ассоциация полиморфных маркеров генов свертывания крови с привычным невынашиванием беременности / Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, Т. Л. Степура // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.— 2016.— Т. 6, № 2.— С. 186—198.— Библиогр.: 29 назв.

**Гусина А. А.** Наследственные тромбофилии и венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения в акушерстве / А. А. Гусина, Н. Б. Гусина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.— 2016.— № 3.— С. 380—392.— Библиогр.: 29 назв.

**Колосков А. В.** Тромбофилия и тромбозы — стратификация риска, лечение и профилактика у беременных: учеб. пособие / А. В. Колосков; Сев.-Зап. гос. мед. ун-т им. И. И. Мечникова.— СПб.: КОСТА, 2014.— 56 с. (Шифр 598579).

**Краснопольский В. И.** Ведение беременных с тромбофилией / В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин, А. П. Мельников // Рос. вестн. акушера-гинеколога.— 2013.— Т. 13, № 4.— С. 79—82.

**Кудинова Е. Г.** Современные подходы к профилактике расстройств репродуктивной системы у девочек-подростков и женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани и факторами геморрагического или тромбогенного риска / Е. Г. Кудинова, А. П. Момот, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2014.— № 4.— С. 49—53.

**Линников В. И.** Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами экстракорпорального оплодотворения / В. И. Линников // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.— 2015.— № 3.— С. 87—97.— Библиогр.: 23 назв.

**Лоскутова Т. А.** Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии / Т. А. Лоскутова // Акушерство и гинекология.— 2013.— № 10.— С. 23—27.— Библиогр.: 7 назв.

Межгенные взаимодействия в формировании гемостазиологических расстройств при беременности / Н. В. Путилова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2015.— № 3.— С. 46—51.— Библиогр.: 16 назв.



И. С. КАРПОВА, Н. А. МАНАК, С. П. СОЛОВЕЙ, И. Д. КОЗЛОВ

## ВЛИЯНИЕ НИКОРАНДИЛА НА ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

РНПЦ «Кардиология» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

**Цель работы.** Оценка антиаритмической активности никорандила и его влияние на показатели электрической нестабильности миокарда (турбулентность сердечного ритма, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с желудочковыми аритмиями высоких градаций.

**Материал и методы.** Обследованы 80 пациентов со стенокардией напряжения функционального класса II—III со злокачественными желудочковыми аритмиями III—IV классов по B. Lown, M. Wolf в модификации M. Ryan. Пациенты разделены на 2 группы по 40 человек. Лицам 1-й группы (контрольная) после рандомизации на фоне стандартной терапии назначен метопролола сукцинат 50—100 мг/сут. Пациентам 2-й группы в дополнение к стандартной терапии включен никорандил 20 мг/сут. Наряду с общеклиническим обследованием и суточным мониторингом ЭКГ изучали показатели электрической нестабильности миокарда (турбулентность сердечного ритма, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT). Повторные исследования проводили через 3 и 6 мес лечения; 9 пациентов 2-й группы продолжали терапию 1 год.

**Результаты.** Показано, что никорандил обладает значимым антиаритмическим эффектом у пациентов с ИБС с достоверным уменьшением через 6 мес числа злокачественных желудочковых аритмий высоких градаций (III—V класс по Lown — Wolf — Ryan) ( $p=0,0000$ ) по сравнению с лицами из контрольной группы. Включение никорандила в комплекс лечения пациентов с желудочковыми аритмиями высоких градаций также способствовало уменьшению явлений электрической нестабильности миокарда: улучшение турбулентности сердечного ритма, начиная с 3-го месяца терапии, до полной нормализации к 1 году наблюдения, значительное уменьшение доли патологической микровольтной альтернации зубца Т на ЭКГ ( $p<0,05$ ) после 3 мес лечения и последовательное снижение ее доли до 7,5 [2,5; 12,51]% через 1 год наблюдения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии III—V классов по Lown — Wolf — Ryan, турбулентность сердечного ритма, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT.

### EFFECTS OF NICORANDIL ON HIGH-GRADE VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND VALUES OF MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN SUBJECTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

**Objective.** To assess the Nicorandil antiarrhythmic activity and the effects produced on myocardial electric instability (heart rate turbulence, T wave microvolt alternation, QT interval dispersion) in individuals with CAD in high-grade ventricular arrhythmias.

**Materials and methods.** Eighty patients with NYHA FC II-III exertional angina with malignant ventricular arrhythmias by B. Lown—M. Wolf—M. Ryan class III—IV were examined. The patients were distributed into 2 groups 40 subjects in each. The patients of the first group (controls) received 50—100 mg/day of Metoprolol Succinate after randomization. Group 2 comprised 40 subjects with consistent CAD data that received 10 mg of Nicorandil 2 times daily in addition to the standard therapy. Besides the common clinical examination and daily ECG monitoring, the myocardial electric instability (heart rate turbulence, T wave microvolt alternation, and QT interval dispersion) indices were assessed. Repeated examinations had been performed in 3 and 6 months of the treatment; nine patients of group 2 had continued therapy for up to 1 year.

**Results.** Nicorandil was shown to produce antiarrhythmic effects in patients with CAD with evidently lower rate of 6-month malignant high-grade ventricular arrhythmias (of Lown—Wolf—Ryan class III—V) ( $p=0.0000$ ) vs the controls. Nicorandil administration by the patients with high-grade ventricular arrhythmias decreased the number of the myocardial electric instability events, improved the heart turbulence starting from month 3 of the treatment up to the complete reversal by the end of the first year, improved the ECG abnormal T wave alternation ( $p<0,05$ ) after 3 months of the treatment and steadily improved its rate up to 7.5 (2.5; 12.51) % by the end of the first year of the follow-up.

**Keywords:** coronary heart disease, high-grade ventricular arrhythmias of Lown—Wolf—Ryan class III—V, heart rate turbulence, T wave microvolt alternation, QT interval dispersion.

HEALTHCARE. 2016; 12: 35—40.

### EFFECTS OF NICORANDIL ON HIGH-GRADE VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND VALUES OF MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN SUBJECTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

I. S. Karpova, N. A. Manak, S. P. Solovey, I. D. Kozlov

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается ведущей проблемой здравоохранения из-за высокой заболеваемости и смертности населения. Существует тесная взаимосвязь между электрической нестабильностью миокарда и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Расстройства коронарного кровообращения при ИБС приводят к ишемическим, некротическим и фиброзным изменениям миокарда, что вызывает электрофизиологическое его ремоделирование. К показателям электрической нестабильности миокарда относятся турбулентность, микровольтная альтернация зубца Т (mTWA), дисперсия интервала QT электрокардиограммы (ЭКГ).

К антиангинальным препаратам, назначаемым пациентам со стенокардией, наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами относится и активатор калиевых каналов — никорандил. Доминирующим эффектом активатора АТФ-калиевых каналов никорандила является укорочение потенциала действия и рефрактерного периода без увеличения дисперсии длительности потенциала действия и без инактивации эпикардальных слоев. M. Hirose и соавт. показали, что применение никорандила в остром периоде ишемии миокарда значительно уменьшает вероятность развития желудочковой тахикардии [1]. H. Ueda и соавт. сообщают, что внутривенное введение никорандила снижает частоту развития фибрилляции желудочков и вариабельность интервала QT у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [2]. Никорандил провоцирует поступление ионов калия в митохондриальный матрикс, вызывая процесс деполяризации внутренней мембраны. Ослабляется влияние ионов кальция (воздействие перегрузкой ионами кальция), уменьшается набухание митохондрий во время ишемии, образуется незначительное количество активного кислорода. Никорандил, открывая АТФ-зависимые калиевые каналы, моделирует таким образом феномен ишемического преколондиционирования. Он повышает адаптацию миокарда к прерывистой ишемии, предотвращает гибель кардиомиоцитов при возникновении коронарной окклюзии. По данным исследования CESAR 2, пероральный прием никорандила в дозе 20 мг 2 раза в день в сочетании с традиционной антиангинальной терапией уменьшал частоту случаев неустойчи-

вой желудочковой тахикардии по сравнению с плацебо [3]. В рандомизированное исследование CESAR-2 были включены 188 пациентов с нестабильной стенокардией. В течение первых 48 ч после госпитализации они были рандомизированы для приема никорандила в дозе по 20 мг 2 раза в сутки или плацебо. Все лица при этом получали стандартную терапию ИБС — ацетилсалициловую кислоту,  $\beta$ -адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция. Пациентам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки эпизодов ишемии и нарушений ритма сердца. На фоне лечения никорандилом количество эпизодов ишемии, в том числе безболевой, было достоверно меньше. Значимо меньше оказалась также частота эпизодов наджелудочковых тахикардий и желудочковых нарушений сердечного ритма. Антиаритмический эффект никорандила, по-видимому, может быть связан с его антиишемическим действием [4]. Эти результаты позволяют предположить, что никорандил обладает антиаритмическими свойствами в случае нарушений ритма, вызванных автоматизмом или по механизму re-entry, особенно в условиях ишемии миокарда.

Настоящее исследование посвящено оценке антиаритмической активности препарата «Никорандил» и его влияния на показатели электрической нестабильности миокарда (турбулентность сердечного ритма, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT) у пациентов с ИБС с желудочковыми аритмиями высоких градаций (III—V класс по Lown — Wolf — Ryan).

#### Материал и методы

Обследованы 80 пациентов среднего возраста  $61,1 \pm 5,2$  года (55 мужчин, 25 женщин) со стенокардией напряжения ФК II—III со злокачественными желудочковыми аритмиями III—V классов по B. Lown, M. Wolf в модификации M. Ryan. У 42 из них в анамнезе был инфаркт миокарда, 26 человек перенесли интервенционное лечение. После обследования пациенты были рандомизированы на 2 группы по 40 человек. Лица 1-й группы (контрольная) до включения в исследование принимали стандартную терапию ИБС: ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин в дозе 10—20 мг/сут, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол, который был

после рандомизации заменен на метопролола сукцинат 50—100 мг/сут с коррекцией дозы до достижения целевого уровня частоты сокращений сердца (56—60 уд./мин). Во 2-ю группу вошли пациенты с сопоставимыми клиническими данными ИБС, в дополнение к стандартной терапии у которых был включен никорандил в дозе 5 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы в течение 5—7 сут до 10 мг 2 раза в сутки. Пациенты соответствовали следующим критериям: подтвержденный диагноз ИБС на основании данных тестов с физической нагрузкой, наличие перенесенного инфаркта миокарда давностью более 6 мес, интервенционных вмешательств на коронарных артериях, злокачественных желудочковых аритмий III—V классов по Lown — Wolf — Ryan и клинических признаков коронарной недостаточности при стабильном клиническом состоянии ИБС. Критерии исключения: сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, нестабильная стенокардия, фибрилляции предсердий, инфаркт миокарда или инсульт в ближайшие 6 мес, непереносимость препаратов. Повторные исследования проводили через 3 и 6 мес лечения; 9 пациентов 2-й группы продолжали терапию до 1 года.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, велоэргометрическое тестирование, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). Параметры электрического состояния миокарда (турбулентность сердечного ритма, mTWA) определяли с помощью компьютерной программы «Интекард-7» при записях ЭКГ в течение 5 мин, турбулентность сердечного ритма также при СМ ЭКГ. Оценивали следующие показатели турбулентности сердечного ритма: начало турбулентности (turbulence onset — TO), наклон турбулентности (turbulence slope — TS). TO — это величина учащения синусового ритма вслед за желудочковой экстрасистолией, TS — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. За норму принимали значения TO менее 0% и TS более 2,5 мс/RR; значения TO более 0% и TS менее 2,5 мс/RR расценивали как неблагоприятный предиктор внезапной сердечной смерти. При анализе микровольтной альтернации зубца Т определяли изменения амплитуд зубцов Т в окне из четырех последовательных сердечных сокращений, оценивали процент четырех битовых окон с патологической и непатологи-

ческой mTWA и среднюю амплитуду альтернации. Если альтернация зубца Т, превышающая 45 мкВ, присутствовала более чем в 5% последовательных четырех сердечных сокращениях, то фиксировалась высокая (патологическая) альтернация [5]. Среднюю величину микровольтной альтернации зубца Т рассчитывали по формуле:

$$\text{Средняя TWA} = \text{ампл. пат. TWA} \cdot \frac{\% \text{ пат. TWA}}{100\%} + \\ + \text{ампл. непат. TWA} \cdot \frac{\% \text{ непат. TWA}}{100\%}.$$

Дисперсию интервала QT определяли с помощью компьютерной программы «Интекард-7». В норме разница в продолжительности интервалов QT у здоровых лиц в 12 отведениях не превышает 70 мс, при патологии — более 70 мс.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета компьютерной программы STATISTICA 7.0. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  или указана медиана и 25-я и 75-я процентиля. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В обеих группах у пациентов за время наблюдения отмечено улучшение клинического состояния: уменьшение количества и интенсивности ангинозных приступов, явлений ишемии миокарда, повышение работоспособности по данным велоэргометрического тестирования. На фоне проводимого лечения с включением никорандила в целом по группе уже через 3 мес наблюдалась тенденция к урежению количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ), а к 6-му месяцу стало значительно меньше как одиночных желудочковых экстрасистол ( $p=0,046$ ), так и экстрасистол в виде бигеминии ( $p=0,0000$ ), тригеминии, а также парных экстрасистол и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) ( $p=0,0000$ ) (табл. 1). В то же время в контрольной группе с 3-го месяца терапии наблюдалась тенденция только к урежению суправентрикулярных экстрасистол и желудочковой аллоритмии. Хотя через 6 мес приема метопролола сукцината реже определялась желудочковая тригеминия ( $p=0,002$ ), общее число ЖЭ оставалось без изменений. Напротив, в эти же сроки увеличилось число парных ЖЭ ( $p=0,02$ ).

Таблица 1

## Динамика нарушений сердечного ритма при СМ ЭКГ у обследованных пациентов

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	3 мес	6 мес	до лечения	3 мес	6 мес
Число ЖЭ	2373,9 [133,0; 3046,0]	2078,3 [58,0; 3166,0]	2185,4 [34,0; 4053,0]	2046,9 [1344,0; 3184,0]	1778,3 [58,0; 1566,0]	1098,7 [60,0; 1391,0]*
Число суправентрикулярных экстрасистол	509,0 [10,0; 401,0]	393,1 [5,0; 192,0]	355,0 [10,0; 176,0]	337,1 [12,0; 198,0]	358,9 [6,8; 236,5]	280,6 [30,0; 195,0]
Число парных ЖЭ	45,8 [2,5; 29,0]	46,4 [2,0; 10,0]	51,4 [0,0; 13,0]*	20,1 [0,0; 25,5]	26,4 [0,0; 11,0]	18,6 [0,0; 13,5]*
Число ЖЭ в виде бигеминии	112,6 [1,5; 153,0]	49,1 [1,0; 32,0]	52,6 [0,0; 40,0]	56,9 [0,0; 29,0]	43,9 [0,0; 10,5]	14,4 [0,0; 5,5]*
Число ЖЭ в виде тригеминии	114,9 [6,0; 101,0]	107,3 [7,0; 113,0]	54,9 [0,0; 46,0]*	23,1 [0,0; 35,0]	27,6 [0,0; 22,0]	15,5 [0,0; 11,0]
Число ЖЭ в виде ЖТ	11,6 [1,0; 15,0]	11,1 [0,0; 2,5]	3,2 [0,0; 1,0]	2,6 [0,0; 1,0]	3,3 [0,0; 1,0]	0,74 [0,0; 0,0]*

\*Достоверность различий по сравнению с исходными данными.

В основе частой желудочковой экстрасистолии имела место электрическая нестабильность миокарда. Экстрасистолы по сути являются своеобразной функциональной пробой, выявляющей скрытую патологию по данным изменения формы QRS и зубцов P, Q и T. Турбулентность сердечного ритма характеризует состояние барорецепторного контроля сердечной деятельности. В норме ответ на экстрасистолию состоит из короткого начального ускорения (1-я фаза) с последующим замедлением (2-я фаза) сердечного ритма. В исходном состоянии у наблюдаемых пациентов в ответ на экстрасистолы происходила патологическая реакция с начальной фазой замедления синусового ритма. На фоне применения никорандила через 6 мес произошла нормализация 1-й фазы ответа на экстрасистолию (показатель ТО) по данным коротких записей ЭКГ ( $p=0,0000$ ) (табл. 2).

Значительно улучшился и показатель TS ( $p=0,003$ ), характеризующий 2-ю фазу ответа на экстрасистолию по данным коротких записей ЭКГ, а к 1 году терапии произошла в целом по группе нормализация этого показателя — (2,4 [1,6; 3,2] мс/RR. По результатам СМ ЭКГ, уже через 3 мес лечения также наблюдалось достоверное снижение начала ТО ( $p=0,001$ ) и TS сердечного ритма ( $p=0,03$ ), а также урежение ЖЭ с ЭС с TS менее 2,5 мс/RR ( $p=0,002$ ) и ЭС с ТО более 0 и TS менее 2,5 мс/RR ( $p=0,018$ ). С продолжением терапии этот эффект удерживался.

Начиная с 3-го месяца терапии с использованием никорандила достоверно снизилась амплитуда патологической микровольтной аль-

тернация Т-волны ( $p=0,025$ ) с дальнейшим ее еще большим уменьшением через полгода ( $p=0,017$ ). Доля патологической альтернации зубца Т к концу 1 года терапии приблизилась к значениям нормы и составила 7,5 [2,5; 12,51]%. Начиная с 3-го месяца наблюдения отмечалось достоверное снижение и среднего значения микровольтной альтернации зубца Т ( $p=0,0000$ ); показатель продолжал снижаться с продолжением лечения, достигнув к году терапии значения 17,6 [0; 28,1] мкВ за счет уменьшения процента патологической и повышения доли непатологической альтернации зубца Т. К концу 1 года терапии последняя составила 92,5 [87,5; 97,5]%, а процент патологической микровольтной альтернации соответственно приблизился к значениям нормы. Положительным результатом лечения также явилось достоверное уменьшение дисперсии интервала QT к 3-му месяцу терапии ( $p=0,001$ ), однако достигнутый результат в последующем не удерживался.

На фоне терапии метопролола сукцинатом (контрольная группа) через 3 мес нормализовался только показатель ТО, по данным коротких записей и при суточном мониторинге ЭКГ, в то время как показатель TS не претерпевал изменений. Кроме того, в контрольной группе не выявлена динамика амплитудных показателей микровольтной альтернации зубца Т и только через полгода снизился усредненный показатель альтернации ( $p<0,05$ ). Однако препарат способствовал нормализации дисперсии интервала QT уже через 3 мес терапии.

Таблица 2

**Динамика показателей электрической нестабильности миокарда у обследованных пациентов**

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	3 мес	6 мес	до лечения	3 мес	6 мес
При коротких записях ЭКГ						
ТО, %	5,43 [-2,20; 15,30]	-7,68 [-2,80; -0,45]*	-0,13 [-3,60; 1,50]*	4,70 [-11,30; 25,10]	3,14 [-12,95; 4,80]*	-7,74 [-30,60; 5,70]*
TS, мс/RR	54,4 [10,9; 67,5]	45,6 [10,8; 57,3]	77,0 [22,8; 150,4]	32,4 [10,4; 53,4]	39,6 [9,9; 42,3]	12,8 [6,3; 21,7]*
Патологическая альтернация зубца Т, %	33,1 [15,0; 40,0]	39,7 [15,0; 55,0]	32,5 [17,5; 42,5]	28,7 [15,0; 30,0]	21,6 [5,0; 25,0]	18,3 [0,0; 25,0]
Амплитуда патологической альтернации Т, мкВ	81,3 [56,0; 99,0]	93,5 [57,0; 97,0]	79,7 [59,0; 93,0]	78,7 [54,0; 90,0]	53,7 [51,0; 71,0]*	47,4 [51,0; 62,0]*
Непатологическая альтернация зубца Т, %	67,0 [57,5; 85,0]	61,5 [45,0; 85,0]	70,3 [60,0; 85,0]	69,9 [70,0; 88,0]	72,6 [55,0; 95,0]	80,8 [70,0; 97,5]*
Амплитуда непатологической альтернации Т, мкВ	24,3 [23,0; 30,0]	27,2 [25,0; 31,0]	27,3 [23,0; 29,0]	22,9 [22,0; 30,0]	21,3 [17,0; 29,0]	26,5 [24,0; 29,0]*
Среднее значение альтернации Т, мкВ	43,3 [30,3; 58,6]	41,7 [26,1; 60,3]*	39,3 [30,0; 47,7]*	36,4 [22,0; 38,6]	23,3 [1,0; 35,7]*	22,1 [0,0; 32,3]*
Дисперсия QT, мс	74,4 [57,0; 92,0]	64,9 [51,0; 77,5]*	68,8 [52,0; 83,0]	82,2 [60,0; 99,0]	65,7 [51,0; 83,0]*	91,1 [59,0; 107,0]
При суточном мониторинговании						
Количество турбулентных экстрасистол	188,5 [54,0; 270,0]	237,1 [26,0; 377,0]	251,0 [20,0; 425,0]	297,0 [85,5; 462,5]	197,3 [25,0; 287,0]	178,7 [23,0; 276,0]*
Средняя ТО, %	0,36 [-0,83; 1,64]	-1,12 [-2,09; -0,28]*	-1,54 [-2,68; -0,90]*	-1,26 [-2,05; -0,36]	-0,74 [-2,09; -0,18]*	-1,18 [-1,44; -0,07]*
Средняя TS, мс/RR	5,18 [2,60; 6,40]	5,59 [2,40; 6,60]	10,48 [2,60; 8,60]	8,36 [3,10; 6,90]	8,18 [3,60; 7,00]*	5,52 [2,40; 7,80]*
Экстрасистолы с ТО>0, %	34,1 [21,70; 39,70]	31,8 [22,4; 38,7]	30,7 [22,80; 37,1]	31,8 [24,5; 39,8]	33,5 [22,0; 38,5]*	29,8 [14,8; 36,3]
Экстрасистолы с TS<2,5 мс/RR, %	8,70 [3,40; 12,50]	9,01 [2,88; 10,22]	7,40 [4,23; 10,71]	7,57 [2,84; 6,95]	6,26 [3,14; 9,09]*	5,36 [2,17; 9,06]
Экстрасистолы с ТО >0 и TS<2,5 мс/RR, %	3,59 [1,48; 4,35]	3,33 [1,06; 2,85]	6,94 [2,35; 5,67]	2,85 [1,04; 3,47]	2,60 [1,26; 3,92]*	2,44 [1,77; 9,20]*

\*Достоверность различий по сравнению с исходными данными.

Полученные данные свидетельствуют о значимом антиаритмическом эффекте никорандила у пациентов с ИБС, проявляющемся достоверным уменьшением числа злокачественных желудочковых аритмий высоких градаций. Включение в комплекс лечения пациентов с желудочковыми аритмиями высоких градаций (III—V класс по Lown — Wolf — Ryan) никорандила также способствовало уменьшению явлений электрической нестабильности миокарда, проявляющимся улучшением турбулентности сердечного ритма и значительным уменьшением доли патологической микровольтной альтернации зубца Т на ЭКГ.

Таким образом, не только благодаря антиишемическому и кардиопротективному

действию за счет моделирования эффекта пре-кондиционирования, но и антиаритмическим эффектам препарат никорандил можно использовать в лечении пациентов с ИБС с желудочковыми аритмиями высоких градаций. Никорандил является средством, которое может улучшить прогноз у этих пациентов, препарат эффективен и безопасен при длительном применении.

**Контактная информация:**

Карлова Ирэна Станиславовна — к. м. н., вед. науч. сотр.  
Республиканский научно-практический центр «Кардиология».  
220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110;  
сл. тел. +375 17 222-22-31.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: И. С. К., Н. А. М.  
Сбор и обработка материала: И. С. К., С. П. С., И. Д. К.  
Статистическая обработка данных: И. С. К.

Написание текста: И. С. К.

Редактирование: Н. А. М.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Hirose M., Tsujino N., Nakada T., et al. Mechanisms of preventive effect of nicorandil on ischaemia-induced ventricular tachyarrhythmia in isolated arterially perfused canine left ventricular wedges. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 102(6): 504—14.

2. Ueda H., Nakayama Y., Tsumura K., Yoshikawa J. Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Can. J. Cardiol.* 2004; 20(6): 625—9.

3. Patel D. J., Purcell H. J., Fox K. M. Cardioprotection by opening of the K(ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. *Clinical European studies in angina and revascularization. Eur. Heart J.* 1999; 20: 51—57.

4. Loubani M., Galicanes M. Long-term administration of nicorandil abolishes ischemic and pharmacologic preconditioning of the human myocardium: role of mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124(4): 750—7.

5. Frolov A. V., Mrochek A. G., Vayhanskaya T. G., eds. *Myocardial Electric Instability. Development Mechanisms, Diagnostics, Clinical Value.* Minsk: Bel. Navuka; 2014. 229 s. (in Russian)

Поступила 15.07.16.

## ТРОМБОФИЛИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов фолатного обмена и гемостаза при преэклампсии / Е. П. Гнатко [и др.] // Охрана материнства и детства.— 2015.— № 1.— С. 14—17.— Библиогр.: 14 назв.

**Момот А. П.** Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Л. П. Цывкина // Акушерство и гинекология.— 2013.— № 2.— С. 4—9.— Библиогр.: 41 назв.

Нарушения системы гемостаза в акушерской практике: рук. для врачей / И. В. Медяникова [и др.]— М.: Изд-во «Литтерра», 2014.— 128 с. (Шифр 594034).

Наследственные тромбофилии в невынашивании беременности / В. М. Савицкая [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]— Минск, 2015.— Вып. 8.— С. 167—176.— Библиогр.: 10 назв.

Основные принципы профилактики и лечения тромбозов в таблицах и схемах: пособие для врачей / под ред. О. Н. Ткачевой.— М.: Медицина, 2013.— 205 с. (Шифр 600639).

Особенности молекулярно-генетических механизмов регуляции системы гемостаза у пациенток с сахарным диабетом / Ю. С. Шуплецова [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2015.— № 5.— С. 56—60.— Библиогр.: 14 назв.

**Панкова О. Ю.** Невынашивание беременности / О. Ю. Панкова.— М.: Изд-во БИНОМ, 2015.— 191 с. (Шифр 600050).

**Пустотина О. А.** Современная гормональная контрацепция: эволюция и тромбофилические риски / О. А. Пустотина // Акушерство и гинекология.— 2014.— № 4.— С. 4—16.— Библиогр.: 68 назв.

Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (I) / А. П. Момот [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2013.— № 1.— С. 5—17.— Библиогр.: 126 назв.

**Путилова Н. В.** Скрининговая диагностика патологии гемостаза, ассоциированной с тромбофилией, у пациенток акушерского профиля / Н. В. Путилова // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2014.— № 2.— С. 53—56.— Библиогр.: 15 назв.— Библиогр.: 15 назв.

**Путилова Н. В.** Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова // Акушерство и гинекология.— 2012.— № 6.— С. 15—20.— Библиогр.: 18 назв.

Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции / Л. А. Герилевич [и др.] // Акушерство и гинекология.— 2013.— № 4.— С. 84—88.— Библиогр.: 32 назв.

Тромбофилии в акушерстве и гинекологии: учеб. прогр. / Чуваш. гос. ун-т им. И. Н. Ульянова; сост. А. В. Самойлова [и др.]— Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016.— 52 с. (Шифр 603746).

Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,

главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ, т. 226-21-56;

e-mail: NGololob@rsml.med.by.





Г. П. ТИХОВА

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ: ЗОНД В ГЛУБИНЫ СКРЫТЫХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

ООО «ИнтелТекЛаб», Петрозаводск

*В статье подробно рассматривается понятие линейной зависимости между показателями и ее исследование методом корреляционного анализа. На примере конкретного клинического исследования обсуждается графическая и содержательная интерпретация значений коэффициентов корреляции, полученных в ходе статистической обработки экспериментальных данных.*

### **CORRELATION ANALYSIS: EXPLORING HIDDEN MECHANICS OF RELATIONSHIPS**

*The concept of linear relationship between parameters and its investigation using methods of correlation analysis are considered in present paper. Graphical and subject interpretation of correlation coefficient values obtained during statistical processing of experimental data is discussed on the base of clinical study.*

**HEALTHCARE. 2016; 12: 41—45.****CORRELATION ANALYSIS: EXPLORING HIDDEN MECHANICS OF RELATIONSHIPS****G. P. TIKHOVA**

Цель любой статистической обработки данных состоит в том, чтобы из огромного количества чисел вывести несколько интегральных величин, которые позволят судить о тенденциях или закономерностях изучаемого процесса. Еще лучше, если эти расчетные интегральные величины позволяют сделать какие-то качественные выводы в терминах уже той предметной области, в которой проводится исследование. Самое трудное, настоящее узкое место современных биомедицинских исследований — это правильное и оптимальное описание проблемы в терминах математической статистики (для того чтобы применить статистические методы, которые работают только в поле статистики), а затем корректно провести обратную процедуру — перевести результаты статистической обработки данных в термины предмета исследования. В связи с этим непросто проводить исследования с применением статистики в медицине и биологии, имеются в виду настоящие исследования, а не просто украшение научной работы парой статистических тестов. Поэтому не надо отчаиваться и расстраиваться, если не все сразу, с лету понятно и хорошо интерпретируется. Это закономерно. Результаты исследования с применением статистики всегда требуют длительного обдумывания, они часто воспринимаются лучше в диаграммах и графиках, чем в числах, поэтому изложение ваших гипотез или заключений будет выглядеть нагляднее и понятнее, если полученные величины или исходные данные будут продублированы графическими изображениями. Кроме того, как правило, эти результаты не отвечают сразу на практические вопросы типа насколько больше/меньше, какова оптимальная доза или инфузионный объем

и т. п. Чаще всего это описание скрытых механизмов взаимодействия тех показателей, которые мы можем регистрировать. Они (показатели) находятся на поверхности процесса, но именно их взаимодействие отражает глубинный механизм, который по-настоящему важен для понимания проблемы и ее практического решения. Важно подчеркнуть, что каждый показатель в отдельности не дает достаточного представления об этом, часто вообще никакого не дает, даже намек, а вот именно оценка их коллективного изменения, динамика их связей и зависимостей в ходе исследования может натолкнуть на потрясающие догадки. Все, что может сделать даже самый квалифицированный и опытный математик, это максимально приблизить интерпретацию полученных результатов к терминам той медицинской проблемы, которая исследуется, а также попытаться максимально наглядно подать результаты статистической обработки. Клинический опыт и специальные знания конкретных патологий и особенностей развития клинического процесса, которыми обладает только врач-специалист, требуются для дальнейшей расшифровки полученных результатов и получения клинических выводов и предположений. Это фактически рождение нового знания, и это очень трудно. Если вы получили от математика или программной системы, развернутой на вашем компьютере, какие-то числа и не знаете, что дальше с ними делать, постарайтесь сформулировать четко, что вам непонятно, что именно неясно. Возможно, причина этого непонимания — просто недостаток информации или неудачное описание, замусоренное чужими терминами, значение которых вам неизвестно или не очень знакомо. Попытаемся в данной статье

разъяснить смысл некоторых статистических понятий, которые, как нам кажется, могут вызывать затруднения в понимании, скорее даже в осознании некоторых результатов статистической обработки данных.

В этой статье мы поговорим о зависимостях между изучаемыми показателями, которые довольно часто используются в медицинских исследованиях, чтобы статистически достоверно подтвердить или опровергнуть причинно-следственные или ассоциативные связи, обнаруженные в ходе эксперимента или предполагаемые исходя из опыта, наблюдений и теории.

Во-первых, что такое линейная зависимость между показателями и почему с ней все так носятся и стараются обнаружить именно линейность во взаимосвязи исследуемых признаков? Линейная зависимость между двумя переменными — это зависимость, которая выражается уравнением вида  $Y=aX+b$ , где **a** и **b** — коэффициенты, совершенно любые числа. На графике такая зависимость отображается в виде прямой линии, коэффициенты **a** и **b** однозначно определяют ее положение относительно декартовой системы координат XY. Но не в этом самая главная прелесть линейной зависимости для исследователя. Основное ее преимущество в том, что при изменении X на единицу, Y всегда будет изменяться на одну и ту же величину. Например, если  $Y=2X+5$ , то при изменении X с 2 на 3, Y изменится на 2 (с 9 на 11), и при скачке X с 5 на 6, приращение Y будет по-прежнему 2. Иными словами при увеличении X на 1, Y всегда будет прирастать на 2. Обратите внимание, что 2 — это тот самый коэффициент, который стоит при X в формуле, показывающей, как можно из X рассчитать Y. Эта пропорция сохраняется для любых значений X. Для сравнения можно привести пример нелинейной зависимости, например, самой простой:  $Y=X^2$ . В этом случае при изменении X на 1, Y будет прирастать по-разному, в зависимости от начального значения X. При изменении X с 1 на 2, Y возрастет с 1 до 4, то есть изменится на 3, а при скачке X с 3 до 4, Y изменится с 9 до 16, то есть уже на 7. В этом случае никакой пропорции нет, и мы не можем сказать ничего определенного об изменении Y при вариации X кроме того, что они будут изменяться в одну сторону. Эта зависимость гораздо сложнее. Для того чтобы нам знать об изменении Y столько же, сколько мы знаем об этом, имея линейную зависимость, необходимо гораздо больше информации, и она более привязана к частным случаям. Очень важно прочувствовать это кардинальное отличие линейной зависимости от всех остальных. Итак, если два показателя линейно связаны друг с другом, это означает, что они пропорциональны и сохраняют эту пропорциональность всегда, какие бы значения они ни принимали. Мы можем не знать точно, с какого на какое значение изменилось X, но, зная на сколько увеличилось X, мы всегда можем сказать, на сколько увеличится/уменьшится Y. Понятно, что, обнаружив среди наших показателей

линейно зависимые, мы сможем прогнозировать их с меньшими затратами на всем интервале их значений, чем если мы имеем какие-то сложные нелинейные зависимости.

Теперь обратимся к коэффициентам корреляции. В нашем примере мы рассчитываем и интерпретируем парные коэффициенты корреляции. Чаще всего именно эти коэффициенты и приводятся в публикациях. (Есть еще и множественные коэффициенты той же линейной корреляции, но мы их не будем пока касаться). Итак, по данным двух показателей, полученным в ходе эксперимента или наблюдения, рассчитывается парный параметрический коэффициент корреляции (Пирсона). Что это такое и что он означает? Парный коэффициент корреляции Пирсона — это некое число из интервала от  $-1$  до  $+1$ , отражающее, как принято говорить, степень или силу или тесноту линейной зависимости, подчеркнем еще раз, именно линейной зависимости, то есть только зависимости типа  $Y=aX+b$ , а не любой зависимости вообще. Только линейной и никакой другой. Это очень важно прочувствовать и осознать. Например, два показателя могут быть чрезвычайно сильно связаны зависимостью, которая выражается формулой  $Y=X+X^2+X^3$ , но рассчитанный коэффициент корреляции будет при этом очень низким. Он покажет слабую зависимость, почему? А именно потому, что он покажет степень линейной зависимости, то есть связи, описываемой формулой вида  $Y=aX+b$ , тогда как мы имеем дело с нелинейной связью, гораздо более сложной, и формула у нее намного сложнее и очень мало напоминает ту, которую мы предполагаем. Крайне важно помнить, что если у нас коэффициент корреляции низкий, это свидетельствует лишь о слабости (или отсутствии) линейной зависимости, а не зависимости вообще. Зависимость нелинейная, любая другая, может иметь место и весьма сильная. Как определить в этом случае, есть такая зависимость или все же два показателя никак не связаны друг с другом, мы расскажем в следующей публикации.

А теперь второй важнейший момент, касающийся корреляции. Выше говорилось, что коэффициент корреляции — это число от  $-1$  до  $+1$ , отражающее тесноту или силу линейной связи между показателями. А как понимать термин «теснота линейной связи», что такое теснота? Интуитивно ясно, что чем выше (по модулю) значение коэффициента, тем показатели более зависимы друг от друга, но все же, что именно измеряется этим числом, которое мы рассчитываем?

Для ответа на этот вопрос сформулируем его иначе. Что значит более или менее зависимы? Попробуем изобразить это графически. Начнем с предельного случая, который на практике никогда не встречается: показатели полностью и однозначно зависят (линейно!) только друг от друга, тогда на графике мы получим прямую линию, а значение парного коэффициента корреляции равным  $+1$  (если с увеличением одного

показателя второй пропорционально увеличивается, прямая пропорциональность) или  $-1$  (если с увеличением одного показателя второй пропорционально уменьшается, обратная пропорциональность). И так, если два показателя полностью (в математике это называется «функционально») зависят друг от друга, то на графике получается прямая линия, а по содержанию собственно сама линейная функция (рис. 1, а). Теперь «размажем» немного прямую так, чтобы вокруг нее образовалось узкое плотное облако из точек, ведь в реальном эксперименте никогда не бывает так, чтобы все измерения легли строго по прямой линии, однако через это облако по середине можно провести прямую линию, как бы стержень, к которому наши измерения притягиваются (рис. 1, б). В этом случае говорят, что зависимость линейная, близкая к функциональной, а коэффициент корреляции обычно очень высок  $0,8—0,9$  по модулю. Растянем облако точек-измерений еще сильнее от центральной прямой (рис. 1, в). Визуально оно еще сохраняет скопление около некоторой прямой линии, но плотность этого облака падает, снижается и коэффициент корреляции, примерно,  $0,5—0,6$  по модулю. Эту процедуру можно продолжать до полного исчезновения какой-либо возможности однозначно провести прямую через точки измерений, потому что облако из вытянутого в некотором направлении превратилось в совершенно круглое и никаких направлений в нем не наблюдается — коэффициент корреляции равен  $0$  (рис. 1, г).

Эти графики наглядно демонстрируют, что такое теснота линейной зависимости двух показателей. Это близость расположения их измерений к некоторой однозначно определяемой прямой линии, которая отражает их линейную зависимость друг от друга, если, конечно, такая линия и такая зависимость между ними существует. Чем плотнее облако группируется и вытягивается вдоль этой линии, тем выше коэффициент корреляции. Чем больше похоже становится облако точек-измерений на прямую линию, тем ближе коэффициент корреляции к  $1$  или  $-1$ . А что означает рассеивание точек все дальше от прямой? Что отталкивает их от «линии притяжения»? Причиной «рассеивания» облака является вмешательство в парную связь двух показателей сторонних факторов, сравнимых по силе с той связью, которая исследуется в этой паре. Чем меньше рассеивание, тем слабее сторонние факто-

ры, чем рассеивание больше, тем сильнее другие внешние по отношению к исследуемой паре влияния.

В качестве примера рассмотрим небольшую часть исследования взаимосвязи азотистого баланса и его составляющих (суточного потребления азота и суточной потери азота) у пациентов с трансплантацией костного мозга [1]. Поскольку азотистый баланс (АБ) рассчитывается как разность между поступившим (N) и выделенным (MN) азотом за сутки, то он линейно зависит от обеих своих составляющих. Но если катаболическая фаза усиливается или снижается под воздействием развития патологии, течения послеоперационного периода и интенсивности нутриционной поддержки, то значения парных коэффициентов корреляции между АБ с его компонентами будут различными и покажут, в каких точках АБ более зависит от потерь азота, чем от поступления его в организм, а когда наоборот, нутриционная поддержка сможет оказать клинически значимое влияние на АБ и существенно снизить потерю азота.

Итак, в точке исследования T1 (табл. 1) значение корреляции АБ с суточным потреблением азота и АБ с суточными потерями азота приблизительно одинаково. Это означает, что эти два компонента вносят одинаковый по значимости вклад в формирование величины азотистого баланса. Но в точке T2 (табл. 2)

Таблица 1  
Парные коэффициенты корреляции между АБ, суточным потреблением (N) и суточной потерей (MN) азота в точке исследования T

Точка 1	N	MN	АБ
N	1		
MN	0,47	1	
АБ	0,49	-0,54	1

Таблица 2  
Парные коэффициенты корреляции между АБ, суточным потреблением (N) и суточной потерей (MN) азота в точке исследования T2

Точка 2	N	MN	АБ
N	1		
MN	0,42	1	
АБ		-0,87	1

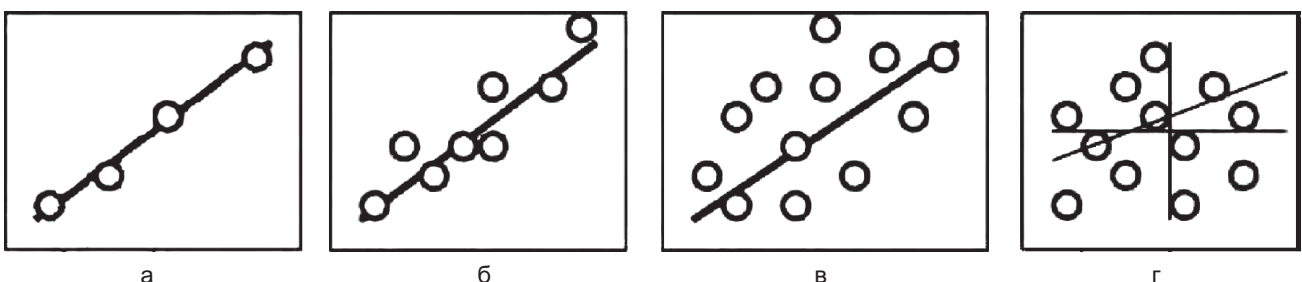


Рис. 1. Интерпретация значений парного коэффициента корреляции

корреляция между АБ и потреблением азота равна нулю, тогда как значение коэффициента корреляции между АБ и потерями азота возрастает до 0,87, это свидетельствует, что на данном этапе исследования потери азота почти полностью определяли значение азотистого баланса и потребление азота вносило в эту величину несравнимо меньший вклад. На графике это развитие событий видно особенно ярко (рис. 2). При переходе от Т1 к Т2 облако точек, отражающих связь между АБ и потреблением азота, расплывается в круг и становится совершенно бесформенным, значит в связь АБ — N мощно вмешиваются сторонние силы, большую часть из которых составляет потеря азота, что видно, если сравнить графики первого и второго столбцов на рис. 2. Тогда как облако АБ — N в точке Т2 расплывается в круг, облако АБ — MN сжимается и вытягивается вдоль прямой линии, демонстрируя почти полное отсутствие вмешательства каких-либо факторов в сильнейшую парную зависимость АБ-суточные потери азота. Это означает, что на этапе Т2 азотистый баланс в наибольшей степени определяется потерями азота. Дальнейшие содержательные выводы можно делать из этого факта. Так, можно проанализировать и сравнить все остальные графики и корреляции, и динамика процесса предстанет достаточно глубоко и всесторонне, а из нее можно сделать уже и практические выводы или предположения.

Есть еще один важнейший момент, связанный с интерпретацией и сравнением коэффициентов корреляции. Поскольку получение в исследуемой паре того или иного значения корреляции по своей природе

процесс вероятностный, то необходимо отделить различие этих значений, обусловленное стохастической природой данных, и различие, причиной которого являются факторы воздействия, то есть истинное, реальное различие (в статистике это называется «статистически значимое/достоверное различие»). Для этого вместе с коэффициентом корреляции рассчитывается его ошибка, которая и показывает, насколько можно доверять полученному значению (насколько оно «случайно» и обусловлено конкретной выборкой). Эта ошибка определяет статистическую значимость коэффициента корреляции, то есть тот факт, что полученное значение статистически значимо/достоверно отличается от нулевого. Статистической значимости все равно чему равен коэффициент корреляции: 0,9 или 0,1. Статистическая значимость указывает лишь на то, что это значение достоверно отличается от нуля и это обусловлено природой изучаемого процесса, а не случайными вариациями данных. Иными словами, статистическая значимость подтверждает, что какая-то степень зависимости есть. Но реально это может быть степень зависимости равная 0,7 или 0,2. Для определения статистической значимости конкретная величина корреляции не имеет значения, эта значимость рассчитывается по специальному алгоритму, и отвечает на вопрос: мог бы получиться 0, если бы исходные данные случайно чуть-чуть изменились, или нет? Если корреляция статистически значима, значит ответ — нет, ноль получится от случайной флуктуации данных не может. Все, на этом сфера компетенции математической статистики заканчивается и даль-

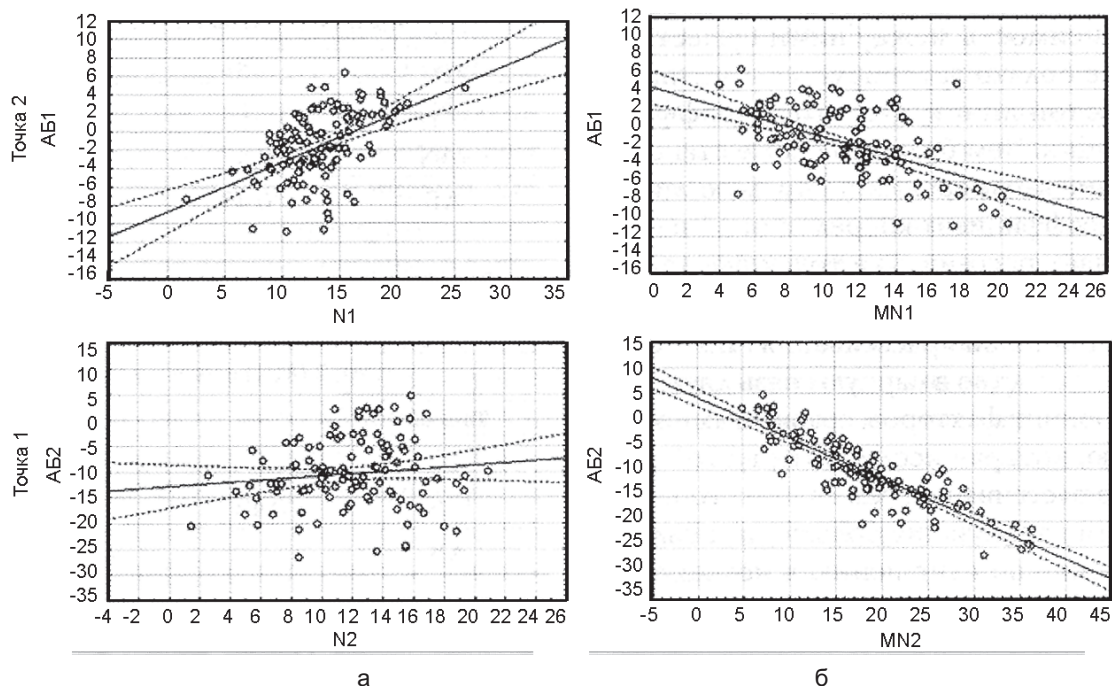


Рис. 2. Графическое отображение силы линейной связи между парами показателей, выраженной значениями парных коэффициентов корреляции:  
 а — корреляция между АБ и суточным потреблением азота;  
 б — корреляция между АБ и суточными потерями азота

ше уже начинается собственно территория исследователя. Что такое корреляция, равная 0,2? Это значит, грубо говоря, лишь 4% всего изменения одного показателя может зависеть от изменения второго. Много это или мало? Просто ничтожно мало. Стоит ли принимать во внимание такую зависимость, причем линейную? Как правило, ее игнорируют, особенно если имеют место более сильные корреляции. Обычно корреляции ниже 0,3 считаются пренебрежимо малыми и в рассмотрение не принимаются. Такие корреляции называются клинически незначимыми. Иными словами, они отличны от нуля, но они не имеют клинического значения, а только засоряют выделение существенных факторов влияния. Вообще человеческое сознание устроено так, что при сравнении ему хочется от чисел перейти к каким-то качественным градациям. При сравнении корреляции тоже удобнее сравнивать не просто числа, а несколько степеней зависимости, поэтому обычно разбивают весь интервал клинически значимых значений корреляции на три градации: слабая, средняя и сильная зависимость. Конкретные пороги, вообще говоря, устанавливаются исследователем, но в наших исследованиях мы всегда придерживаемся примерно одного и того же разбиения (табл. 3).

Этот метод, во-первых, позволяет отсеять незначительные изменения корреляции (внутри одной градации), которые, скорее всего, обусловлены случай-

Таблица 3  
Разбиение интервала значений коэффициента корреляции на качественные уровни связи

Интервал значений коэффициента корреляции	Сила линейной связи
<0,3	Зависимость клинически незначима
[0,3; 0,45]	Слабая зависимость
[0,45; 0,65]	Средняя зависимость
[0,65; 1,0]	Сильная зависимость

ной природой данных, и обратить внимание на существенную трансформацию связи (когда градации меняются, особенно если значение коэффициента корреляции перескакивает через одну градацию). Такая трансформация связи, безусловно, имеет причиной кардинальные перемены в состоянии исследуемого процесса. Для наглядности эти же результаты могут быть отражены на диаграммах с разной толщиной дуг, связывающих исследуемые показатели в различных точках исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Matushevskaya V., Fedorenko D., Melnichenko V., Tikhova G. Changes in protein intake — nitrogen balance relationship in patients undergoing BMT. *Clinical Nutrition*. 2012; 7(1): 232.

Опубликовано в журнале «Регионарная анестезия и лечение острой боли». 2013. Т. VII(1): 48—53.

---

В статье Д. А. Давыдова и соавт. «Особенности рецепторного статуса лейомиом тела матки у пациенток с сочетанным аденомиозом», опубликованной в журнале «Здравоохранение», 2016, № 11 на стр. 5 допущена неточность. Вместо слова «аденомиома» следует читать аденомиоз.



## MICROLIFE: ТЕХНОЛОГИИ, СПАСАЮЩИЕ ЖИЗНЬ

*В гостях у редакции журнала «Здравоохранение» — Герхард Фрик (Gerhard Frick), главный директор по технологиям и качеству Microlife AG (Швейцария) и Виллем Верберк (Willem Verberk), директор по клиническим исследованиям Microlife AG (Швейцария), профессор, Институт исследований сердечно-сосудистой системы (CARIM) Маастрихтского университета (Нидерланды), которые рассказали о важности правильного измерения артериального давления, современных тонометрах и новых уникальных технологиях, позволяющих легко и точно измерять артериальное давление и выявлять наличие мерцательной аритмии у пациентов.*

*Насколько широко в Европе используют медицинскую технику в домашних условиях?*

**Г. Фрик:**

Философия нашей компании — побуждать людей заниматься своим здоровьем, чтобы каждый человек знал основные показатели своего здоровья, мог вести полноценный образ жизни и в случае отклонений от нормы вовремя обратиться к врачу. Это первый шаг к ведению здорового образа жизни, пониманию картины своего здоровья. Я думаю, что с давнего времени в истории медицины центральное место отводится развитию технологий для пациента. Раньше доктор лечил пациента исходя из симптомов повышенного давления, в то время как пациент совершенно никак не участвовал в этом процессе, более того, продолжал курить и употреблять алкоголь. Сейчас индустрия и дискурс приходят к пониманию того, что пациент сам ответственен за состояние своего здоровья и должен следить за ним. Однако для того, чтобы участвовать в этом процессе, человеку необходимо понимать свое состояние. И в этом ему помогает оборудование для самодиагностики. Люди с повышенным давлением, как правило, не имеют очевидных симптомов, не чувствуют боли, дискомфорта или неудобств. Часто только при измерении артериального давления можно определить наличие заболевания. Кроме того, системный мониторинг параметров артериального давления также способствует увеличению приверженности пациента к регулярному приему лекарственной терапии заболевания и коррекции дозы принимаемых препаратов врачом.

*Каким образом учитываются диагностические потребности врачей и пациентов компаниями — производителями тонометров?*

**Г. Фрик:**

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, гипертензия является за-

болеванием № 1 в мире, которое обусловлено современным образом жизни людей и связано со старением населения. Microlife производит приборы для домашнего и профессионального использования. Есть приборы для 24-часового измерения давления. Таким образом, компания как производитель покрывает все диагностические аспекты измерения давления неинвазивным способом. Для оптимизации диагностики мы разрабатываем свои приборы в соответствии с рекомендациями Европейской и Международной ассоциаций гипертензии. Наша задача состоит в том, чтобы приборами могли легко пользоваться как можно более широкие слои населения. Кроме того, приборы Microlife обеспечивают точность и достоверность значений для всех групп населения, в том числе пациентов с диабетом, почечной недостаточностью и другими заболеваниями. Например, даже сейчас очень многие доктора не подозревают, что те приборы, которые точно измеряют давление у более или менее здоровых пациентов, дают некорректные показатели у пациентов с определенными особенностями, например, во время беременности, при преэклампсии. Таким пациентам необходимо постоянно контролировать свое давление. В то время как приборы Microlife, к примеру, предоставляют точные данные при преэклампсии и могут быть рекомендованы для использования именно данной категории пациентов. Автоматические приборы являются единственным средством диагностики преэклампсии в домашних условиях. По данным профессора Шеннона, каждый день в Англии умирает одна беременная женщина из-за не диагностированной вовремя преэклампсии. Высокое артериальное давление — самая большая угроза для развития сердечно-сосудистых заболеваний. В Западной Европе есть такое обиходное выражение «молчаливый убийца». Но такой недуг, как повышенное артериальное давление достаточно

легко измерить и лечить. Проблема состоит в том, что, например, до прихода на рынок медицинских изделий таких компаний, как Microlife, артериальное давление измерялось вручную. До сих пор мы все еще наблюдаем большую разницу в показателях измерения давления, которые получают разные доктора в разных больницах. Это объясняется тем, что при измерении давления вручную при помощи стетоскопа, показатели зависят не только от опыта и умения врача, но и его физиологического состояния: органов слуха, зрения, быстроты реакции и правильности интерпретации полученных значений. При измерении давления автоматическим прибором исключена ошибка пользователя. Существует несколько серьезных клинических исследований, которые однозначно говорят, что измерение давления в домашних условиях является более достоверным показателем и более точной основой для диагностики, чем те измерения, которые получают при использовании механических тонометров. При измерении давления в клинических условиях показатели будут выше, чем в домашних. Это можно объяснить эффектом белого халата: пациент видит врача и начинает переживать, волноваться, давление повышается, что ведет к переоценке данных. Существует и обратный эффект, когда в клинических условиях давление ниже, чем в домашних. Дома пациент может измерять давление несколько дней подряд, регулярно, что в итоге даст более достоверные показатели. Известный нью-йоркский профессор Т. Пикарин считает даже, что докторам нужно запретить измерять артериальное давление. С 2008 г. Европейская ассоциация гипертензии разработала методические рекомендации для измерения давления в домашних условиях. Это означает, что такие измерения признаются докторами как надежный и достоверный источник данных и могут быть использованы для диагностики. На сайте Британской ассоциации гипертензии можно найти список устройств, которые прошли клиническую валидацию по протоколам ведущих мировых организаций и рекомендованы для использования дома. Среди них и все без исключения приборы Microlife.

*Как приборы Microlife помогают ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний?*

**В. Верберк:**

Компания Microlife разработала технологию Afib, которая позволяет точно определять мерцательную аритмию. Мерцательная аритмия, нередко протекающая бессимптомно, является наиболее распространенным типом аритмии и приводит к пятикратному повышению риска раз-



Ю. К. Абаев, Г. Фрик, В. Верберк

вития инсульта. Поэтому в Европе врачам общей практики рекомендовано обязательно проводить замеры давления тонометрами с данной технологией всем пациентам старше 65 лет. Технология Microlife Afib была исследована в целой серии клинических испытаний у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов, перенесших инсульт. В Оксфордском университете (Великобритания) были проведены клинические испытания прибора Microlife с технологией Afib, показано, что достоверность результатов определения мерцательной аритмии при помощи Afib приравнивается к ЭКГ в 12 отведениях. Поэтому NICE (Независимый комитет при правительстве Великобритании, чьи медицинские рекомендации являются обязательными к исполнению) в своих рекомендациях советует врачам использовать приборы Microlife для измерения давления лицам, достигшим 65 лет, в том числе для скрининга пароксизмальной мерцательной аритмии. Если человек использует именно наш прибор для домашнего измерения давления, шансы определить мерцательную аритмию намного выше благодаря технологии Afib. Если выявить мерцательную аритмию на ранней стадии, то при назначении медикаментозной терапии риск развития инсульта снижается до 70%.

*В Беларуси существует проблема приобретения прибора для измерения лодыжечно-плечевого индекса. Расскажите, пожалуйста, о нем подробнее.*

**В. Верберк:**

Да, мы производим такой прибор, он выпускается в линейке для профессионального использования. Лодыжечно-плечевой индекс определя-

ется автоматически. Клиническое исследование проводилось в сравнении с доплеровским аппаратом. Его результаты подтверждают, что автоматическое определение индекса является быстрым, простым и надежным диагностированием заболеваний периферийных сосудов. Также прибор создает отчет, который может быть распечатан или выведен на экран. Состоит из двух манжет для плеча и лодыжки, оснащен функцией определения мерцательной аритмии. Он прошел клиническую валидацию на пациентах с терминальной хронической болезнью почек и с преэклампсией. У прибора есть три режима: скрининга, обычных измерений и измерения лодыечно-плечевого индекса и режим измерения давления на обеих руках. Европейская ассоциация кардиологов рекомендует пациенту, с которым врач не работал ранее, измерять давление на обеих руках, поскольку не исключена физиологическая разница между левой и правой рукой. Даже если разница будет не совсем существенной, скажем, 5 мм рт. ст., важно, чтобы доктор все время делал замеры на той руке, где давление выше. Замер давления на обеих руках необходимо проводить параллельно. Если сделать такой замер последовательно, то разница в показаниях может быть вызвана еще и другими причинами. Например, первый замер всегда показывает значения выше, чем второй.

*В каких случаях необходимо осуществлять измерение давления 24 ч в сутки?*

**В. Верберк:**

Важным является то, что при 24-часовом контроле прибор измеряет артериальное давление пациента во время его обычной жизни и сна, а не только тогда, когда человек концентрируется на измерении давления. Именно показатели давления в ночное время являются надежным предсказателем сердечно-сосудистых заболеваний, могут многое рассказать доктору о состоянии здоровья пациента. Как правило, в обычных условиях давление должно падать ближе к вечеру. Но у пациентов с диабетом и апноэ во время сна можно видеть повышение давления ночью. Это очень важный маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. Прибор в течение суток делает 80 замеров артериального давления, что позволяет видеть картину состояния пациента наиболее полно.

*Какие образовательные проекты проводит компания Microlife для врачей и пациентов?*

**В. Верберк:**

Такие обучающие мероприятия проводятся во многих странах нашими партнерами и дист-

рибьюторами. В Голландии, например, мы проводим школы для пациентов с артериальной гипертензией. Мы очень плотно сотрудничаем со многими европейскими лидерами в области кардиологии, с экспертами Европейской ассоциации гипертензии. К примеру, в Великобритании совместно с Британской ассоциацией гипертензии мы проводили акцию, когда всем, приходящим в аптеку, предлагалось измерить артериальное давление. Из 400 участников у 7 человек была обнаружена мерцательная аритмия и у 40% диагностировано повышенное артериальное давление.

*Какие клинические валидации проходят приборы Microlife?*

**Г. Фрик:**

Точность измерений основана на двух параметрах. Первый — это точность измерения давления в статическом режиме. Если мы знаем, что измеряемое давление составляет 100 мм рт. ст., нам важно установить, чтобы прибор показывал это значение. Его необходимо откалибровать так, чтобы он показывал точное давление в константном режиме. Это основная функция измерителя давления. Более сложная задача — измерить давление по показателям, которые динамически поступают с манжеты. Для клинической валидации необходим такой наблюдатель как опытный доктор.

**В. Верберк:**

Существуют разные протоколы, по которым могут проводиться клинические валидации. Три основных — это протокол Европейской ассоциации гипертензии, Британской ассоциации здравоохранения и Американской ассоциации медицинских измерений, членом которой является и Microlife. Согласно протоколу, необходимо не ме-



У стенда, посвященного 90-летию журнала «Здравоохранение»



нее 85 человек для проведения валидации, чтобы она считалась действительной. Важно, чтобы среди них были люди с очень низким и очень высоким давлением. Это объясняется тем, что большинство приборов точно измеряют среднее давление. А точность больше всего необходима в двух крайних случаях. Для подтверждения клинической валидации показания автоматического прибора сверяются с эталоном, в данном случае с ртутным манометром. Измерения, полученные прибором и экспертами в этой области, не должны различаться более чем на 5 мм рт. ст.

*Как правильно выбрать тонометр пациенту с учетом его диагноза?*

**Г. Фрик:**

В Интернете есть новый портал medaval, разработанный Европейской ассоциацией гипертонии при содействии американской ассоциации медицинских инструментов, на котором собрана информация по всем устройствам, доступным на рынке. Там около 2000 приборов. По каждому можно посмотреть, какие конкретно валидации и на каких пациентах имеет тот ли иной прибор.

**В. Верберк:**

При выборе устройства, учитывая индивидуальные требования, на мой взгляд, важно обратить внимание на производителя, у которого есть клинические валидации о достоверности и точности показаний для групп риска. Такие валидации прошли приборы Microlife, и можно быть уверенным в точности измерений давления у пациентов, к примеру, с атеросклерозом или другими проблемами с сосудами. Пациентам, страдающим ожирением, сложно выбрать манжету из-за размера руки. Им важно выбрать прибор, укомплектованный большой манжетой, но чтобы она имела клиническую валидацию. Для детей же, наоборот, необходима более узкая манжета. При применении важно быть уверенным, что устройство валидировано по протоколам для замера давления у детей. Под детьми подразумеваются пациенты от 3 до 12 лет. Важно приобретать для домашнего использования автоматические тонометры, которые обеспечивают максимальную точность и комфорт измерения, исключают воздействие «человеческого фактора» и оснащены технологиями, которые позволяют точно измерить давление и выявить опасные для жизни осложнения сердечно-сосудистых заболеваний.

*Есть ли какие-либо преимущества автоматического прибора перед механическим?*

**Г. Фрик:**

До сих пор люди обеспокоены точностью результатов измерения автоматическим устройством. При измерении механическим прибором результаты существенно зависят от того, кто проводит измерения. Есть достаточное количество клинических исследований, подтверждающих значительную разницу данных, полученных при измерении давления одному человеку разными врачами. Поэтому еще в 2003 г. Европейская ассоциация гипертонии в своих методических рекомендациях настоятельно рекомендует использовать автоматические устройства для измерения давления даже врачами. Да, когда 30 лет назад автоматические приборы только стали появляться, они имели погрешности, но за последнее время они претерпели значительные технические улучшения. Раньше автоматические устройства вообще не могли измерить давление людям, у которых была аритмия, в том числе мерцательная, атеросклероз. Существует большое количество исследований, подтверждающих, что если автоматические приборы выдержали клинические валидации, то их показания точны и достоверны в разных условиях и могут быть использованы как данные для диагностики. Часто автоматический прибор с дополнительными функциями становится единственной возможностью диагностики заболевания или его предупреждения. На заводе автоматический прибор калибруется. Механический прибор или тонометр со временем теряет свою точность, в то время как электронный сам калибруется при каждом включении. Срок работоспособности автоматического прибора определяет только его механический износ. Еще ограничением его срока службы является сообщение о неустранимой ошибке. Британская ассоциация гипертонии проводила исследования на территории Великобритании и обнаружила, что многие доктора в своей практике все еще используют механические устройства, для которых характерна потеря точности минус 25 мм рт. ст.

**Подготовила М. Елистартова.  
Фото автора.**



## РЕЗОЛЮЦИЯ

### международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь

Международная научно-практическая конференция «Здоровье и окружающая среда», посвященная 90-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь, состоялась 27—28 октября 2016 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 811 от 31.08.2016. Научная программа конференции по направлению «гигиена и токсикология» традиционно проходила на базе республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

В работе конференции приняли участие представители органов государственного управления Республики Беларусь, специалисты организаций здравоохранения, ведущие ученые в области гигиены, токсикологии, профпатологии Республики Беларусь, Российской Федерации, Казахстана. Всего в работе конференции участвовали более 160 ученых и специалистов.

Обсуждаемые на конференции вопросы соответствовали основным направлениям деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь в области гигиены, профилактической токсикологии и клинической профпатологии. Заслушаны и обсуждены более 100 докладов на пленарных и секционных заседаниях, стендовых сессиях, которые отражали современные научные исследования и их результаты.

Основные направления конференции: научно-методические и законодательные основы обеспечения первичной профилактики заболеваний; современные направления в развитии профилактического здравоохранения в Республике Беларусь; методология и результаты изучения воздействия факторов окружающей среды на состояние здоровья населения; оценка влияния новых антропогенных факторов на здоровье населения.

**По результатам работы конференции участники констатировали:**

Состояние среды обитания является одной из наиболее существенных составляющих в формировании здоровья населения и определяет до 25—33% регистрируемых в мире заболеваний (по данным ВОЗ), являясь одной из главных этиологических причин развития хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ). Несмотря на предпринимаемые усилия, уровень смертности от НИЗ остается недопустимо высоким и продолжает расти.

Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения относится к актуальным и приоритетным проблемам государственной политики

в области охраны здоровья населения, создающим предпосылки для национальной безопасности, сохранения трудового потенциала и экономического развития страны.

Практика применения санитарно-эпидемиологического законодательства на территории республики имеет многолетнюю историю, все гигиенические нормативы и гигиенические требования научно обоснованы. Система государственного санитарного надзора, основанная на их применении, за многолетнюю практику показала действенность, однако появление новых технологий и производств, одновременное присутствие в объектах среды множества поллютантов, полифакторное воздействие ставят перед учеными новые задачи, связанные с необходимостью совершенствования подходов к нормированию и контролю безопасности жизнедеятельности человека, в том числе с учетом социально-экономических аспектов.

В настоящее время наиболее актуальным направлением совершенствования законодательства во всех сферах деятельности, в том числе санитарно-эпидемиологической, является имплементация подходов анализа риска. Определение безопасности через риск здоровью является базовой идеей всех основных международных документов и научных разработок по вопросам обеспечения защиты здоровья населения.

Анализ риска представляет собой гибкий инструмент для управления безопасностью жизнедеятельности и проведения контрольно-надзорных мероприятий с учетом конкретных рисков в данных условиях, позволяет осуществлять приоритизацию профилактических мероприятий, обосновывать первоочередные финансовые вложения при обеспечении достаточного уровня защиты населения. Данное направление в настоящее время приобретает особую актуальность при регламентации безопасности продукции в связи с предстоящим вступлением Республики Беларусь в ВТО.

Первый, самый главный, шаг в этом направлении уже сделан: в Закон Республики Беларусь от 07.01.2012 г. «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» внесены дополнения, определяющие основы применения анализа рисков в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения. В настоящее время перед учеными-гигиенистами стоит задача обеспечить научно-методическую основу для имплементации данного подхода.

Развитие научной концепции оценки риска в Республике Беларусь и ее практическое использование требуют разработки современных инструментальных

методов для выявления общих закономерностей и механизмов вредного действия факторов окружающей среды на организм человека для их предотвращения. В сфере формирования безопасных и комфортных условий труда важно учитывать, что в настоящее время практически каждый третий работник в республике занят во вредных и/или опасных условиях труда. В связи с этим требуется научное обоснование и разработка комплекса гигиенических мер, направленных на сохранение здоровья работающего населения, основанные на системе оценки, контроля и управления профессиональными рисками.

Одной из приоритетных задач социально-экономического развития республики является развитие атомной энергетики. В связи со строительством крупного объекта атомной энергетики в нашей республике для эффективного медицинского сопровождения и готовности реагирования на ядерные и радиологические аварийные ситуации необходимо разработать соответствующие требования, критерии и нормативы, алгоритмы действий на всех этапах медицинского реагирования. Для минимизации риска воздействия химических загрязнителей актуальными представляются обоснование и реализация комплекса мер по совершенствованию системы государственного регулирования обращения с опасными химическими веществами, разработка программы регулирования оборота химических веществ; совершенствование критериев безопасного содержания химических веществ в продуктах питания и потребительских товарах, разработка и внедрение системы биомониторинга приоритетных химических загрязнителей в районах воздействия опасных химических объектов, методов профилактики заболеваний, связанных с воздействием химических веществ, актуальных аналитических методов индикации приоритетных химических токсикантов в объектах среды обитания. За последние несколько лет проведена значительная работа по обеспечению токсикологического раздела химической безопасности Республики Беларусь, возросло взаимодействие токсикологии со смежными науками, такими как генетика, молекулярная биохимия, информатика, прикладная математика, системный анализ и др. Существенно усилилась работа по гармонизации отечественных норм и правил с нормативами, принятыми в ЕС и США. Большое значение уделяется соблюдению принципов надлежащей лабораторной практики (GLP), применяемых для всех испытаний в области медицинской и экологической безопасности, проводимых в целях регистрации лекарственных средств, пестицидов.

В ходе выполнения заданий государственных и отраслевых научных и научно-технических программ доказаны принципиальная новизна результатов научных исследований и предлагаемых способов их реализации.

Согласно резолюции научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда», состоявшейся 10—11 сентября 2015 г., выполнено следующее:

**в области гигиены окружающей среды и оценки рисков:**

— разработан и внедрен метод расчета и оценки воздействия на здоровье населения многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха;

— научно обоснованы и разработаны гигиенические требования к атмосферному воздуху населенных пунктов и мест массового отдыха населения;

— научно обоснован гигиенический норматив максимального допустимого уровня содержания плесневых грибов в воздухе жилых помещений;

— разработаны критерии оценки качества жилой среды по физическим факторам;

— разработаны научно обоснованные гигиенические нормативы полибромированных соединений (БДЭ-47, БДЭ-99, БДЭ-209) в атмосферном воздухе, питьевой воде и методы контроля их содержания в данных средах;

— научно обоснованы гигиенические требования к водным объектам, используемым в рекреационных целях, и метод анализа рисков при рекреационном водопользовании;

— разработан гигиенический норматив полной транспортной вибрации для рабочих мест на железнодорожном и автомобильном транспорте;

— разработана методология оценки комбинированного воздействия физических факторов в условиях урбанизированной среды, методология оценки риска для здоровья населения при воздействии комплекса физических факторов внутренней среды помещений;

— проводится разработка гигиенического норматива и методов гигиенической оценки комбинированного воздействия транспортной и транспортно-технологической вибрации в производственных условиях;

— ведется разработка методов гигиенической оценки безопасности и эффективности ультрафиолетового облучения, используемого для обеззараживания поверхностей и воздуха помещений в медицинских учреждениях;

**в области профилактической токсикологии:**

— на основе концепции моделирования биологических свойств факторов среды обитания с использованием альтернативных тест-моделей разработана технология оценки токсического воздействия ксенобиотиков на основе системы маркеров метаболической активности и жизнеспособности клеток про- и эукариот;

— разработан альтернативный метод оценки раздражающего действия на слизистые оболочки при испытаниях косметической продукции;

— научно обоснованы подходы и проведена токсиколого-гигиеническая оценка безопасности при производстве и применении отечественных биологически активных препаратов для сельского хозяйства, лекарственных средств, средств защиты растений, новых материалов и технологий;

— научно обоснована гармонизированная с международными требованиями система токсикологической оценки химических веществ и продукции на их основе с разработкой токсикологических методов,

позволяющих унифицировать в республике основные мероприятия в токсикологической практике и создать методическую базу по вопросам безопасного обращения химических веществ;

— разработана технология оценки устойчивости к дезсредствам полимерных материалов и лакокрасочных покрытий для отделки помещений;

**в области научного обеспечения гигиены труда и профпатологии:**

— разработаны, апробированы и внедряются в практику гигиенические критерии и организационно-методические основы оценки и управления профессиональным риском;

— разработаны и внедряются требования по гигиенической оценке параметров нагревающего микроклимата и обоснованы меры по снижению риска для здоровья работников;

— научно обоснован метод гигиенической оценки и профилактики риска нарушения репродуктивного здоровья, профилактики осложнений беременности и репродуктивных потерь у женщин-работниц, внесены изменения и дополнения в санитарные нормы и правила по гигиене труда женщин;

— разработана методология гигиенической оценки полной транспортной вибрации (общей и локальной) и научно обоснован гигиенический норматив полной транспортной вибрации;

— разработаны требования гигиенической регламентации, нормирования и безопасности при производстве и применении новых штаммов микроорганизмов-продуцентов разных видов и биопрепаратов;

— разработаны требования и рекомендации по совершенствованию медицинского обеспечения, специфической диагностике, первичной и вторичной медицинской профилактике профессиональных аллергических и производственно обусловленных иммунозависимых заболеваний у работников биотехнологических производств;

**в области гигиены детей и подростков:** разработаны единые подходы к процедуре оценки санитарно-эпидемиологического благополучия учреждений образования разных типов — дошкольного, общего среднего, специального образования, учреждений для детей-сирот с последующей оценкой степени риска учреждения образования для учащихся и воспитанников, что в свою очередь послужит базой для целенаправленного управления процессами формирования здоровья и качества среды обитания в целях минимизации воздействия неблагоприятных факторов на здоровье детей. В связи с широким внедрением информационно-коммуникационных технологий и электронных средств обучения, неизученностью обусловленных этим потенциальных рисков здоровью в настоящее время успешно выполняются исследования по научному обоснованию и разработке гигиенических требований к организации образовательного процесса с использованием современных дисплейных систем и систем беспроводной системы передачи данных;

**в области гигиены питания:** разработаны методы экспресс-оценки биологической ценности и без-

вредности пищевых и специализированных пищевых продуктов, биологически активных добавок к пище, продовольственного сырья на популяции одноклеточных эукариотических организмов *Tetrahymena pyriformis*. Актуальной и практически значимой проблемой является экспериментальное обоснование и разработка системы контроля бактериальных патогенов в пищевых продуктах с применением современных методов микробиологического и молекулярно-генетического анализа. Проведена гигиеническая оценка уровней контаминации пищевой продукции отдельными соединениями, обладающими канцерогенными свойствами (нитрозаминов, бенз(а)пирена); сформирована база данных по эффективности отдельных физико-химических факторов в целях элиминации вирусных патогенов; разработаны методические подходы по обоснованности маркируемой информации о влиянии пищевой продукции на здоровье и эффективности специализированной пищевой продукции;

**в области радиационной гигиены:** разработаны новые требования радиационной безопасности при обращении с источниками ионизирующего излучения, включая новые требования обращения с радиоактивными отходами; выполнена оценка последствий за проектных радиационных аварий на Белорусской АЭС и обоснованы меры по защите населения в случае таких аварий; выполнены исследования по усовершенствованию методологии СИЧ-исследований и оценки доз облучения населения, проживающего на территории, загрязненной радионуклидами в результате катастрофы на ЧАЭС, оценена загрязненность радионуклидами пищевых продуктов и разработаны предложения по оптимизации радиационного контроля и мониторинга пищевых продуктов в отдаленном периоде после катастрофы на ЧАЭС; выполнены исследования по обоснованию подходов для создания системы радиационно-гигиенического мониторинга пищевых продуктов и питьевой воды и оценки доз облучения техногенными радионуклидами населения вокруг Белорусской АЭС.

**в области санитарной химии:** разработаны и внедрены в работу органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор, методы определения остаточных количеств антибиотиков (левомицетина, пенициллинов, стрептомицина), синтетических красителей, холина в пищевых продуктах и биологически активных добавках к пище, методы определения холина, витамина А, броморганических соединений в пищевых продуктах, новые методики анализа показателей, характеризующих степень загрязнения среды обитания человека контаминирующими химическими веществами.

Дальнейшее развитие получило международное сотрудничество, осуществляемое в рамках 21 заключенного договора о научно-техническом сотрудничестве с ведущими профильными Центрами и научными учреждениями Российской Федерации, Украины, Республики Узбекистан, Республики Молдова, Латвии, Литвы.

Участниками конференции был отмечен высокий научный и методологический уровень представленных разработок специалистов Центра. Основные предложения и мероприятия научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда», состоявшейся 10—11 сентября 2015 г., выполнены.

Заслушав и обсудив доклады, участники конференции констатируют, что на предстоящий период приоритетными направлениями гигиены, профилактической токсикологии и профпатологии являются:

— изучение закономерностей влияния факторов окружающей среды на здоровье человека как доказательная основа для усовершенствования системы гигиенического нормирования, разработки научно обоснованных управленческих решений по профилактике заболеваемости населения, обусловленной влиянием среды обитания (с акцентом на неинфекционные заболевания);

— совершенствование законодательной и нормативной правовой базы оценки и управления рисками для здоровья населения;

— разработка теоретических основ оценки многокомпонентного воздействия факторов среды обитания для обоснования управленческих действий по устранению или минимизации ассоциированных с факторами среды обитания негативных воздействий на здоровье населения;

— разработка мероприятий, направленных на снижение риска возникновения профессионально обусловленной патологии, совершенствование методов и средств для ранней функциональной и лабораторной диагностики в медицине труда и профессиональной патологии; расширение взаимодействия с Федерацией профсоюзов Беларуси при организации работы общественных инспекторов по охране труда на промышленных предприятиях по использованию контрольных списков вопросов (чек-листов) в рамках проведения ежеквартального контроля на рабочих местах;

— научно-методическое обеспечение совершенствования методов лабораторного контроля и моделей для решения актуальных задач профилактической медицины, обусловленных появлением новых видов производств, технологий, биологических угроз;

— научное обеспечение гармонизации нормативной правовой базы и методов лабораторных исследований (испытаний) и измерений, принятых в Евросоюзе, в ЕАЭС и Таможенном союзе с национальными;

— научное сопровождение выполнения международных обязательств Республики Беларусь (ЕАЭС, ВТО);

— расширение межсекторального и международного сотрудничества с целью разработки совместных комплексных решений в области управления качеством среды обитания и здоровьесбережения;

— проработка вопроса о возможности организации международных сравнительных испытаний методов контроля факторов среды обитания с профильными научными организациями Российской Федерации;

— подготовка кадров в области гигиены, токсикологии и профпатологии;

**в области гигиены окружающей среды и оценки рисков:** совершенствование методов оценки риска здоровью населения, обусловленного воздействием химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух; разработка критериев приоритетности, определяющих необходимость выполнения оценки риска здоровью, порядка нормирования риска здоровью, гигиенических требований к безопасности и качеству питьевой воды по химическому составу, методов оценки риска, связанного с наличием в воде отдельных контаминантов (побочные продукты дезинфекции, обладающие канцерогенными свойствами, патогенными вирусами); гигиенической регламентации физических факторов в условиях урбанизированной среды и производств; разработка гигиенических требований к устройствам водоочистки с учетом их влияния на минеральный состав воды; обоснование гигиенических требований к световой среде, формируемой искусственными источниками света в помещениях различного назначения.

**в области профилактической токсикологии:** изучение отдаленных последствий действия химических веществ, включая влияние на генетические структуры и потомство, поведенческие реакции и эндокринную систему, изучение степени опасности продуктов биотехнологической промышленности, в том числе генной инженерии с целью совершенствования нормативно-методической базы по обеспечению их безопасного производства; расширение исследований по разработке альтернативных моделей и ускоренных методов оценки токсичности и внедрение их в практику; валидация методов испытания токсичности и опасности; разработка и внедрение в практику стандартизованных методов, гармонизированных с требованиями ОЭСР, для обеспечения химической безопасности населения, внедрение в практику государственного санитарного надзора методов оценки рисков; разработка и внедрение в практику методов оценки экологически опасных химических веществ и отходов; разработка порядка нотификации и регистрации химических веществ, а также ведения национального реестра; проведение подготовки специалистов токсикологических лабораторий надлежащей лабораторной практики GLP; внедрение в практику методов OECD с обучением специалистов; разработка токсикологических методов оценки дезинфекционных средств, а также регламентирующих основ их безопасного применения;

**в области гигиены труда и профпатологии:** разработка и внедрение методологии гигиенической оценки загрязнения воздуха рабочей зоны, содержащего аэрозоли природных и искусственных волокнистых минералов; обоснование критериев вредности и этиологического риска воздействия на организм органических волокнистых аэрозолей; обоснование гигиенических критериев и методов оценки комбинированного воздействия транспортной и транспортно-технологической вибрации в производственных условиях; разработка и внедрение методов гигиеничес-

кой безопасности и эффективности использования ультрафиолетового облучения для обеззараживания воздуха и поверхностей помещений в организациях здравоохранения; совершенствование нормирования и гигиенических методов оценки факторов производственной среды физической природы для актуализации и переработки ТНПА; разработка и внедрение новых профилактических мер по сохранению здоровья работников биотехнологических производств; разработка и внедрение метода оценки риска развития заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора, на основе гигиенических и молекулярно-биологических исследований; совершенствование методических подходов при проведении обязательных медицинских осмотров работающих с целью ранней диагностики заболеваний, донозологических состояний; дальнейшее внедрение методов оценки и управления профессиональным риском;

**в области гигиены детей и подростков:** научное обоснование и разработка гигиенических требований к организации образовательного процесса с использованием современных информационно-коммуникационных технологий; изучение закономерностей формирования здоровья детей и подростков в современных социальных и эколого-гигиенических условиях; разработка и внедрение современных технологий мониторинга, диагностики здоровья, анализа рисков здоровью детей и подростков с обоснованием корректирующих и профилактических мероприятий.

**в области гигиены питания:** совершенствование методов оценки риска, связанного с наличием в пищевой продукции отдельных загрязнителей (веществ, обладающих канцерогенными свойствами, патогенными вирусами); разработка критериев оценки обоснованности маркируемой информации о влиянии пищевой продукции на здоровье и эффективность специализированной пищевой продукции; совершенствование методов ускоренной оценки биологического действия ведущих загрязнителей пищевых продуктов методами биотестирования;

**в части обеспечения микробиологической безопасности:** научно-методическое обеспечение, развитие и внедрение современных высокочувствительных и эффективных методов молекулярно-биологической диагностики и молекулярно-генетического анализа для решения актуальных эпидемиологических и санитарно-гигиенических задач, что позволит проводить ускоренную идентификацию наиболее значимых эмерджентных пищевых патогенов в различных видах пищевых продуктов с использованием высокоспецифичных комбинированных схем бактериологического и молекулярно-генетического анализа для оценки микробиологической безопасности пищевых продуктов;

**в области радиационной гигиены:** совершенствование законодательной базы Респуб-

ки Беларусь в области обеспечения радиационной безопасности населения и персонала, разработка новых и совершенствование существующих методов для оценки безопасности радиационных объектов и объектов атомной энергетики, разработка подходов для обеспечения радиационной безопасности и оценки влияния на здоровье населения при эксплуатации объектов атомной энергетики, оценка «нулевого» фона радиационной обстановки вокруг Белорусской АЭС, разработка новых требований и критериев с целью оптимизации радиационной защиты пациентов и населения при эксплуатации медицинских источников ионизирующего излучения, разработка новых и совершенствование существующих методов оценки влияния ядерных и радиационных объектов на здоровье населения, изучение последствий катастрофы на ЧАЭС для здоровья населения и внедрение новых подходов по мониторингу радиационной обстановки и доз облучения населения, проживающего в ситуации существующего облучения в результате катастрофы на ЧАЭС, совершенствование материально-технического обеспечения и подготовка кадров в области радиационной безопасности (участие в обучающих курсах, семинарах, научных визитах и другие формы обучения);

**в области санитарной химии:** разработка и внедрение новых методов анализа фармацевтических субстанций, метрологически аттестованных методик измерения концентраций загрязняющих веществ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе, совершенствование методов химического и радиометрического контроля факторов среды обитания человека, проведение исследований с целью подтверждения маркируемых отличительных признаков пищевой продукции (определение глютена, консервантов, красителей и др.);

**в области подготовки кадров санитарно-эпидемиологической службы:** совершенствование системы подготовки кадров медико-профилактического профиля в соответствии с постоянно возрастающими требованиями и запросами медицинской науки и практики; введение модели наставничества при подготовке врачей-интернов; расширение дистанционного обучения; повышение статуса преподавателей ВУЗов и возможность повышения квалификации за пределами республики; расширение рекламы гигиенических знаний по вопросам формирования здорового образа жизни в средствах массовой информации (периодические издания, телевидение и др.).

**Резолюция обсуждена и единодушно одобрена участниками международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь.**



<sup>1</sup>Ж. В. КОЛЯДИЧ, <sup>2</sup>Л. В. МИРИЛЕНКО

## МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ УРОВНЕ

<sup>1</sup>РНПЦ оториноларингологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь, <sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

**Цель.** Разработка методов оценки риска развития синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), в том числе СОАС тяжелой степени, на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

**Материал и методы.** Для определения предрасполагающих к обструкции изменений верхних дыхательных путей проводится их стандартный оториноларингологический осмотр, используются данные анамнеза и опроса пациентов, полисомнографии.

**Результаты.** Риск СОАС и СОАС тяжелой степени развивается чаще у мужчин по сравнению с женщинами, при наличии избыточной массы тела, таких жалоб, как засыпание за рулем автомобиля, учащенное ночное мочеиспускание, высокой интенсивности храп, а также гипертрофия носовых раковин, небных миндалин и неблагоприятного соотношения языка и мягкого неба по Маллампати (3—4). Наличие риска СОАС также повышается с возрастом, а СОАС тяжелой степени — при регулярном приеме алкоголя на ночь и чрезмерной дневной сонливости.

**Заключение.** Разработан метод экспресс-диагностики риска развития СОАС, бутстрэп-скорректированная точность которого составляет 79,6—82,9%.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во сне, риск, диагностика, скрининг.

### METHOD OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME RISK ASSESSMENT AT HEALTH CARE OUTPATIENT STAGE

**Objective.** The study was aimed at developing methods of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) risk assessment at the health care outpatient stage.

**Materials and methods.** Standard upper airways ENT examination, anamnesis and questionnaires data, polysomnography outcomes were used to determine the upper airway changes leading to obstruction.

**Results.** The OSAS and severe OSAS risks are higher in men than in women, in obese patients, in persons complaining of sleepiness when driving, of frequent night urination, of intensive snoring as well as in case of hypertrophic nasal conchae and tonsils and an unfavorable correlation between the tongue and the soft palate (Mallampati 3—4). The OSAS development risk increases with age and the severe OSAS development — in case of alcohol regular intake in the evening and of increased daytime sleepiness.

**Conclusion:** A method for express diagnosis of the OSAS risk was developed with the 79.6—82.9% bootstrap accuracy.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, risk, diagnosis, screening.

HEALTHCARE. 2016; 12: 56—63.

METHOD OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME RISK ASSESSMENT AT HEALTH CARE OUTPATIENT STAGE  
Zh. V. Kaliadzich, L. V. Mirilenko

Проблема диагностики и радикального лечения синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) является актуальной по причине тяжелых медицинских осложнений (инсульты, инфаркты, летальные исходы) и социальных последствий (проблемы в семье, дорожно-транспортные происшествия, низкая работоспособность) [1]. В настоящее время отмечается гиподиагностика и недостаточная настороженность как у населения, так и у медицинских работников в отношении СОАС, вследствие чего значительная часть пациентов, в том числе и с тяжелой его формой, не получает лечения вообще.

Золотым стандартом диагностики СОАС является полисомнография, которая позволяет оценить тяжесть заболевания и провести дифференциальную диагностику обструктивного и центрального сонного апноэ. Однако указанный метод дорогостоящий, выполнение его должно быть обосновано клиническими обстоятельствами.

Для выявления заболевания на доклиническом этапе во многих странах пытались внедрить различные опросники риска СОАС [2—7], которые заполняются при первичном обращении к врачу, однако они не прижились в связи с гро-

мозжностью и нежеланием увеличивать время приема пациента. В этой ситуации мы согласны с мнением Р. Г. Бузунова [8], что клинический диагноз «Синдром обструктивного апноэ сна» чаще выставляется в сомнологическом центре, чем предварительный диагноз в общей медицинской практике, что совершенно нелогично. Пациент обращается в сомнологический центр, минуя своего лечащего врача или поликлинику, причем не потому, что он не жалуется, а потому, что там его не слушают или не понимают.

Для предварительной диагностики СОАС предлагалось использовать мониторинговую компьютерную пульсоксиметрию (МКП), диагностические характеристики которой в выявлении СОАС широко исследовались и составляли, по данным различных авторов, от 31 до 98% для чувствительности и от 41 до 100% для специфичности. Однако метод также не получил широкого распространения в учреждениях здравоохранения, так как требует обследования во время ночного сна. Некоторые авторы сделали вывод, что МКП является эффективным методом скрининга пациентов со средне-тяжелыми формами СОАС, но недостаточно точным при диагностике легких форм заболевания [9].

Таким образом, разработка доступных программ скрининга СОАС, особенно тяжелой формы заболевания, для врачей первичного звена — так называемая дополисомнографическая диагностика — является крайне актуальной. Задача скрининга — ранняя диагностика СОАС у клинически бессимптомных лиц и выявление пациентов с высоким риском тяжелой степени СОАС, что позволяет обеспечить раннее начало лечения в расчете на облегчение состояния пациентов и снижение смертности.

Целью настоящего исследования является разработка методов оценки риска СОАС, в том числе СОАС тяжелой степени, на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи. Разработанный метод поможет выработать индивидуальную тактику диагностики и обосновать выполнение полисомнографического исследования.

### Материал и методы

В исследование включены 923 пациента, обратившиеся в РНПЦ оториноларингологии с жалобами на храп за период с февраля 2011 г. по июль 2016 г., из них 669 (72,5%) мужчин, 254

(27,5%) женщины. Средний возраст пациентов составил 46,6 года (от 18 до 79), медиана — 46 лет, интерквартильный диапазон 37—55 лет. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило 30,8 кг/м<sup>2</sup> (от 18,4 до 52,4 кг/м<sup>2</sup>), медиана — 30,3 кг/м<sup>2</sup>, интерквартильный диапазон — 27,4—33,9 кг/м<sup>2</sup>.

Для установления диагноза и степени тяжести СОАС всем пациентам выполняли полисомнографическое исследование. Обследование осуществляли в ночное время, использовался прибор «SomnoCheck 2» с программным обеспечением «SomnoLab» («Weinmann», Германия). В процессе ночного мониторинга выявлялось наличие клинически значимых остановок дыхания, определялась их продолжительность, частота и тип. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна, выделяют 3 степени тяжести синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне в зависимости от значения индекса апноэ—гипопноэ (ИАГ) — количество остановок дыхания в течение 1 ч сна: ИАГ < 5 — недифференцированный храп; 5 ≤ ИАГ < 15 — легкая степень; 15 ≤ ИАГ < 30 — средняя степень; ИАГ ≥ 30 — тяжелая степень.

По результатам полисомнографического исследования, СОАС тяжелой степени диагностирован в 297 (32,2%) случаях, средней — в 160 (17,3%), легкой — в 189 (20,5%). У 277 (30,0%) пациентов СОАС не диагностирован, зафиксирован недифференцированный храп.

Определение уровня дневной сонливости выполняли с помощью шкалы дневной сонливости Эпворта. Интенсивность храпа оценивали в соответствии с визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) от 0 до 10 баллов (0 баллов — отсутствие храпа; 10 баллов — максимально выраженный храп). Качество жизни пациентов оценивали на основании показателей опросника SF-36.

Статистический анализ данных осуществляли в соответствии с требованиями, предъявляемыми к биомедицинским исследованиям [10]. Поскольку прогнозируемые события — наличие СОАС и наличие СОАС тяжелой степени — являются дихотомическими (наличие/отсутствие), для разработки методов их оценки использовали логистическую регрессию. На первом этапе исследования проведен моновариантный анализ для всех показателей анамнеза и стандартного оториноларингоскопического осмотра. На втором — мультивариантный



анализ с пошаговым исключением переменных, в который включены все показатели, имеющие взаимосвязь с прогнозируемым событием при моновариантном анализе с уровнем статистической значимости  $p < 0,1$ . Проведена проверка на количество включаемых предикторов и мультиколлинеарность [11]. Прогностическую точность полученных математических моделей оценивали индексом конкордации, равным площади под кривой операционных характеристик (area under the curve, AUC). Проведена внутренняя валидизация математических моделей методом бутстрэп [12]. На основе коэффициентов математических моделей построены номограммы [13]. Расчеты выполнены в программном комплексе SPSS 23.0.

### Результаты и обсуждение

Для определения показателей, статистически значимо связанных с риском СОАС и СОАС тяжелой степени, построены моновариантные модели логистической регрессии. В моновариантный анализ включали следующие показатели:

- демографические — пол, возраст;
- жалобы пациентов, относящиеся к ночному времени, — потливость в течение сна, наличие регулярных мочеиспусканий в количестве более двух в течение ночи;
- дневные жалобы — чрезмерная дневная сонливость, засыпание за рулем автомобиля, снижение памяти, внимания, депрессия; употребление алкоголя на ночь;
- анамнестические данные: наличие сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы (БСС), нервной (БНС), пищеварительной (БПС), эндокринной (БЭС), дыхательной (БДС);
- данные стандартных опросников:
- интенсивность храпа в соответствии с ВАШ;
- уровень дневной сонливости в соответствии с анкетой Epworth Sleepiness Scale (ESS);
- значения шкал опросника качества жизни SF-36: физическое функционирование (Physical Functioning — PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), интенсивность боли (Bodily pain — BP), общее состояние здоровья (General Health — GH), жизненная активность (Vitality — VT), социальное функционирование (Social Functioning — SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional — RE) (табл. 1).

В моновариантный анализ включены также данные стандартного оториноларингологического осмотра (табл. 2).

Установлено, что СОАС чаще встречается у лиц мужского пола, а также с увеличением возраста пациентов ( $p < 0,001$ ), что соответствует данным в других странах. Отмечается статистически значимая взаимосвязь между ИМТ и наличием СОАС и СОАС тяжелой степени ( $p < 0,001$ ), подтверждающая, что избыточное отложение жировой ткани в области шеи может сужать просвет глотки и увеличивает ее коллабируемость.

Из различной патологии полости носа, влияющей на носовое дыхание и выявляемой при ЛОР-осмотре, наиболее значимым фактором риска СОАС является гипертрофия носовых раковин ( $p < 0,001$ ). Увеличивают риск СОАС: нарушение соотношения структур глотки и языка (3—4 балла по шкале Маллампасти,  $p < 0,001$ ), гипертрофия небных миндалин, суживающая просвет глотки в боковом направлении ( $p < 0,001$ ); широкие задние небные дужки, создающие эффект паруса при прохождении воздуха ( $p < 0,001$ ); гипертрофия небного язычка, что сужает дыхательные пути в передне-заднем направлении ( $p < 0,001$ ) и измененная форма надгортанника, препятствующая движению воздуха через голосовую щель ( $p < 0,001$ ).

Наблюдалось увеличение интенсивности храпа со степенью тяжести заболевания ( $p < 0,001$ ). У пациентов отмечалась выраженная дневная сонливость ( $p < 0,001$ ), связанная с фрагментацией сна и многочисленными микропробуждениями, приводящими к частым ночным мочеиспусканиям без чувства опорожнения мочевого пузыря ( $p < 0,001$ ), что обуславливает социально-экономические последствия заболевания, поскольку высока вероятность травм и аварий: в быту, дорожно-транспортных, на производстве. Частые пробуждения во время сна ведут и к активации симпатической нервной системы. Резко увеличиваются частота сердечных сокращений, повышается артериальное давление, могут появиться различные нарушения ритма сердца. Это подтверждается и данными нашего анализа: пациенты с заболеваниями системы кровообращения являются группой риска СОАС ( $p < 0,001$ ). По данным опросника SF-36, при СОАС отмечается значительное ухудшение качества жизни по уровню физического функционирования ( $p = 0,022$ ) и

Таблица 1

## Результаты моновариантного анализа по данным анамнеза

Показатель	Прогнозирование риска наличия СОАС			Прогнозирование риска наличия СОАС тяжелой степени		
	ОШ	95% ДИ ОШ	P-уровень	ОШ	95% ДИ ОШ	P-уровень
Пол	1,85	1,36—2,51	<0,001	1,86	1,31—2,54	<0,001
Возраст	1,03	1,02—1,05	<0,001	1,01	0,99—1,02	0,417
ИМТ	1,16	1,11—1,20	<0,001	1,18	1,14—1,22	<0,001
Жалобы:						
употребление алкоголя на ночь	1,45	0,89—2,32	0,137	1,57	1,03—2,38	0,037
повышенная ночная потливость	1,12	0,82—1,53	0,479	1,29	0,95—1,75	0,110
чрезмерная дневная сонливость	1,24	0,89—1,72	0,200	1,77	1,27—2,49	0,001
засыпание за рулем автомобиля	2,40	1,63—3,54	<0,001	2,58	1,86—3,59	<0,001
снижение памяти и внимания	0,86	0,63—1,18	0,358	0,93	0,69—1,27	0,660
учащенное ночное мочеиспускание	1,82	1,33—2,50	<0,001	1,88	1,37—2,59	<0,001
депрессия	1,08	0,77—1,52	0,655	0,95	0,68—1,32	0,744
Сопутствующие заболевания:						
БНС	0,81	0,50—1,32	0,399	1,25	0,77—2,01	0,368
БСС	1,87	1,41—2,49	<0,001	1,58	1,20—2,08	0,001
БДС	1,02	0,72—1,45	0,922	1,30	0,93—1,82	0,124
БПС	0,85	0,64—1,13	0,267	1,04	0,79—1,37	0,793
БЭС	1,19	0,82—1,74	0,354	1,17	0,82—1,66	0,399
Данные опросников:						
ВАШ храпа	1,195	1,12—1,276	<0,001	1,409	1,295—1,533	<0,001
ESS	1,076	1,039—1,115	<0,001	1,102	1,067—1,139	<0,001
Шкалы опросника SF—36:						
PF	0,990	0,981—0,998	0,022	0,993	0,985—1,001	0,084
RP	0,997	0,992—1,001	0,148	0,997	0,993—1,002	0,213
BP	0,995	0,989—1,002	0,185	0,999	0,992—1,005	0,679
GH	0,987	0,978—0,995	0,003	0,989	0,981—0,997	0,009
VT	0,993	0,985—1,002	0,119	0,991	0,983—0,998	0,019
SF	0,996	0,988—1,004	0,321	0,997	0,989—1,005	0,423
RE	1,000	0,996—1,005	0,903	1,000	0,996—1,005	0,835
MH	0,993	0,983—1,003	0,170	1,000	0,991—1,010	0,934

Таблица 2

## Результаты моновариантного анализа по данным осмотра ЛОР-врача

Показатель	Прогнозирование риска наличия СОАС			Прогнозирование риска наличия СОАС тяжелой степени		
	ОШ	95% ДИ ОШ	P-уровень	ОШ	95% ДИ ОШ	P-уровень
ИПН	1,13	0,85—1,50	0,413	1,05	0,79—1,38	0,758
Вазомоторный ринит	1,18	0,89—1,57	0,255	1,13	0,85—1,49	0,415
Гипертрофический ринит	5,15	1,21—21,99	0,027	3,89	1,70—8,91	0,001
Недостаточность носового клапана	0,60	0,19—1,92	0,393	0,70	0,19—2,59	0,589
Киста носоглотки	2,18	0,25—18,77	0,477	1,05	0,19—5,76	0,956
Гипертрофия трубных валиков	3,95	0,50—31,36	0,193	2,12	0,61—7,37	0,238
Гипертрофия аденоидов	4,00	0,92—17,34	0,064	2,14	0,88—5,19	0,094
Оценка мягкого неба по Маллампасти	2,27	1,83—2,83	<0,001	3,00	2,36—3,81	<0,001
Гипертрофия небного язычка	2,13	1,45—3,13	<0,001	2,17	1,40—3,37	0,001
Широкие задние небные дужки	2,32	1,60—3,36	<0,001	4,99	2,82—8,84	<0,001
Гипертрофия небных миндалин	2,01	1,44—2,80	<0,001	2,40	1,80—3,20	<0,001
Гипертрофия язычной миндалины	2,79	0,96—8,09	0,059	1,29	0,60—2,78	0,509
Форма надгортанника	2,15	1,04—4,48	0,040	2,40	1,36—4,20	0,002
Назофарингеальный стеноз	0,43	0,09—2,16	0,308	1,05	0,19—5,77	0,954

общего состояния здоровья ( $p=0,003$ ), что отражает системное воздействие болезни на организм.

Показатели, связанные с наличием СОАС тяжелой степени, практически не отличаются

от таковых при СОАС. При анализе вероятности риска СОАС тяжелой степени обращает на себя внимание, что у людей, часто принимающих алкоголь на ночь, его возникновение практически в 1,5 раза выше ( $p=0,037$ ), что можно

объяснить химическим воздействием спирта на слизистую оболочку верхних дыхательных путей (ВДП), отеком ее и, соответственно, сужением ВДП. Кроме того, при приеме алкоголя избыточно расслабляется фарингеальная мускулатура, усиливается коллабируемость тканей. Жизненная активность у пациентов с СОАС тяжелой степени статистически значимо снижается ( $p=0,019$ ). Важно отметить, что СОАС тяжелой степени не связан статистически значимо с показателем возраста, что означает одинаковую частоту его встречаемости во всех возрастных группах.

В мультивариантный анализ логистической регрессии с пошаговым исключением переменных включены показатели, имеющие взаимосвязь с прогнозируемым событием при мультивариантном анализе с уровнем статистической значимости  $p<0,1$ : 18 показателей — для определения вероятности наличия СОАС и 19 — для определения вероятности наличия СОАС тяжелой степени, что не превышает максимально возможное число включаемых в мультивариантные модели предикторов (правила Harrell [11]): 27 и 29 для исследуемого объема выборки. В результате мультивариантного анализа в итоговые прогностические модели вошли 9 и 10 показателей соответственно (табл. 3, 4).

Как следует из данных табл. 3, риск СОАС выше у мужчин по сравнению с женщинами ( $p<0,001$ ). Он повышается с возрастом ( $p<0,001$ ), увеличением ИМТ ( $p<0,001$ ), при наличии таких жалоб, как засыпание за рулем автомобиля ( $p=0,005$ ), при учащенном ночном мочеиспускании ( $p=0,087$ ), увеличении интенсивности храпа ( $p=0,029$ ), а также при гипертрофии носовых раковин ( $p=0,054$ ), небных миндалин ( $p<0,001$ ) и неблагоприятном соотношении языка и мягкого неба по Маллампасти (3—4) ( $p<0,001$ ).

В мультивариантную модель оценки риска тяжелой степени СОАС по сравнению с риском наличия СОАС (см. табл. 4) не вошел показатель возраста, однако добавились регулярный прием алкоголя на ночь и чрезмерная дневная сонливость по шкале Эпворта.

Таблица 3

#### Параметры мультивариантной модели для вероятности наличия СОАС

Показатель	Параметры мультивариантной модели		
	$\beta$	SE( $\beta$ )	P-уровень
Пол	1,392	0,238	<0,001
Возраст	0,045	0,010	<0,001
ИМТ	0,113	0,024	<0,001
Засыпание за рулем автомобиля	0,653	0,232	0,005
Учащенное ночное мочеиспускание	0,345	0,202	0,087
ВАШ храпа	0,099	0,046	0,029
Гипертрофический ринит	2,081	1,079	0,054
Оценка мягкого неба по Маллампасти	0,735	0,151	<0,001
Гипертрофия небных миндалин	0,809	0,218	<0,001
Константа	-8,644	0,957	<0,001

Таблица 4

#### Параметры мультивариантной модели для вероятности наличия тяжелой степени СОАС

Показатель	Параметры мультивариантной модели		
	$\beta$	SE( $\beta$ )	P-уровень
Пол	1,227	0,262	<0,001
ИМТ	0,136	0,023	<0,001
Засыпание за рулем автомобиля	0,550	0,242	0,023
Учащенное ночное мочеиспускание	0,596	0,213	0,005
Употребление алкоголя на ночь	0,567	0,294	0,053
ВАШ храпа	0,230	0,053	<0,001
ESS	0,040	0,024	0,099
Гипертрофический ринит	1,770	0,685	0,010
Оценка мягкого неба по Маллампасти	0,942	0,169	<0,001
Гипертрофия небных миндалин	1,020	0,205	<0,001
Константа	-11,495	1,033	<0,001

В соответствии с моделью логистической регрессии, вероятность наличия СОАС и СОАС тяжелой степени можно рассчитать по формуле:

$$P = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n)}$$

где  $\beta_0$  — свободный член;

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$  — коэффициенты предикторов модели логистической регрессии, которые содержатся в табл. 3 и 4;

$x_1, x_2, \dots, x_n$  — значения предикторов, вошедших в модель: абсолютные значения для количественных показателей (например, возраст — полное количество лет), для дихотомических (наличие/отсутствие) — наличие — 1, отсутствие — 0.

Для оценки прогностической точности полученных математических моделей применен ROC-анализ (рис. 1). Прогностическая точность модели, определяющей на доклиническом этапе риск наличия СОАС, составила 80,1% — 95% ДИ (76,6%—83,6%), риск наличия тяжелой степени СОАС — 83,6% — 95% ДИ (80,3%—86,8%).

Выполнена внутренняя валидизация разработанных

математических моделей методом бутстрэп, бутстрэп-скорректированная прогностическая точность составила 79,6% и 82,9% соответственно.

На основе коэффициентов регрессионных моделей построены номограммы, позволяющие графически рассчитать риски СОАС и тяжелой степени СОАС (рис. 2, 3). Чтобы определить вероятность (риск) наличия у пациента СОАС и СОАС тяжелой степени по номограммам, необходимо найти значения показателей пациента на каждой из осей и соответствующий балл на шкале «баллы», суммировать их, общую сумму спроецировать на шкалу вероятностей. Полученное число будет равно искомой вероятности, а при умножении на 100% — вероятности, выраженной в процентах.

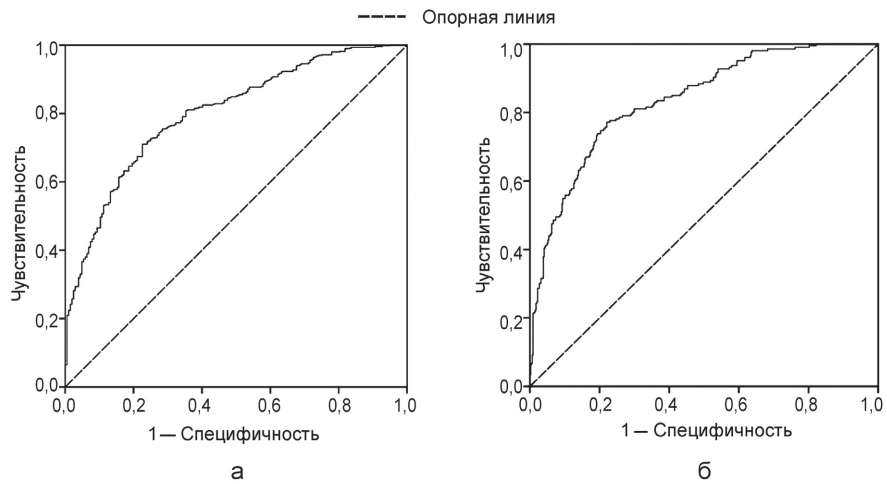


Рис. 1. ROC-кривые прогностической точности математической модели прогнозирования наличия СОАС (а) и СОАС тяжелой степени (б)

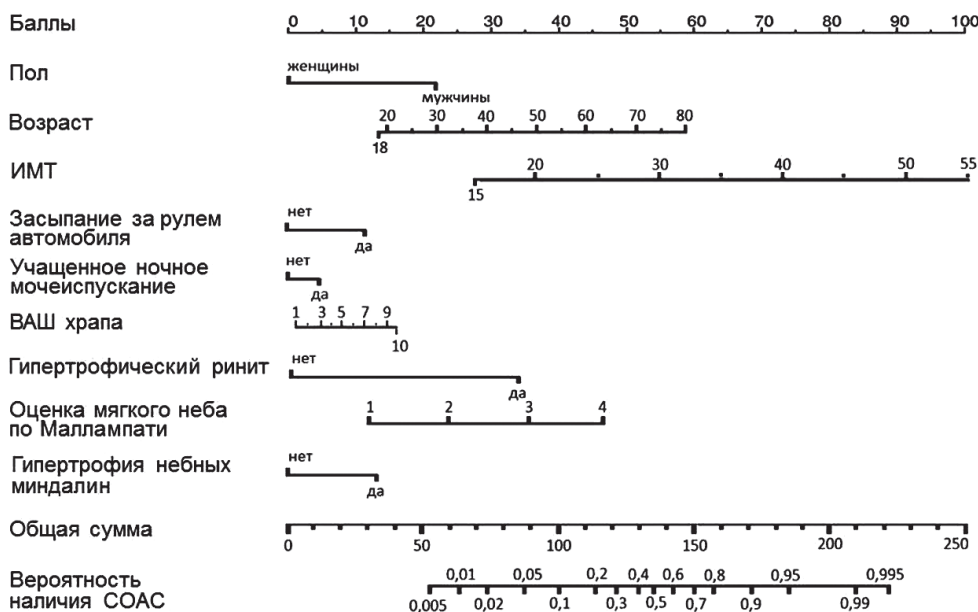


Рис. 2. Номограмма расчета риска наличия СОАС

*Пример использования номограмм.* Пациент Л., мужчина, возраст 49 лет, ИМТ 27,7 кг/м<sup>2</sup>, жалобы на засыпание за рулем автомобиля и прием алкоголя на ночь отсутствуют, есть жалобы на учащенное ночное мочеиспускание, ВАШ храпа 10 баллов, ESS 6 баллов.

Оториноларингологический осмотр: отсутствуют патологические изменения со стороны полости носа и носоглотки; имеется гипертрофия небных миндалин II степени, небный язычок нормальных размеров, соотношение мягкого неба и языка по шкале Маллампасти 3 балла; гипофарингеальная область, голосовая щель без видимой патологии.

*Расчет риска СОАС:* пол — 22 балла, возраст — 36 баллов, ИМТ — 50 баллов, засыпание за рулем автомобиля — 0 баллов, учащенное ночное мочеиспускание — 6 баллов, ВАШ храпа — 16 баллов, гипертрофический ринит — 0 баллов, оценка мягкого неба по Маллампасти — 36 баллов, гипертрофия небных миндалин — 13 баллов. Общая сумма — 177 баллов. Вероятность наличия СОАС около 93% (рис. 4).

*Расчет риска СОАС тяжелой степени:* пол — 16 баллов, ИМТ — 50 баллов, засыпание за рулем автомобиля — 0 баллов, учащенное ночное мочеиспускание — 8 баллов, прием алкоголя — 8 баллов, при этом

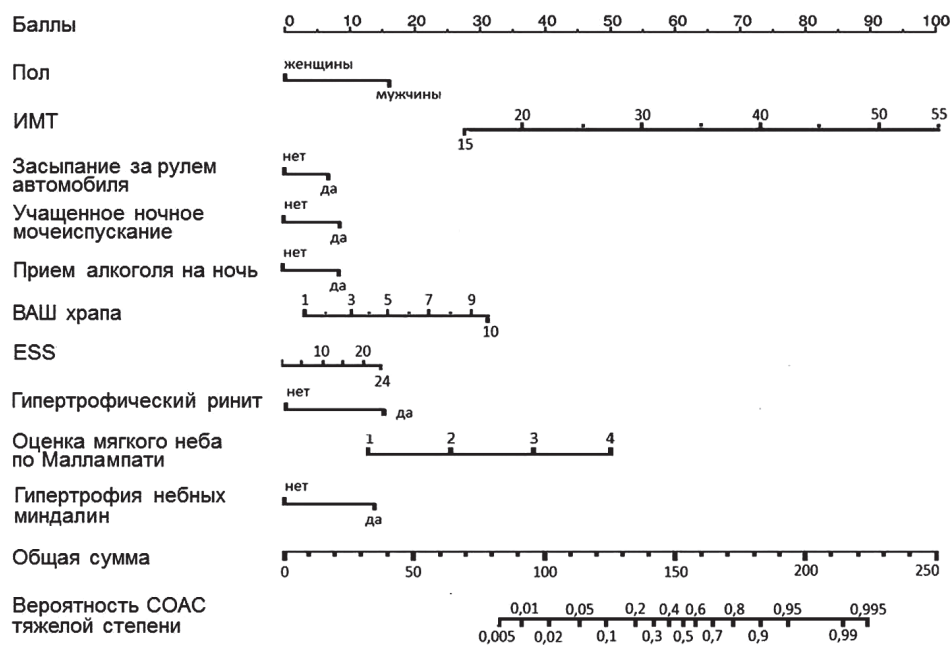


Рис. 3. Номограмма расчета риска наличия СОАС тяжелой степени

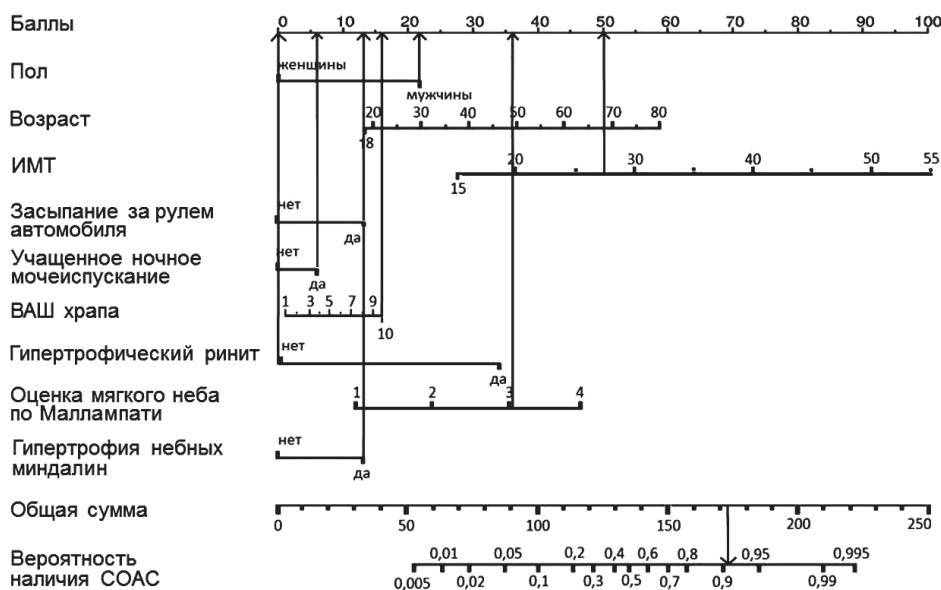


Рис. 4. Пример расчета по номограмме риска наличия СОАС

ля на ночь — 0 баллов, ВАШ храпа — 31 балл, ESS — 3 балла, гипертрофический ринит — 0 баллов, оценка мягкого неба по Маллампасти — 38 баллов, гипертрофия небных миндалин — 14 баллов. Общая сумма — 160 баллов. Вероятность наличия СОАС тяжелой степени около 60%.

У данного пациента в результате полисомнографического исследования диагностирован СОАС тяжелой степени.

Мотивировать пациента на длительную, дорогостоящую диагностику СОАС довольно сложно. Для этого необходимо продолжать информировать общественность о всех рисках данного заболевания, высокой смертности во сне. Пациенты не связывают свои жалобы в течение дня с нарушениями сна. Существующие опросники, к примеру STOP BANG, предполагают измерение АД, окружности живота и шеи, что довольно сложно выполнить в условиях приема в поликлинике, неудобно ни врачу, ни пациенту. Скрининговая диагностика пульсоксиметром также представляется нецелесообразной, так как чувствительность метода сопоставима с чувствительностью опроса и требует выполнения процедуры в течение сна.

В настоящем исследовании установлено, что риск СОАС и СОАС тяжелой степени выше у мужчин по сравнению с женщинами; при наличии избыточной массы тела, таких жалоб, как засыпание за рулем автомобиля, учащенное ночное мочеиспускание, высокая интенсивность храпа, а также при наличии гипертрофии носовых раковин, небных миндалин и неблагоприятного соотношения языка и мягкого неба по Маллампасти (3—4). Наличие риска СОАС также повышается с возрастом, а СОАС тяжелой степени — при регулярном приеме алкоголя на ночь и чрезмерной дневной сонливости.

Таким образом, разработанный на основе анализа данных обследования значительной когорты (923 человека) пациентов с жалобами на храп и предложенный нами метод экспресс-диагностики СОАС, включающий вышеперечисленные показатели, позволяет с высокой точностью выявить пациентов с высоким риском заболевания и обосновать целесообразность углубленной диагностики. Бутстрэп-скорректированная точность метода для выявления СОАС и СОАС тяжелой степени составляет 79,6% и 82,9% соответственно.

Его применение экономит время врача, поскольку используются данные анамнеза и стандартного оториноларингологического осмотра.

#### Контактная информация:

Колядич Жанна Викторовна — к. м. н., ученый секретарь. Республиканский научно-практический центр оториноларингологии. 220004, г. Минск, ул. Сухая, 8; сл. тел. +375 17 200-60-32.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ж. В. К.  
Сбор и обработка материала: Ж. В. К.  
Статистическая обработка данных: Л. В. М.  
Написание текста: Ж. В. К.  
Редактирование: Ж. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Kendzerska T., Mollayeva T., Gershon A. S., et al. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18(1): 49—59.
2. Kim B. The utility of three screening questionnaires for obstructive sleep apnea in a sleep clinic setting. *Yonsei Med. J.* 2015; 56(3): 684—90.
3. Lee W. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev. Respir. Med.* 2008; 2(3): 349—64.
4. Dixon S. E. A Quality Improvement Project: Using the STOP-BANG Tool in a Military Population to Improve Equity in Preoperative Screening. *J. Perianesth Nurs.* 2016; 31(5): 371—80.
5. Dimitrov L., Macavei V. Can Screening Tools for Obstructive Sleep Apnea Predict Postoperative Complications? A Systematic Review of the Literature. *J. Clin. Sleep. Med.* 2016; 12(9): 1293—1300.
6. Gokay P. Is there a difference between the STOP-BANG and the Berlin Obstructive Sleep Apnoea Syndrome questionnaires for determining respiratory complications during the perioperative period? *J. Clin. Nurs.* 2016; 25(9—10): 1238—52.
7. Nagappa M. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0143697.
8. Buzunov R. G. Advisability of monitoring computed pulseoximetry use for obstructive sleep apnea syndrome screening. *Cardiology.* 2011; 3: 81—5. (in Russian)
9. Ding X., Zhang J., Bian Q., et al. Value of pulse oximetry in evaluating the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua YiXueZaZhi.* 2014; 94(48): 3801—4.
10. Lang T. A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated guideline for doctors, editors and reviewers. *Practical medicine*; 2011.
11. Harrell F. E. Jr. Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York, Springer Verlag; 2001.
12. Bradley E., Tibshirani R.J. Monographs on statistics and applied probability: an introduction to the bootstrap. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 1993.
13. Kattan M.W. Nomograms. *Introduction Semin. Urol. Oncol.* 2002; 20: 79—81.

Поступила 31.10.16.



## ТРОМБОФИЛИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Среди причин материнской смертности тромбозы занимают лидирующие позиции. Доказана взаимосвязь между невынашиванием беременности и тромбофилией. На круглом столе, который прошел в редакции журнала «Здравоохранение», обсуждались вопросы диагностики, профилактики и лечения тромбофилии у беременных.

**В. А. Змачинский**, профессор кафедры клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО, доктор медицинских наук:

— После установления взаимосвязи между невынашиванием беременности и тромбофилией число пациентов на амбулаторном приеме у гематолога увеличилось до 30%. Материальная база в белорусских клиниках в области гемостазиологии практически сравнялась с развитыми странами, диагностика и лечение полностью соответствуют международным протоколам. В развитых странах принят такой стандарт обследования на тромбофилию: антифосфолипидный синдром (АФС), определение активности антитромбина III, протеина С, протеина S и мутации двух генов — фактора Лейдена и протромбина. Тем не менее в отечественной медицине в отношении генетического обследования женщин нет общей точки зрения. РНПЦ «Мать и дитя» делает, как и везде в мире, анализ на две мутации, коммерческие центры — от 5 до 16, а некоторые — более чем на 20 мутаций. И хотя взаимосвязь между невынашиванием беременности и тромбофилией доказана, к сожалению, четких клинических данных об эффективности антикоагулянтной терапии при вынашивании беременности, кроме АФС, нет. Юлия Владимировна, пожалуйста, приведите рекомендации по антикоагулянтной терапии, которые планируется включить в отечественный протокол.

**Ю. В. Савочкина**, главный акушер-гинеколог Минздрава Республики Беларусь, доцент, кандидат медицинских наук:

— Из-за отсутствия клинических протоколов нет четкого понимания проблем тромбофилии. Такой документ сейчас разрабатывается, он уже на завершающем этапе. Я думаю, в ближайшее время протокол будет утвержден. Когда акушер-гинеколог получает генетический паспорт из 12 пунктов, он не знает, что делать, и назначает всем гепарин. Это была стандартная практика до недавнего времени. Существует две группы проблемных пациенток. Первая — это женщины, которые забеременели без применения репродуктивных технологий и не выносили беременность. Вторая — женщины, которые сами забеременеть не могут. Они обращаются к помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Возникали разного рода разночтения с врачами-репродуктологами. В новом протоколе достаточно подробно будет прописано,

когда учитывать мутации, специфику гетерозиготных, гомозиготных мутаций. В отделениях РНПЦ «Мать и дитя» треть пациенток составляют женщины с тромбофилией на разных сроках беременности. В новых протоколах будет прописано, как назначать гепарин, кому он показан, в какой дозе, как контролировать назначение препаратов, когда нужна консультация гематолога, когда нет.

**В. А. Змачинский:**

— Доказано, что очень важным аспектом при тромбофилии во время беременности является выявление АФС. Насколько эффективно лечение этой патологии у беременных?

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

— В этом году исполнилось 30 лет с первого описания Хьюзом АФС. За эти годы знания врачей в мире значительно расширились. Еще 20 лет назад женщины с данным синдромом без лечения вынашивали беременность максимум в 10% случаев, 15 лет назад этот процент увеличился до 50, а в настоящее время при правильном ведении, наблюдении такие женщины рожают в 90% случаев. Срочное прерывание беременности при АФС — позавчерашний день. Сегодня проблема представляется в виде гипердиагностики АФС, при которой обнаруживаются антифосфолипидные антитела, что не всегда свидетельствует о наличии синдрома как заболевания. Во время физиологической беременности могут появляться антифосфолипидные антитела, которые исчезают после родов. АФС болезнью стоит считать только в тех случаях, когда есть клинические проявления и в крови выявляются антифосфолипидные антитела. Если у беременной во много раз повышен их уровень, но нет никаких клинических проявлений, это лишь вероятный АФС. Так в диагнозе должно и писаться. У беременных антифосфолипидные тела без клинических проявлений обнаруживаются примерно в 5% случаев. Сегодня стандарт лечения беременных с АФС, признанный во всем мире, — назначение двух лекарственных средств. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) в низкой дозе при антитромбоцитарном эффекте не оказывает обычно никакого негативного влияния ни на плод, ни на мать. И другое лекарственное средство — это низкомолекулярный гепарин. Благодаря такой терапии увеличилось количество выношенных беременностей. Чрезвычайно важен и третий компонент — наблюдение и ультразвуковой контроль за кровотоком в плаценте. Если выявляют какие-то нарушения кровотока в плаценте, то должна увеличиваться доза низкомолекулярного гепарина. Во время физиологической беременности у женщин увеличивается прокоагулянтная активность, повышается уровень D-димеров, VIII фактора свертывания крови, сни-

жается уровень протеинов С и S. Эти изменения могут быть очень значительными, что часто пугает акушера-гинеколога. При АФС возникновение тромбозов не связано с VIII фактором свертывания. Антифосфолипидные антитела активируют комплемент и именно по комплементзависимому механизму возникают тромбозы. Низкомолекулярный гепарин блокирует его. За счет этого при АФС значительно уменьшается риск тромбоза. Вводимый в общепринятой дозировке низкомолекулярный гепарин практически не изменяет уровень D-димеров и других перечисленных факторов свертывания крови.

Следующая проблема заключается в том, что акушеры-гинекологи часто назначают лечение, в том числе и гепарином, женщинам с бесплодием, надеясь таким образом увеличить способность забеременеть. Данных, подтверждающих это, в мире нет. Западные специалисты не видят связи между уровнем антифосфолипидных антител и бесплодием. Также ничуть не увеличивается возможность забеременеть, если параллельно с процедурой экстракорпорального оплодотворения женщина будет получать низкомолекулярные гепарины, поскольку при АФС все проблемы начинаются тогда, когда появляется плацента и кровотоки в ней. Тромбоз возникает именно в плаценте.

Для лечения первичного АФС (речь не идет о синдроме, который возникает на фоне системных заболеваний соединительной ткани) глюкокортикостероидные гормоны не должны применяться. Они не способны уменьшить образование антифосфолипидных антител, а только увеличивают склонность к тромбозам. Но в целом уровень знаний врачей, акушеров-гинекологов, ревматологов об АФС значительно вырос, даже появилась тенденция к гипердиагностике данной сложной патологии.

**В. А. Змачинский:**

— Ирина Всеволодовна, достаточно ли отражение двух мутаций в новом протоколе или нужно взять более широкий спектр?

**И. В. Наумчик**, главный внештатный специалист по медицинской генетике, зам. директора по медицинской генетике РНПЦ «Мать и дитя», кандидат медицинских наук:

— Я не думаю, что нам нужен более широкий спектр определения мутаций. Важно понимать, насколько мутации действительно влияют на процесс вынашивания беременности, насколько они могут являться причиной различных тромботических осложнений. Это достаточно широко обсуждается, и мнения самые разные. Даже исследования разных авторов (с большим количеством пациентов) по изучению Лейденской мутации и мутаций в гене протромбина дают разные результаты. В основном исследователи указывают на связь между повышенным риском развития тромботических осложнений и невынашиванием беременности. Но есть работы, которые не подтверждают повышенный риск тромбоза как причины невынашивания, даже при наличии мутаций. Поэтому анализ более чем двух мутаций нет необходимос-

ти делать. Тем более что в наш спектр обследования входят еще протеины С и S, мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы и уровень гомоцистеина при гомозиготном носительстве мутации. Женщины сегодня достаточно активно проводят витаминотерапию при подготовке к беременности и во время нее, поэтому нарушений фолатного цикла (даже у гомозиготных носительниц) мы не наблюдаем.

**В. А. Змачинский:**

— Элеонора Владимировна, расскажите о лекарственных средствах, которые производятся в Беларуси для лечения гиперкоагулянтного синдрома?

**Э. В. Дашкевич**, главный специалист по гемостазиологии Минздрава Республики Беларусь, зав. лабораторией РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, кандидат медицинских наук:

— В последней статье академика А. И. Воробьева, опубликованной в журнале «Гематология и трансфузиология», как раз разбираются вопросы гиперкоагуляционного синдрома, те проблемы, которые приходится решать гемостазиологам. Это определяется как очерченная коагулопатия, которая характеризуется повышенной готовностью к тромбозу с клинико-амбулаторными признаками гиперкоагуляции, активации факторов свертывания, но без наличия острого тромбоза. Далее указывается на то, что причинами гиперкоагулянтного синдрома могут быть опухоли, наследственность и приобретенные патологии. При диагностике необходимо учитывать всю совокупность факторов: наследственного, соматического или динамического характера и решать вопросы терапии. Поскольку лабораторные тесты включают диагностику по АЧТВ, протромбиновому индексу, фибриногену, РКМФ тромбоцитов, то по степени выраженности гиперкоагуляционных изменений и по совокупности факторов, которые присутствуют у женщины (беременность А. И. Воробьев рассматривает как фактор, предрасполагающий к гиперкоагуляции), решается вопрос о назначении антикоагулянтной терапии. Если у пациентки отмечается сильная гиперкоагуляция, то при поступлении в стационар все равно комплексную терапию начинают с антикоагулянтной. Завод «Белмедпрепараты», который имеет большой опыт производства нефракционированного гепарина, в настоящее время приступил к клиническим испытаниям эквивалентного препарата «Эноксапарин», аналога французского кликсана. Все низкомолекулярные гепарины можно принимать во время беременности. На мой взгляд, при антикоагулянтном синдроме участие гемостазолога полезно при анализе и определении мутации (то есть, наследственный фактор плюс беременность), соматических проблем либо приобретенных проблем другого плана, наличии совокупного риска и жесткости гиперкоагуляционного синдрома.

**В. А. Змачинский:**

— Гормональная контрацепция может способствовать появлению тромбоза. Людмила Алексеевна, как практическому врачу обследовать женщину при назначении гормональной контрацепции.



**Л. А. Смирнова**, зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Женщинам, которым предполагается назначать препараты гормональной контрацепции, необходимо предварительно провести анализ на мутацию Лейдена, гена протромбина и С 677 Т (метилентетрагидрофолатредуктаза), антитромбина III и протеина С и S. Перед началом гормонозаместительной терапии также нужно будет провести такое же исследование. Сегодня особенно важно учитывать возраст наступления беременности, как естественной, так и с применением репродуктивных технологий. Женщины после 38, 40 и более лет подвержены тромбогенному риску. Поэтому учитывается не только мутационный статус, дефекты антикоагулянтной системы, но и общий соматический статус: вес, возраст, наличие сахарного диабета.

**С. И. Михалевич**, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор.

— При назначении оральных контрацептивов в лечебных целях необходимо четко знать генетическое состояние женщины. Тенденция такова, что количество таких препаратов и болезней, которые будут ими корректироваться, стремительно увеличивается. Моя трудовая деятельность начиналась, когда не было диагноза ДВС. Тромбозы сопровождают нас практически всю жизнь: воспалительные процессы во всех органах и системах, онкологические заболевания, сахарный диабет, АГ, многие аутоиммунные процессы. И в случаях осознания врачами этих ситуаций выигрывает в первую очередь пациент. Конечно, низкомолекулярные гепарины имеют, как и все препараты, противопоказания и побочные эффекты, и это следует учитывать при назначении. Однако в акушерской практике мы чаще всего имеем дело не с побочными эффектами от применения препарата, а с печальными последствиями от неназначения или несвоевременной отмены. Можно обоснованно предлагать обследование на наследственные тромбофилии перед вступлением в брак, а можно и вообще всем в юности, так как необходимо в дальнейшей жизни знать, угрожает ли тромбоз, и правильно проводить при этом профилактические мероприятия.

**В. А. Замачинский:**

— Важное значение имеет и белорусская наука. Какие исследования наследственной тромбофилии ведутся в настоящее время в республике и чем их результаты помогут практическому здравоохранению?

**И. В. Курлович**, зам. директора по научной работе РНПЦ «Мать и дитя», кандидат медицинских наук:

— В РНПЦ «Мать и дитя» с 2016 г. ведутся исследовательские работы по разработке клинического протокола диагностики и лечения беременных с наследственными тромбофилиями. Через 3 года планируется разработать и утвердить в Министерстве здравоохранения клинический протокол, который будет содержать более подробную информацию об оп-

ределении показаний к обследованию женщин, вопросы диагностики, контроль антикоагулянтной терапии. В РНЦП «Мать и дитя» около 1/3 пациенток находятся на стационарном лечении с диагнозом «наследственная тромбофилия». При более углубленном анализе этого диагноза мы обнаружили, что примерно у 40% пациенток в анамнезе не зарегистрированы какие-либо сосудистые патологии, тромбозы, два и более выкидышей, тяжелые гестозы. Врач женской консультации в случаях самопроизвольного выкидыша на ранних сроках в первую очередь назначает обследование для того, чтобы сделать генетический паспорт, забывая обследовать женщину на инфекции, передаваемые половым путем. После получения генетического паспорта у нее обнаруживаются мутации, и пациентка с громким и страшным диагнозом «наследственная тромбофилия» оказывается на 4-м перинатальном уровне оказания медицинской помощи в РНПЦ «Мать и дитя». Приходится решать вопрос о назначении низкомолекулярных гепаринов. В российских публикациях последних лет есть предложение: пациенткам с выявленными мутациями, которые не имеют реализации, не выносить диагноз «наследственная тромбофилия». Этот диагноз можно обозначить в истории родов как носительство протромбогенных мутаций высокого, среднего либо низкого риска. И лишь при наличии реализации процесса тромбоза или тромбоземболии в анамнезе, невынашивании или других серьезных осложнениях при беременности, можно выносить диагноз наследственной тромбофилии при носительстве протромбогенных мутаций. Тогда необходимо решать вопрос о назначении антикоагулянтной терапии, которая заключается в определении состояния тромбоцитической готовности. Всех пациенток в соответствии с новым разработанным протоколом с высоким риском носительства тромбогенных мутаций мы предлагаем направлять для родоразрешения на 4-й перинатальный уровень в РНПЦ «Мать и дитя». По результатам ретроспективного анализа, среди беременных с тромбозом глубоких вен или тромбоземболией легочной артерии, которые родоразрешались в РНПЦ «Мать и дитя», у 67% выявлена мутация высокого риска, к которой мы относим мутацию гена протромбина, Лейдена, гипергомоцистеинемия, дефицит естественных антикоагулянтов фактора III и протеинов С и S, гомозиготное носительство, метилентетрагидрофолатредуктазы. Наверное, поэтому мы тоже включили в протокол эту позицию как гомозиготную мутацию.

**В. А. Замачинский:**

— Какие средства используются для профилактики тромбоземблических нарушений? Какие группы риска в настоящее время с учетом выявленных лабораторных показателей выделяют?

**В. В. Дмитриев**, зав. лабораторией гемостаза РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, доктор медицинских наук:

— В 2003 г. РНПЦ «Мать и дитя» совместно РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии изучали свертывание крови как причину невынашивания

беременности. Обследованы более 200 женщин, и только у 30—35% из них свертывание стало причиной невынашивания. В исследование включали женщин, у которых были 2 и более потерянные беременности. Врач должен решить, после какой потерянной беременности нужно принимать решение о назначении антикоагулянтной терапии, предварительно проверив другие причины ее невынашивания. Свертывание крови среди различных причин невынашивания занимает одно из последних мест. И только в том случае, когда все остальные варианты исключены, можно заниматься профилактикой невынашивания беременности, используя антикоагулянтную терапию. Далее необходимо уяснить некоторые моменты. Есть понятие полиморфизма генов, когда пациент является носителем той или иной генетической мутации, но при этом тромбоза у него нет. Международное сообщество определило две генетических мутации, напрямую связанных с очень высоким риском развития тромбозов. Это мутация гена, ответственного за синтез фактора V, и мутация гена, ответственного за синтез фактора II. К таким же высоким факторам риска отнесена мутация гена, который отвечает за синтез антитромбина III, когда активность антитромбина III, протеина C и S низкая. Полиморфизм других генов, с которыми может быть связана работа тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена, чаще встречается при тромбозах, но не доказаны причины его развития. D-димеры могут быть в норме, фибринолизин ингибирован. Традиционный подход, при котором принято считать, что если D-димеры в норме, то тромбоза нет, а если повышены — то есть тромбоз, не работает. Генетическая расшифровка помогает дать ответ, почему при низких D-димерах наблюдается тромбоз. Далее необходимо выделить группы риска. К очень высокому риску относятся гомозиготная мутация протромбина, гомозиготная мутация гена, ответственного за синтез фактора V, дефицит антитромбина III, протеинов C и S. В группу высокого риска входят пациентки с гетерозиготной мутацией одного или другого гена и с двумя гетерозиготными мутациями. Такая стратификация необходима для того, чтобы решить, нужна ли профилактика тромбоза при беременности. Например, такая ситуация. Женщина перед тем, как забеременеть, сделала генетический паспорт. Нашли мутацию, риск высокий, но тромбоза нет. Необходимо принять выжидательную тактику, наблюдать за этой пациенткой и в случае, если у нее тромбоз семейный, если у женщины был тромбоз в анамнезе, 3 года назад, условно, после перелома, то причина, вероятней всего, в генетической предрасположенности. В данном случае при отсутствии тромбоза необходимо начать его профилактику. Пациентки, которые относятся к очень высокой группе риска и имеют генетическую предрасположенность к тромбозу, нуждаются в лечебных дозах антикоагулянта. В случае, когда пациентку относят к группе очень высокого риска, но тромбоза нет, необходима обязательная профилактика тромбоэмболических осложнений. Этот подход применим не толь-

ко к беременным женщинам, а ко всем пациентам, в том числе и к детям. Я бы хотел рассмотреть еще некоторые возможные ситуации. Например, у женщины развился тромбоз, 3 мес нужно назначать антикоагулянты. У женщины уже 4-й или 5-й месяц развивается тромбоз. Пациентки, имеющие очень высокий риск развития тромбоза, будут продолжать антикоагулянтную терапию. И даже после того, как произойдет реканализация, будет благополучно завершена беременность, и женщина выпишется из стационара, она будет вынуждена пожизненно принимать антикоагулянты. Пациентка, у которой был просто высокий риск тромбоза, может получать в соответствии с рекомендациями антикоагулянтную терапию до 1 года. Но через 1 год придется решать вопрос, продолжать ли прием? Врач в глубине души всегда будет бояться появления тромбоза. Наверное, в этой ситуации нужно объяснить, что нет объективных данных, которые позволили бы рекомендовать продолжать терапию. Произошла реканализация, кровоток восстановился, отложения фибрина покрыты эндотелием, угрозы не существует. В качестве одного из вариантов можно оформлять информированное согласие, что женщина извещена, она может отменить антикоагулянты, но в случае рецидива антикоагулянты будут назначаться уже пожизненно. Это юридический и практический вопрос. Во всех инструкциях к зарегистрированным в Беларуси низкомолекулярным гепаринам прописана стандартная фраза: нет достаточного опыта по применению лекарственного средства во время беременности. Далее идет оговорка, что назначение возможно в случае, если польза для женщины превышает риск для плода. Но невозможно точно оценить такой риск. Я думаю, что для врача этот вопрос должен быть однозначно освещен и иметь юридическую основу. Разработанные в протоколе рекомендации станут основанием для того, чтобы врач имел право назначить это лекарственное средство. Точно такая же ситуация с детьми. Ни один из зарегистрированных в Беларуси низкомолекулярных гепаринов не рекомендовано принимать детям до 18 лет. Также необходимо знать, что у каждого низкомолекулярного гепарина есть свои фармакокинетические свойства, определенная терапевтическая ниша. Альтернативы низкомолекулярным гепаринам для профилактики тромбоэмболических осложнений сегодня не существует. Если развился тромбоз, начинать лечение нужно с нефракционированного гепарина. Это единственный антикоагулянт, который не связывается с тромбином, фиксированным на фибриновом сгустке и сразу приостанавливает рост тромба. Его ни в коем случае нельзя исключать из перечня лекарственных средств, рекомендованных для лечения.

Следует обратить внимание на то, что генетически детерминированный дефицит антитромбина III, при котором его активность в крови пациента снижается до 45—65%, встречается с частотой 1 случай на 2—3 тыс. человек в общей популяции. Для этих пациентов характерно резкое повышение вероятности тромбообразования на фоне существующих стандартных факто-

ров риска, включая беременность и, в первую очередь, осложненную токсемией, а также в послеродовом периоде. Необходимо помнить и о ситуациях, в которых возникает приобретенный дефицит антитромбина III: на фоне заболеваний печени, сепсиса, травм, шока, операций, гестозов, HELLP-синдрома, веноокклюзионной болезни печени, нефротического синдрома, воспалительных процессов толстой кишки, энтеропатии, диабета, гемодилюционной коагулопатии, гепаринотерапии, приема пероральных контрацептивов, L-аспарагиназы, плазмафереза, гемодиализа, экстракорпорального кровообращения. Во всех перечисленных ситуациях профилактика и лечение тромбозов требует обязательной коррекции дефицита концентрированным препаратом антитромбина III. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрирован препарат Атенатив.

**В. А. Змачинский:**

— Вячеслав Васильевич, почему, на ваш взгляд, в тех исследованиях, которые вы проводили в 2003 г. у беременных женщин выявлен такой высокой процент (35%) наследственных тромбофилий, хотя по статистике при невынашивании беременности только 5% связано с наследственными тромбофилиями.

**В. В. Дмитриев:**

— В эти 35% вошли дефицит фактора С, тромбоцитопения Гланцмана и тромбоцитопатия. Мы взяли более широкий перечень исследований, чем только одна гиперкоагуляция. И тромбоз развивается не только при гиперкоагуляции, но и при нормальном свертывании и при гипокоагуляционном состоянии. Барнаульские исследователи в 2013 г. обследовали более 2 тыс. семей, имеющих тромбофилический анамнез. Они обследовали дедушку, папу и внука на мутацию фактора V, генов Лейдена и протромбина. У дедушки ее обнаружено не было, у отца вероятность составляла 15—20%, у внука — 25—30%. Таким образом, был сделан вывод, что количество людей, имеющих полиморфизм генов, увеличилось. И среди них определенная доля пациентов с генетическими мутациями напрямую связана с развитием тромбоза.

**О. В. Прибушеня, зав. лабораторией медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития РНПЦ «Мать и дитя», кандидат медицинских наук:**

— Барнаульское исследование вызывает много вопросов. В каждом поколении, по данным ВОЗ, 10% юридических отцов не являются биологическими. Возможно этим объясняется разница в 15—20% в частоте мутаций в разных поколениях.

**С. И. Михалевич:**

— Вполне вероятно, что среди представителей этих 3 поколений те, у кого мутации возникли и могли бы привести к летальному исходу, были вылечены, следовательно, переданы дальше. А дедушки могли погибнуть.

**В. А. Змачинский:**

— Ошибочная постановка диагноза тромбофилии предполагает необоснованное назначение антикоагулянтов, что становится причиной осложнений, среди которых и такие тяжелые, как кровотечения, тромбоцитопения.

**О. В. Козлякова, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, кандидат медицинских наук:**

— Являясь консультантом одного из отделений патологии беременности РНПЦ «Мать и дитя», хочу отметить, что в последнее время мы все чаще сталкиваемся с последствиями необоснованного назначения низкомолекулярных гепаринов. Одно из таких осложнений — гепарининдуцированная тромбоцитопения. Необходимо отметить, что подобные побочные эффекты указаны даже в инструкции по применению низкомолекулярных гепаринов (например, фрагмина). Назначая эти препараты, необходимо контролировать уровень тромбоцитов в динамике, что часто игнорируется акушерами-гинекологами по причине отсутствия знаний о возможных побочных эффектах. Использование низкомолекулярных гепаринов без своевременного контроля за уровнем тромбоцитов в крови не только может явиться причиной развития иммунной тромбоцитопении у беременных, но и создает в дальнейшем риск для серьезных акушерских осложнений, таких как развитие кровотечений, которые представляют угрозу для жизни женщины и ее ребенка. Поэтому сегодня мы говорим не только о критериях подхода к назначению низкомолекулярных гепаринов при наследственной тромбофилии, но и своевременном контроле гемостазиологических показателей, уровня тромбоцитов при назначении беременным этой категории препаратов.

**О. В. Прибушеня:**

— Доктор, который отправляет пациентку сдать анализ на мутации, должен четко понимать, объяснить ли ему результат анализа причину невынашивания беременности. Для меня как для генетического консультанта любая найденная мутация вряд ли будет однозначным объяснением причины выкидыша. Есть масса других причин, кроме тромбофилии, например, иммунологические или инфекционные. Еще один пример, женщине 42 года, у нее случилось 2 выкидыша, после чего была найдена мутация. Но причина невынашивания не в этом, у нее уже в силу возраста возникает высокий риск выкидыша в связи с хромосомными аномалиями у плода. Если мы всем поголовно девочкам в 18 лет будем делать генетический паспорт, мы можем не увидеть другие патологические процессы, которые могут стать причиной невынашивания беременности.

**В. А. Змачинский:**

— Таким образом, с учетом отсутствия в нашей республике в настоящее время протокола по тромбофилии, необходимо сделать рекомендации для практических врачей как итог нашей беседы. В настоящее время с учетом принципов доказательной медицины существует следующий алгоритм обследования на тромбофилию: 1) АФС; 2) уровень активности антитромбина III; 3) уровень активности PC; 4) уровень активности PS; 5) мутация гена *FVG1691A* (Лейден); 6) мутация гена *FIIIG20210A*.

**Подготовила М. Елистратова.  
Фото автора.**



М. А. ГЕРАСИМЕНКО, Т. В. КАЛИНИНА, А. Н. ЧУКАНОВ, О. А. КУЛЬПАНОВИЧ

## К 85-ЛЕТИЮ БЕЛОРУССКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Приведены многочисленные факты, свидетельствующие о том, что Белорусская медицинская академия последипломного образования является уникальным учебно-педагогическим и научным центром, реализующим систему непрерывного повышения квалификации и переподготовки врачей, преподавателей медицинских вузов и ученых Республики Беларусь.*

*Описана история становления и развития Белорусской медицинской академии последипломного образования.*

**Ключевые слова:** *усовершенствование, врачи, Беларусь, медицина, повышение квалификации, академия.*

### TO THE 85TH ANNIVERSARY OF THE BELARUSIAN MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION

*Numerous facts showing that the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education is a unique training, educational and scientific center implementing the system of continuous professional development and retraining of doctors, lecturers of medical universities and scientists of the Republic of Belarus are presented. The history of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education establishment and development is characterized.*

**Key words:** *professional development, doctors, Belarus, medicine, raising of qualification, academy.*

HEALTHCARE. 2016; 12: 69—75.

### TO THE 85TH ANNIVERSARY OF THE BELARUSIAN MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION

M. A. Gerasimenko, T. V. Kalinina, A. N. Chukanov, O. A. Kulpanovich

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО) в 2016 г. отмечает 85-летний юбилей. Академия является уникальным учебно-педагогическим и научным центром, реализующим систему непрерывного повышения квалификации и переподготовки врачей, преподавателей медицинских вузов и ученых Республики Беларусь. БелМАПО обладает значительным научно-педагогическим потенциалом. В академии работают два академика НАН Беларуси; два члена-корреспондента НАН Беларуси; три заслуженных деятеля науки; три заслуженных врача; 30 членов других академий (иностраных, общественных); 59 профессоров, 170 доцентов. На 51 кафедре на высоком уровне выполняется учебно-методическая работа в тесном взаимодействии с лечебно-профилактической и научной деятельностью.

Основные направления деятельности БелМАПО: повышение квалификации и переподготовка специалистов с высшим медицинским образованием; подготовка научно-педагогических кадров высшей научной квалификации в аспирантуре и докторантуре; подготовка высоко-

квалифицированных медицинских кадров для практического здравоохранения в клинической ординатуре; оказание высококвалифицированной лечебно-консультативной медицинской помощи населению; расширение и углубление тематики научных исследований и эффективное внедрение их в практику отечественного здравоохранения; развитие международного сотрудничества в области последипломного медицинского образования и медицинской науки.

БелМАПО является преемником Института усовершенствования медицинских кадров, основанного в 1931 г. в Минске. Именно под таким названием он функционировал по 1941 г. С 1945 г. он возобновил свою деятельность как Белорусский государственный институт усовершенствования врачей Наркомздрава БССР.

Пройдя сложные периоды поисков форм и методов обучения, многолетнего становления всех необходимых функциональных подразделений и развития как самостоятельной структуры последипломного образования, Белорусский государственный институт усовершенствования врачей (с 2000 г. Белорусская медицинская академия последипломного образования)

стал неотъемлемой частью здравоохранения Республики Беларусь.

Первым директором института (1931—1934) был профессор М. А. Хазанов, работавший до назначения доцентом кафедры нервных болезней и заместителем директора по учебной работе Белорусского медицинского института. Кафедры Института усовершенствования возглавляли по совместительству руководители кафедр Белорусского медицинского института и работали на тех же клинических базах (терапия, хирургия, акушерство и гинекология и др.). До войны директорами института были доцент В. А. Добрускин (1934—1938) и И. М. Нисенбаум (1938—1941).

В довоенный период деятельность института определялась задачами, решаемыми здравоохранением республики, развитием медицинской науки и потребностями медицинских служб. В 1941 г. уже функционировали самостоятельные кафедры хирургии, терапии, военно-полевой хирургии, детских болезней на собственных клинических базах. Обучение проводилось в основном по курсовой системе общей продолжительностью 3—5 мес.

Клинические кафедры возглавляли виднейшие ученые — профессора А. Е. Мангейм, Е. В. Корчиц, В. А. Леонов, Ю. М. Иргер, С. М. Фрид, И. Т. Титов, М. А. Дворжец, М. Л. Выдрин, Е. Л. Маршак. Большую помощь оказывали московские ученые.

В 1939 г. открыт филиал института усовершенствования врачей на базе кафедр терапии, хирургии и оториноларингологии Витебского медицинского института, где с 1939 г. В. О. Морзон возглавлял кафедру факультетской хирургии. Это были рациональные меры по повышению мощности системы последипломного образования в республике.

Всего с 1931 г. по 1941 г. в Институте усовершенствования медицинских кадров прошло подготовку сравнительно небольшое количество врачей, однако наборы слушателей из года в год увеличивались. В 1940 г. количество подготовленных за год специалистов достигло 322. В 1941 г. планировалось обучить 500 и в 1942 г. — 800 врачей. Главным же итогом этого периода было становление института, поиск и выработка приемлемых и наиболее эффективных для того времени форм и методов работы.

В годы Великой Отечественной войны институт не функционировал, его имущество и докумен-

тация были уничтожены и разграблены немецко-фашистскими оккупантами. В соответствии с Постановлением Правительства БССР от 19.02.1945 институт возрожден с 1 апреля 1945 г. как Белорусский государственный институт усовершенствования врачей (далее — БелГИУВ).

В послевоенный период директорами института работали Ф. Я. Шульц (1945—1946), профессор В. В. Бабук (1946—1949), профессор В. О. Морзон (1949—1953), профессор М. Н. Жукова (1953—1958), доцент Н. Ф. Павлов (1958—1960), профессор Н. Е. Савченко (1960—1966), профессор А. В. Руцкий (1966—1998), профессор А. Г. Мрочек (1998—2004), профессор Г. Я. Хулуп (2004—2009), профессор Ю. Е. Демидчик (2009—2014). С октября 2014 г. академию возглавляет профессор М. А. Герасименко.

После войны на базе клиник и кафедр Минского мединститута было создано 7 кафедр (внутренних болезней, хирургии, акушерства и гинекологии, инфекционных болезней и эпидемиологии, детских, кожных и венерологических болезней) и 6 курсов. Первый послевоенный план обучения врачей на 1946 г. составлял 274 человека. Фактически обучено 216 человек. Это было значительно ниже довоенного периода.

Существенно возросли возможности последипломной подготовки врачей в БелГИУВе после строительства Минской областной клинической больницы (1954), ставшей с 1957 г. основной клинической базой кафедр института, и строительства общежития на 400 мест (1959), в здании которого разместились кафедра гигиены, производственно-экспериментальная лаборатория, курс организации здравоохранения. В 1960 г. в институте было 20 кафедр и 2 курса. Кроме циклов специализации и общего усовершенствования продолжительностью 4—5 месяцев, начали проводиться курсы тематического усовершенствования. На базе областной больницы функционировали 9 кафедр (хирургии, терапии, педиатрии, невропатологии, ортопедии, офтальмологии, оториноларингологии, урологии и рентгенологии), остальные кафедры размещались на базе других лечебных учреждений города (туберкулеза, инфекционных болезней, стоматологии, дерматовенерологии, микробиологии, акушерства и гинекологии) и на собственных площадях. В 1963 г. в связи с увеличением мощности в институте организованы 2 факультета — терапевтический и хирургический.

Если за первые 15 послевоенных лет число кафедр почти утроилось, то в следующем 10-летию прирост составил только 6 кафедр. Периодом наиболее интенсивного роста стали 70—80-е годы (26 кафедр), что совпало с ускорением темпов развития специализации медицинской помощи в здравоохранении республики и всего СССР, многие регионы которого были прикреплены или тяготели к БелГИУВу благодаря высокому уровню обучения и более эффективному, по сравнению с другими регионами, здравоохранению в республике.

С 1950 г. институт начал готовить аспирантов и клинических ординаторов. В 1972 г. организована центральная научно-исследовательская лаборатория института, что облегчило подготовку кадров высшей квалификации в докторантуре, аспирантуре и клинической ординатуре.

Ускорению развития БелГИУВ в решающей степени способствовало изменение его ведомственной подчиненности. С 1966 г. он был передан в подчинение Минздрава СССР, что предопределило профилизацию учебной работы в рамках общесоюзной системы последипломного образования, унификацию планов и программ, более четкую регламентацию учебно-педагогических процессов и значительное улучшение финансирования. Последнее обстоятельство содействовало строительству девятиэтажного учебно-лабораторного корпуса с актовым залом на 530 мест, библиотекой и читальным залом, введенного в эксплуатацию в 1972 г., где разместились теоретические и фармацевтические кафедры и центральная научно-исследовательская лаборатория, а также подразделения управления и хозяйственно-технические службы института. Значительно расширился территориальный масштаб деятельности института, на его кафедрах стали проходить подготовку врачи прибалтийских республик, западных и других областей Российской Федерации, республик Кавказа и Средней Азии.

Во второй половине 60-х и в 70-х годах прошлого столетия были открыты кафедры детской хирургии, социальной гигиены и организации здравоохранения, анестезиологии и реаниматологии, клинической лабораторной диагностики, 4 кафедры фармацевтического профиля, топографической анатомии и оперативной хирургии, аллергологии и профессиональной патологии, врачебно-трудовой экспертизы, психиатрии, физиотерапии. В 1976 г. кафедра сто-

матологии реорганизована в три самостоятельные: хирургической, терапевтической и ортопедической стоматологии на отдельных клинических базах. В конце 70-х годов организованы курсы детской анестезиологии и реаниматологии при кафедре детской хирургии, кафедра гематологии и трансфузиологии, кафедра терапии-1 реорганизована в кафедру кардиологии.

В этот период кафедры института возглавляли широко известные ученые-медики республики: академик АН БССР Д. А. Марков, заслуженные деятели науки, профессора А. А. Аденский, В. О. Маркс, А. И. Михельсон, Е. Б. Меве, И. Б. Олешкевич, В. А. Мохорт, В. Т. Колб; профессора К. Н. Бердыган, М. М. Золоторева, С. С. Несвижская, Ф. Э. Мазо и многие другие.

Признанием заслуг БелГИУВа стало проведение на его базе Всесоюзного совещания по вопросам специализации и повышения квалификации врачей и провизоров 12—14 июня 1973 г. Целью форума было изучение передового опыта БелГИУВа в области последипломной подготовки медицинских кадров и распространения его по всей стране (СССР). В это время в СССР действовало 13 институтов усовершенствования врачей и 26 факультетов при медицинских и фармацевтических институтах.

В 1980—1981 гг. в БелГИУВе организованы кафедры: неотложной терапии, хирургии, функциональной диагностики, детской невропатологии, детской рентгенологии, гастроэнтерологии и диетологии, неонатологии, вторая кафедра акушерства и гинекологии.

За заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки, подготовке высококвалифицированных врачебных и научных кадров и в связи с 50-летием плодотворной деятельности БелГИУВ в январе 1982 г. награжден орденом Трудового Красного Знамени.

К 1990 г. институт достиг пика в своем развитии: функционировали 52 кафедры и 2 курса, на которых работали 287 профессоров, доцентов и других преподавателей. В институте трудились 41 доктор наук, 208 кандидатов медицинских наук, 38 профессоров, 60 доцентов. В период с 1986 г. по 1990 г. последипломную подготовку в БелГИУВе прошли около 33 000 врачей.

Обретение независимости Республикой Беларусь поставило перед коллективом БелГИУВа задачу последипломной подготовки врачей всех специальностей внутри республики, обходясь собственными силами и возможностями.

В 1994 г. в связи с переводом последипломной подготовки провизоров и фармацевтов в Витебский мединститут были реорганизованы санитарно-гигиенический и фармацевтический факультеты.

На основании Постановления Совета Министров Республики Беларусь № 824 от 07.12.1993 и в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 150 от 20.06.2000 изменен статус Белорусского государственного института усовершенствования врачей на статус Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО).

Начиная с 2000 г. расширилось хозрасчетное направление деятельности БелМАПО. Кроме подготовки в клинической ординатуре иностранных слушателей, организовываются на платной основе курсы по информатике, рефлексотерапии, гомеопатии, мануальной терапии, а после 2004 г. — по косметологии, лазерным технологиям в медицине, пластической хирургии и др., что позволило несколько улучшить финансовое положение института.

В период с 2001 г. по 2004 г. значительно увеличилось количество врачей, ежегодно повышающих квалификацию в БелМАПО. Особенно интенсивным был прирост численности слушателей в 2002 г. и 2003 г. (33,2% и 23,1% соответственно). Это связано с приказом Министерства образования Республики Беларусь от 29.03.2002, в соответствии с которым с 1 апреля 2002 г. установлена продолжительность курсов повышения квалификации не более 2 нед.

В результате реорганизации в 2005 г. в структуру БелМАПО включен Центр переподготовки и повышения квалификации специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием, который возглавил проф. И. И. Бураков. В 2007 г. Центр передан Республиканскому медицинскому колледжу.

В 2005 г. в БелМАПО организованы два новых факультета: стоматологический и педиатрический. В 2007 г. стоматологический факультет упразднен. Кафедры стоматологического профиля включены в структуру хирургического факультета, а кафедра детской стоматологии — в структуру педиатрического факультета.

С 2002 г. по 2008 г. число кафедр БелМАПО увеличилось до 54. В этот период были открыты кафедры геронтологии и гериатрии, ультразвуковой диагностики, детской онкологии и гематоло-

гии, патологической анатомии, общей стоматологии, детской стоматологии, кафедры поликлинической педиатрии, экономики и бухгалтерского учета в здравоохранении. Воссозданы кафедры детской неврологии и детской хирургии.

В 2007 г. на кафедре скорой медицинской помощи и медицины катастроф создан на функциональной основе учебно-тренировочный центр обучения навыкам оказания первой помощи, оснащенный уникальным оборудованием (производство Норвегии): манекены-тренажеры, учебные дефибрилляторы.

Развитие в республике высокотехнологичных видов медицинской помощи диктовало необходимость подготовки специалистов по кардиохирургии и трансплантологии. В 2008 г. в БелМАПО была открыта кафедра кардиохирургии, которую возглавил проф. О. П. Островский. С 2009 г. по 2012 г. при кафедре кардиохирургии функционировал курс трансплантологии.

В настоящее время БелМАПО руководит профессор М. А. Герасименко. Он является действительным членом Всемирной организации ортопедов-травматологов (SICOT) с 2008 г., действительным членом EFORT (Европейская Федерация Национальных Ассоциаций травматологов и ортопедов) с 2014 г., членом Правления Белорусского научного общества травматологов-ортопедов, заместителем председателя Правления Белорусской ассоциации хирургии колена, артроскопии и спортивной травматологии (BAKAST). Прошел стажировки в ведущих ортопедических клиниках и обучающих центрах Германии, Нидерландов, Франции, Польши, Австрии, Российской Федерации. Является официальным рецензентом Всемирной организации травматологов-ортопедов (SICOT), неоднократно приглашался в качестве докладчика и председателя на заседания конгрессов, конференций, секций, посвященных актуальным проблемам травматологии и ортопедии (Российская Федерация, Германия, Австралия, США, Франция, Нидерланды, Аргентина, ОАЭ, Швеция, Чехия, Бразилия, Таиланд и т. д.).

БелМАПО располагает современной материально-технической базой, профессорско-преподавательским составом, информационно-справочными и нормативно-методическими материалами, что позволяет обеспечить высокий уровень последипломной подготовки специалистов медицинского профиля практически по всем разделам современного здравоохранения.

Для качественного и своевременного обеспечения потребностей практического здравоохранения в повышении квалификации и переподготовке специалистов с медицинским и фармацевтическим образованием в БелМАПО действует 4 факультета: терапевтический, хирургический, педиатрический и общественного здоровья и здравоохранения. Факультеты обеспечивают организационное руководство учебной и воспитательной работой, контроль за выполнением учебно-методической, научно-исследовательской и лечебно-профилактической работы кафедр.

Сегодня БелМАПО является крупнейшим в республике многопрофильным научно-педагогическим центром. Академия гордится научно-педагогической школой хирургов — профессорами А. В. Воробьем, Н. В. Завадой, Ю. М. Гаиным, В. Н. Подгайским. В академии преподают нейрохирург профессор Ю. Г. Шанько, оториноларингологи профессора Л. Г. Петрова, И. М. Король и Е. П. Меркулова, офтальмологи профессора Т. А. Имшенецкая, Г. Ф. Малиновский и В. Л. Красильникова, уролог профессор А. А. Гресь. Кафедра травматологии и ортопедии, осуществляющая на самом высоком профессиональном и техническом уровне подготовку врачей, представлена профессорами М. А. Герасименко и О. П. Кезлей. Научно-педагогическая школа анестезиологов-реаниматологов представлена профессорами В. Г. Илюкевичем, И. И. Канусом. В академии работают две кафедры акушерства и гинекологии, на которых подготовку осуществляют 4 профессора: С. Л. Воскресенский, С. И. Михалевич, О. А. Пересада и П. С. Русакевич. Педиатрическая школа представлена профессорами Л. М. Беляевой и В. Ф. Жерносеком, Г. А. Шишко (неонатология) и А. А. Ключаревой (детские инфекционные болезни).

Подготовку врачей по клинической гематологии осуществляют видные ученые профессора Л. А. Смирнова, В. А. Змачинский, Т. И. Козарева.

Старейшие терапевтические школы представляют в БелМАПО профессора М. С. Пристром (терапия), Ю. Х. Мараховский и Н. Н. Силивончик, В. В. Пономарев и В. В. Евстигнеев (неврология), В. С. Пилотович (нефрология), А. М. Пристром, Т. Д. Тябут, И. Э. Адзерихо (кардиология), Е. В. Кундер (ревматология), А. П. Сиваков (рефлексотерапия), О. В. Панкратов (дерматовенерология), В. С. Коровкин,

А. Н. Лаптев и А. С. Позднякова (фтизиатрия), доктор медицинских наук Е. А. Лаптева (пульмонология), профессор Л. И. Данилова (эндокринология).

Последипломную подготовку специалистов по лучевой диагностике осуществляет признанный в республике и за ее пределами специалист, академик НАН Беларуси профессор А. Н. Михайлов.

Научно-педагогическую школу онкологов, возглавляемую членом-корреспондентом НАН профессором Ю. Е. Демидчиком, представляют профессора Н. И. Крутилина и Л. С. Яскевич.

Подготовка врачей-стоматологов организована на четырех стоматологических кафедрах. Это направление последипломной подготовки врачей осуществляется под научным руководством профессоров И. К. Луцкой, А. С. Артюшевича, С. П. Рубниковича и Н. А. Юдиной.

На базе Республиканского научно-практического центра психического здоровья осуществляется подготовка врачей-психиатров. Кафедрой психиатрии и наркологии БелМАПО руководит профессор Р. А. Евсегнеев, возглавляющий научно-педагогическую школу психиатров.

Научно-педагогическую школу врачей-гигиенистов и эпидемиологов в академии возглавляют профессор кафедры гигиены и медицинской экологии В. И. Тернов и заведующая кафедрой эпидемиологии профессор Н. Д. Коломиец. Признанным лидером в области клинической лабораторной диагностики в Республике Беларусь является заведующий одноименной кафедрой профессор В. С. Камышников. В академии преподают профессор С. А. Костюк (молекулярно-биологические методы).

Подготовка управленческих кадров в БелМАПО осуществляется на кафедре общественного здоровья и здравоохранения. В период с 1999 г. по 2009 г. подготовка резерва руководящих кадров для системы здравоохранения осуществлялась на 2-годичном заочном курсе «Управление здравоохранением». Курс отменен приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 713 от 03.09.2007. Научно-педагогическая школа организаторов здравоохранения в БелМАПО представлена профессорами кафедры общественного здоровья и здравоохранения Э. А. Вальчуком, А. М. Вязьминим и Г. Я. Хулупом.

За последние 5 лет (2011—2015) в БелМАПО обучены 91 687 врачей-специалистов, в том



числе 3889 врачей прошли переподготовку. Среднегодовое количество обученных — 18 337. Для сравнения в БелГИУВе/БелМАПО обучено: в 1946 г. 216 человек, в 1951 г. — 400 человек, в 1971 г. — 1599 человек, в 2001 г. — 9329 человек.

Учебными базами кафедр БелМАПО являются 87 лечебно-профилактических организаций республики, в том числе 15 РНПЦ, 7 учреждений здравоохранения республиканского подчинения, 9 учреждений здравоохранения Минской области, 50 учреждений здравоохранения Комитета по здравоохранению Мингорисполкома. Преподаватели кафедр курируют более 6000 коек, выполняют ежегодно около 7000 операций и ассистенций, осуществляют более 500 выездов в организации здравоохранения республики для оказания консультативной и методической помощи. Кроме того, повышению качества и доступности высококвалифицированной медицинской помощи способствует деятельность профессорского лечебно-консультативного центра, открытого в 2004 г.

Последипломная подготовка врачей в БелМАПО осуществляется на высоком методическом уровне, с использованием современных информационных технологий. В академии организовано проведение интернет-конференций, вебинаров, мастер-классов, онлайн-семинаров с участием специалистов ведущих европейских научных медицинских центров, активно используются видеотрансляции из операционных в учебные аудитории кафедр.

На интернет-сайте БелМАПО представлена информация, необходимая для самоподготовки врачей по всем медицинским специальностям, в том числе монографии, учебные пособия, учебно-методические разработки преподавателей кафедр академии, публикации авторов БелМАПО в научных медицинских журналах.

Проводится большая работа по внедрению дистанционной системы обучения. Разработано и размещено на сайте БелМАПО более 60 учебно-методических модулей по всем медицинским специальностям. С 1 декабря 2015 г. открыт бесплатный доступ к системе дистанционной формы обучения в режиме тестирования. Количество посещений раздела «Дистанционное обучение» за этот период составило 5500.

БелМАПО является лидирующим в Республике Беларусь учреждением образования ме-

дицинского профиля по части научно-практических разработок в рамках социального заказа практического здравоохранения, реализации программ научно-технического развития и Фонда фундаментальных исследований. Научные исследования, выполняемые в академии, направлены на решение государственных задач в соответствии с приоритетными направлениями научно-технической деятельности. За прошедшую пятилетку (2011—2015) выполнены 494 темы НИР, из них 334 — финансируемые целевым назначением из государственного бюджета. Среднегодовое количество тем — 99. Для сравнения: в 1956 г. в БелГИУВе проводились научные исследования по 41 теме.

Патентно-лицензионное обеспечение является неотъемлемой частью инновационной деятельности БелМАПО и состоит в правовом сопровождении результатов учебной, научной и научно-технической деятельности академии. В 2011—2015 гг. патентно-лицензионная активность составила 430 патентов, заявок и рацпредложений. Среднегодовое количество — 86.

Академия обеспечивает подготовку научных работников высшей квалификации по специальностям и отраслям науки в соответствии с номенклатурой специальностей научных работников Республики Беларусь. Большое внимание уделяется подготовке научных кадров высшей квалификации через институт докторантуры, аспирантуры и соискательства по 35 специальностям. По состоянию на 01.01.2016 в БелМАПО в докторантуре обучалось 39 человек, в аспирантуре — 119.

Все диссертационные работы выполняются в рамках зарегистрированных в БелИСА тем НИР в соответствии с основными направлениями научной деятельности БелМАПО и потребностями практического здравоохранения. Научная деятельность БелМАПО строится в соответствии с приоритетными направлениями научно-технической деятельности.

При академии функционируют 6 советов по защите диссертаций по 14 специальностям: внутренние болезни, пульмонология, нервные болезни, клиническая лабораторная диагностика, эндокринология, хирургия, урология, анестезиология и реаниматология, трансплантология и искусственные органы, восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия, общественное здоровье и здравооох-

ранение, глазные болезни, стоматология, болезни уха, горла и носа.

Подготовка в клинической ординатуре осуществляется в БелМАПО по 56 специальностям. В 2015 г. в клинической ординатуре обучалось 620 человек (337 на очной и 283 — на заочной форме подготовки). Из них подготовку в клинической ординатуре проходили 295 иностранных граждан.

В академии проводится аттестация врачей и специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием системы Министерства здравоохранения на высшую категорию, а работающих в республиканских медицинских учреждениях — на вторую, первую и высшую категории.

БелМАПО поддерживает широкие международные связи. Международная деятельность направлена на внедрение передового зарубежного опыта в научно-образовательный процесс, формирование высокого имиджа учреждения в международном сообществе и развитие экспорта образовательных и медицинских услуг.

Академия осуществляет активное международное сотрудничество в сфере образования путем участия в зарубежных научно-практических мероприятиях, конгрессах, конференциях, выставках, семинарах, представительства в международных организациях, получения дополнительного образования взрослых (по образовательным программам повышения квалификации специалистов, имеющих высшее образование, переподготовки специалистов, имеющих высшее образование, стажировки специалистов), послевузовского образования и подготовки в клинической ординатуре иностранных граждан.

В течение 2015 г. подписаны 15 международных договоров о сотрудничестве в области науки и образования со странами СНГ и дальнего зарубежья. Проведено более 40 международных встреч, семинаров, научно-практических конференций.

Активное продвижение образовательных, научных и лечебных услуг проводилось представителями администрации БелМАПО при посещении дипломатических миссий Палестины, Грузии, Казахстана, Ирана, Индии, консульства Ливана и др.

Действующие 54 международных договора позволяют БелМАПО активно сотрудничать с учреждениями образования и здравоохранения, научно-исследовательскими и научно-практическими центрами России, Азербайджана, Украины, Казахстана, Узбекистана, Польши, Германии, Швеции, Австрии, Японии, Турции и др. Стратегия развития международных связей академии направлена на укрепление имиджа организации как современного высокопрофессионального центра последипломной переподготовки, повышения квалификации врачей и специалистов с высшим медицинским образованием.

Гармонично сочетая традиции, опыт с новейшими образовательными технологиями, БелМАПО стала признанным учебно-научным центром. Академия, прогрессируя, совершенствуясь и динамично развиваясь, вносит достойный вклад в повышение профессионализма кадров отрасли на благо сильной и процветающей Беларуси. 85-летняя история БелМАПО свидетельствует об огромном ее участии в формировании здоровой нации и служении общечеловеческим идеалам гуманизма, просвещения и добра!

#### Контактная информация:

Калинина Татьяна Владленовна — к. м. н., доц., проректор по учебной работе.  
Белорусская медицинская академия последипломного образования.  
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;  
сп. тел. +375 17 292-15-56.

#### Использованная литература

1. Rutskiy A. V., et al., eds. *Belarusian State Institute of Advanced Medical, 1932—1982*. Minsk: Izd-vo BGU; 1982. (in Russian)
2. Mrochek A. G., et al., eds. *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. 1931—2001*. Minsk: BelMAPO; 2001. (in Russian)
3. Khulup G. Ya., Kalinina T. V., Ivashkevich M. Z., et al., eds. *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education 75 years (1931—2006)*. Minsk: BelMAPO; 2006. (in Russian)
4. Demidchik Yu. E., Kalinina T. V., Malyushina V. A., eds. *80 years old Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education*. Minsk: Al'vento; 2011. (in Russian)
5. *Materials of All-Union Conference on the specialization and training of physicians and pharmacists held in June 12—14, 1973 in Minsk*. In: *Modern Problems of Improvement of Doctors*. Moscow; 1974: 3—15. (in Russian)

Поступила 03.08.16.



## ВАСИЛИЙ БОРИСОВИЧ СМЫЧЕК (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

24 декабря 2016 г. исполняется 60 лет со дня рождения директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» доктора медицинских наук, профессора Смычка Василия Борисовича.

В. Б. Смычек родился в 1956 г. в г. Славута Хмельницкой области Украинской ССР, где прошло его детство и юность. В 1974 г. он с золотой медалью окончил среднюю школу, а в 1980 г. — лечебный факультет Черновицкого государственного медицинского института (Украина). Начиная свою трудовую деятельность В. Б. Смычек врачом-невропатологом в амбулатории там же на Украине, в городском поселке Нетешин Славутского района Хмельницкой области.

В 1983 г. В. Б. Смычек переехал на постоянное место жительства в Беларусь, где продолжил свою деятельность как врач-невропатолог в поликлинике № 29 г. Минска, в 1985—1988 г. работал младшим, затем старшим научным сотрудником академической группы члена-корреспондента АМН СССР Н. С. Мисюка на кафедре нервных болезней Минского государственного медицинского института. Кандидатскую диссертацию на тему «Опыт организации профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, основанной на прогнозировании, на крупном промышленном предприятии» успешно защитил в 1988 г.

С 1989 г. В. Б. Смычек начал заниматься научными исследованиями в должности старшего научного сотрудника Белорусского научно-исследовательского института трудоспособности и организации труда инвалидов (БНИИЭТИН), не оставляя врачебную практику в клинике института.



С 1994 г. он был назначен ученым секретарем института. Работая над научной тематикой БНИИЭТИНа, выполняя большой объем работы по своей основной должности, В. Б. Смычек работал над докторской диссертацией «Клиническая и эпидемиологическая характеристика инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы и обоснование путей ее снижения через реабилитацию», которую в феврале 1999 г. успешно защитил.

В январе 1999 г. В. Б. Смычек назначен директором БНИИЭТИНа (в настоящее время Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации), который возглавляет до настоящего времени.

В 2000 г. В. Б. Смычку присвоено ученое звание профессора, а в 2002 г. он с отличием окончил Академию управления при Президенте Республики Беларусь.

Следует отметить, что уже на протяжении 19 лет профессиональная деятельность В. Б. Смычка связана с кафедрой медико-социальной экспертизы и реабилитации

Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО), где в 1998 г. он начал работать доцентом, а с 2000 г. по 2005 г. был заведующим кафедрой.

За годы руководства кафедрой В. Б. Смычек много сделал для совершенствования педагогического процесса, издал курс лекций «Основы реабилитации», учебно-методическое пособие «Типовые индивидуальные программы реабилитации при основной инвалидизирующей патологии», ряд методических и инструктивных документов, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь и используемых до настоящего времени в учебном процессе не только в БелМАПО, но и в медицинских университетах страны, а также в практическом здравоохранении.

Основные работы В. Б. Смычка посвящены разработке новых подходов к проведению медико-социальной экспертизы и новых критериев определения инвалидности, теоретической разработке и практической реализации этапной реабилитации больных и инвалидов в Республике Беларусь; созданием индивидуальных программ реабилитации на медицинском, медико-профессиональном, профессиональном и социальном этапах; разработке критериев отбора на реабилитацию и эффективности проведенной реабилитации, разработке технологии комплексной реабилитации больных и инвалидов вследствие мозгового инсульта и черепно-мозговой травмы; разработке системы прогнозирования возникновения мозговых инсультов; изучению клинической и эпидемиологической характеристики инвалидности в Республике Беларусь, внедрению в нашей стране новых документов ВОЗ, посвященных

вопросам экспертизы и реабилитации, в частности Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

В. Б. Смычек большое внимание уделял изучению и оценке медицинской и социально-экономической эффективности внедрения в республике Международной номенклатуры нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности, следствием чего явилась разработка Инструкции по определению группы инвалидности и Инструкции по определению причины инвалидности, зарегистрированных в Национальном реестре правовых актов Администрации Президента Республики Беларусь № 818563 от 17.09.2002. Результатом данной работы явился выход в 2003 г. под редакцией В. Б. Смычка «Руководства по оценке ограничений жизнедеятельности при определении инвалидности», которое и сегодня является одним из настольных документов каждого специалиста-эксперта и врача-реабилитолога.

Научные интересы профессора В. Б. Смычка очень разнообразны и разнообразны. Однако все они объединены единой целью — совершенствование состояния медицинской экспертизы и реабилитации в стране.

Под его научным руководством и при непосредственном участии разработаны: количественные критерии оценки нарушений и ограничений жизнедеятельности у больных и инвалидов при нозологических формах заболеваний, доминирующих в структуре заболеваемости и смертности населения республики; научно обоснованные критерии отбора на различные этапы реабилитационного процесса при основных видах инвалидизирующей патологии; протоколы медицинской реабилитации для стационарного и амбулаторно-поликлинического этапов реабилитации; методика оценки реабилитационного потенциала у пациентов с ограничениями жизнедеятельности; технология комплексной реабилитации пациентов после мозгового инсульта и черепно-мозговой

травмы; технология этапной реабилитации пациентов с симптоматической эпилепсией; технология реабилитации пациентов после завершения радикального лечения по поводу рака молочной железы и органов женской половой сферы; программы медицинской реабилитации пациентов, перенесших трансплантацию почек, печени, сердца; современные критерии медико-социальной экспертизы при определении инвалидности; технология экспертизы профессиональной пригодности больных и инвалидов; критерии оценки степени утраты здоровья у детей-инвалидов; алгоритм определения инвалидности и перечень критериев определения инвалидности у пациентов с сахарным диабетом; критерии медико-социальной экспертизы, экспертизы профессиональной трудоспособности и программы реабилитации пациентов с ВИЧ-инфекцией; технология повышения эффективности комплексной реабилитации инвалидов на основе использования автоматизированной информационно-справочной системы реабилитационного потенциала региона; количественные экспертные критерии оценки степени утраты общей трудоспособности пациентов с последствиями заболеваний и травм; перечень критериев для обоснования специально созданных условий труда для трудовой занятости инвалидов.

Внедрение результатов научных разработок способствовало оптимизации показателей первичной инвалидности, росту эффективности реабилитации и медико-социальной экспертизы в стране в целом.

В. Б. Смычком предложен, научно обоснован и утвержден Министерством здравоохранения так называемый синдром социальной компенсации, суть которого заключается в новых подходах к медицинской экспертизе, позволяющих принять более объективное решение при установлении инвалидности.

Василий Борисович проводит большую научно-организационную работу, являясь научным руково-

дителем семи Государственных (отраслевых) научно-технических программ по вопросам медицинской экспертизы и реабилитации с 1999 г. по настоящее время, а возглавляемый им РНПЦ является главной организацией в Республике Беларусь по данному научному направлению.

Профессор В. Б. Смычек принимает активное участие в подготовке национальных государственных программ Беларуси. Под его руководством научным коллективом РНПЦ готовились предложения в проект Концепции развития здравоохранения на 2006—2010 гг. и на 2011—2015 гг., в проект Концепции медицинской реабилитации детей, в Государственную программу предупреждения инвалидности и реабилитации инвалидов на 2006—2010 гг. и на 2011—2015 гг., в Национальную программу по демографической безопасности на 2006—2010 гг. и на 2011—2015 гг., в Перечень заболеваний, возникновение которых может быть связано с последствиями катастрофы на Чернобыльской АЭС, предложения в Государственную целевую программу «Безбарьерная среда жизнедеятельности физически ослабленных лиц» на 2007—2010 гг., в Перечень медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения детей и взрослых.

Как член Республиканского межведомственного совета по проблемам инвалидов при Совете Министров Республики Беларусь он принимает активное участие в заседаниях комиссии, внося предложения по созданию безбарьерной среды для инвалидов, развитию технологий медицинской, профессиональной и социальной реабилитации в настоящее время.

В. Б. Смычек является главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения по медицинской экспертизе; членом лечебно-контрольного совета Министерства здравоохранения, президиума Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения, координационного совета по приоритетному направлению научно-технической

деятельности «Медицина, фармация, медицинская техника» при Государственном комитете по науке и технологиям Республики Беларусь; председателем научно-технического совета «Реабилитация»; председателем ученого совета РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации; членом Совета по защите диссертаций Д 03.15.04 при БелМАПО по специальности 14.03.11 — восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия, Совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при РНПЦ неврологии и нейрохирургии по специальности 14.01.11 — нервные болезни; членом квалификационной подкомиссии для присвоения квалификационных категорий врачам терапевтического профиля, членом республиканской конфликтной комиссии по вопросам медико-социальной экспертизы.

На протяжении 12 лет Василий Борисович был членом экспертного совета ВАК по нервным болезням и восстановительной медицине. Является консультантом по медицинской реабилитации в Республиканском клиническом медицинском центре Управления делами Президента Республики Беларусь.

В. Б. Смычэк является членом редакционного совета 9 научных журналов Республики Беларусь, России, Украины, Польши, Азербайджана.

Под научной редакцией В. Б. Смычка ежегодно (с 1999 г.) выпускается сборник научных работ «Медико-социальная экспертиза и реабилитация», где публикуются научные работы ученых Беларуси, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Большое внимание В. Б. Смычэк уделяет подготовке научных кадров. Им создана и успешно функционирует научная школа по подготовке кадров высшей квалификации в области медицинской экспертизы и реабилитации, на высоком уровне выполняются на-

учные проекты, которые находят свое применение в практике здравоохранения.

Под его руководством защищены 18 кандидатских диссертаций, выполняются 2 докторские и 2 кандидатские диссертации.

В. Б. Смычэк является автором и соавтором 4 патентов на изобретение, 25 руководств и пособий для врачей, 65 методических рекомендаций и инструкций, утвержденных Министерством здравоохранения, 56 публикаций, вошедших в научно-практические ежегодники Министерства здравоохранения «Достижения медицинской науки Беларуси», 14 монографий: «Черепно-мозговая травма» (1998), «Основы реабилитации» (2000), «Медико-социальная экспертиза и реабилитация детей с органическими поражениями центральной нервной системы» (2003), «Медико-профессиональная реабилитация больных ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда» (2004), «Медико-социальная экспертиза и реабилитация» (2005), «Шейный остеохондроз: диагностика и медицинская реабилитация» (2007), «Физиотерапия в неврологии» (2008), «Реабилитация больных и инвалидов» (2009), «Черепно-мозговая травма: клиника, лечение, экспертиза, реабилитация» (2010), «Современные аспекты инвалидности» (2012), «Экспертно-реабилитационная помощь населению Республики Беларусь» (2012), «Современные подходы к определению инвалидности» (2014), «Руководство по онкологии» (раздел по реабилитации) (2015), «Основы МКФ» (2015).

Его монографии издавались не только в Республике Беларусь, но и в России и Казахстане (в переводе на казахский язык), используются в учебно-педагогическом процессе в медицинских университетах и институтах этих стран.

Всего профессор В. Б. Смычэк опубликовал свыше 750 научных

работ. Результаты его научных исследований освещались более чем в 100 докладах на международных и республиканских конференциях и съездах.

Василий Борисович успешно совмещает научную, лечебную и педагогическую деятельность, консультирует больных и инвалидов в сложных случаях, требующих принятия правильного решения с позиций медико-социальной экспертизы и реабилитации. Зарекомендовал себя высококвалифицированным преподавателем, прекрасным лектором. Неоднократно приглашался для прочтения цикла лекций в Казахстан, Литву, Латвию, Россию. В 2016 г. избран почетным профессором Пермского государственного медицинского университета.

За успехи в развитии охраны здоровья, подготовку высококвалифицированных специалистов в 2000 г. награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь». Неоднократно награждался Почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

За большой вклад в развитие системы медицинской экспертизы и реабилитации, разработку современных высокоэффективных реабилитационных технологий В. Б. Смычек в 2010 г. награжден медалью «За трудовые заслуги».

Блестящие организаторские способности, профессиональные знания и эрудиция снискали В. Б. Смычку заслуженный авторитет в коллективе РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации и других учреждениях системы Минздрава Республики Беларусь.

*Коллектив РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, кафедры медицинской экспертизы и реабилитации БелМАПО, редакция журнала «Здравоохранение», друзья и коллеги сердечно поздравляют Василия Борисовича с юбилеем, желают здоровья, благополучия, личного счастья и дальнейших творческих успехов.*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Здравоохранение» обращает внимание авторов на то, что издание входит в рекомендованный ВАК перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, для соответствия требованиям которых следует строго соблюдать нижеприводимые правила. При их составлении редакция и редакционная коллегия журнала руководствовались «Едиными требованиями к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (JCMJE), а также требованиями к включению журналов в базу данных Scopus.

1. К статье с визой научного руководителя прилагается направление от учреждения, в котором выполнена работа (указывается, является статья плановой, внеплановой или фрагментом диссертации), а также копии квитанций о подписке всех авторов статьи на журнал «Здравоохранение». В сопроводительном письме обязательно указание на вклад в данную рукопись каждого автора.

2. Статья предоставляется в 2 экземплярах в отпечатанном виде шрифтом Times New Roman 14 кегля через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 с полями по 2 см с каждой стороны. Обязателен электронный вариант статьи, направляется по адресу [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by) с пометкой «Статья для публикации» и указанием Ф. И. О. автора, либо на электронных носителях: CD-диски, USB-flash.

3. Объем оригинальных статей не должен превышать 12 страниц, научных обзоров и лекций — 20, остальных статей — 8 страниц. Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим ее содержание.

4. Резюме должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме — не более 200—250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова», способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Англоязычный вариант аннотации (название статьи и авторское резюме) должен быть качественным. Авторское резюме к статье является основным источником информации в информационных системах и базах данных, индексирующих журнал.

5. В заголовке статьи указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение, из которого она вышла. Статью должны подписать все авторы, указав фамилии, имена и отчества, рабочие адреса (с индексом), номера рабочих контактных телефонов.

6. Библиография (список литературы) печатается через 1,5 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером, не более 30 источников; для клинических обзоров — не более 70. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии с принятым в Index Medicus правилом (<http://www.nlm.nih.gov>).

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги, журнала; в) выходные данные (город, год, том, номер, страницы). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются 3 первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе — «et al.»). Помимо авторов книг следует указать редакторов или составителей. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы главы, название книги после двойного косяка и выходные данные.

В соответствии с требованиями международных систем цитирования библиографические списки (References) должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны предоставлять список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала, а другой — в романском алфавите. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русско- (белорусско-) язычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: авторы (транслитерация), перевод названия статьи или книги на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian). На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться простой программой транслитерации русского текста в латиницу.

*Подробный вариант правил для авторов размещен  
на сайте журнала «Здравоохранение. Healthcare» [zdrav.by](http://zdrav.by).*

## Левоноргестрел-содержащие лекарственные средства для экстренной гормональной контрацепции: новые рекомендации для пациентов, одновременно принимающих индукторы печеночных ферментов

Уважаемые специалисты здравоохранения,

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь по согласованию с УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» информирует о следующем:

### РЕЗЮМЕ

Женщинам при использовании экстренной контрацепции, принимавшим на протяжении предыдущих 4 нед лекарственные средства — индукторы печеночных ферментов, следует использовать негормональные методы контрацепции, например, медь-содержащие внутриматочные терапевтические системы (ВМС). Если это неприемлемо, то следует рекомендовать принять двойную дозу левоноргестрела (3 мг вместо 1,5 мг), чтобы компенсировать его сниженный плазменный уровень (см. ниже).

Применение некоторых лекарственных средств со свойствами индукторов печеночных ферментов во время беременности связано с риском развития врожденных пороков. Необходимо исключить беременность после применения левоноргестрел-содержащих лекарственных средств для экстренной контрацепции (Эскапел, Постинор) и посоветовать женщине незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае наступления беременности. Важно посоветовать женщинам, принимающим индукторы печеночных ферментов, регулярно (постоянно) использовать высокоэффективные методы контрацепции.

Известно, что метаболизм левоноргестрела ускоряется при использовании индукторов печеночных ферментов, преимущественно изоферментов CYP3A4. Недавние исследования показали, что совместное применение антиретровирусного лекарственного средства «Эфавиренз» (для лечения ВИЧ-инфекции) снижает уровень левоноргестрела в плазме крови (AUC) приблизительно на 50%. Другие индукторы печеночных ферментов также могут снижать плазменную концентрацию левоноргестрела, что уменьшает контрацептивную эффективность левоноргестрел-содержащих лекарственных средств для экстренной контрацепции.

При таких обстоятельствах прием двойной дозы левоноргестрела не повышает риск развития нежелательных реакций. Однако одновременное применение двойной дозы левоноргестрела и индукторов печеночных ферментов не изучалось. Специалистам здравоохранения необходимо помнить о важности информирования о любых нежелательных реакциях при применении двойной дозы левоноргестрела.

Специалистам здравоохранения следует помнить, что медь-содержащие ВМС могут использоваться как негормональные средства экстренной контрацепции. Медь-содержащие ВМС могут быть подходящим альтернативным методом контрацепции, включая женщин, принимающих лекарственные средства — индукторы печеночных ферментов, в том числе и некоторые растительные препараты, поскольку они не оказывают влияния на медь-содержащие ВМС.

### Справочная информация по безопасности

Левоноргестрел-содержащие лекарственные средства для экстренной контрацепции принимаются однократно в дозе 1,5 мг не позднее 72 ч после незащищенного полового акта или при неэффективном применении метода постоянной контрацепции.<sup>1</sup> Максимальная эффективность достигается, если лекарственное средство принимается сразу после незащищенного полового акта или при неэффективном применении методов постоянной контрацепции, и уменьшается при более позднем приеме (95% при приеме в течение 24 ч и 58% в течение 48 и 72 ч).

Плазменная концентрация левоноргестрела у женщин варьируется, но результаты исследований комбинированных оральных контрацептивов показали, что плазменный уровень левоноргестрела постоянно снижается при одновременном приеме с индукторами печеночных ферментов, в основном изоферментов CYP3A4 (см. перечень препаратов ниже). В проведенном недавно исследовании левоноргестрел-содержащих лекарственных средств для экстренной контрацепции (Carten et al., 2012) было показано, что совместное применение их с лекарственным средством «Эфавиренз» снижает плазменный уровень левоноргестрела (AUC) приблизительно на 50%.

Минимальная эффективная доза левоноргестрела для экстренной контрацепции не установлена, тем не менее важно сохранить границы эффективности контрацепции у принимающих одновременно препараты со свойствами индукторов печеночных ферментов.

Женщинам, которые планируют использовать левоноргестрел-содержащие экстренные контрацептивы, одновременно принимающим на протяжении последних 4 нед индукторы печеночных ферментов, рекомендуется прибегать к негормональным методам экстренной контрацепции, например, медь-содержащим ВМС. Если такая альтернатива неприемлема или немедленное обращение к врачу невозможно, то для компенсации сниженного уровня левоноргестрела рекомендуется принять двойную дозу данного лекарственного средства (3 мг вместо 1,5 мг). При этом 4 нед — это время, необходимое для того, чтобы изоферменты CYP3A4 вернулись к обычному уровню после прекращения приема индукторов ферментов.

Применение во время беременности некоторых индукторов печеночных ферментов связано с риском развития врожденных пороков. Женщинам, принимающим такие лекарственные средства, важно исключить беременность после приема левоноргестрела, даже после приема двойной дозы, и немедленно обратиться к врачу при развитии беременности. Врачам следует помнить о необходимости рекомендовать надежный метод регулярной контрацепции для женщин, принимающих подобные лекарственные средства.

<sup>1</sup>Справедливо в отношении препарата «Эскапел». Постинор содержит две таблетки левоноргестрела по 750 мкг (0,75 мг): одна таблетка принимается не позднее 72 ч после незащищенного полового акта, вторая — через 12 ч после первой.

Медь-содержащие ВМС являются эффективным негормональным методом экстренной контрацепции и не подвержены влиянию со стороны лекарственных средств — индукторов печеночных ферментов. ВМС могут быть установлены в течение 5 дней после незащищенного полового акта, и, если данный метод доступен, то он может быть подходящей альтернативой для женщин, в том числе принимающих индукторы печеночных ферментов, включая и растительные препараты.

В инструкцию по медицинскому применению и листок-вкладыш для пациентов лекарственных средств «Эскапел» и «Постинор» будут включены соответствующие предупреждения, касающиеся режима дозирования у данной категории женщин (удвоение дозы).

Специалистам здравоохранения также следует помнить, что левоноргестрел может ингибировать метаболизм циклоспорина и повышать риск развития нежелательных реакций, что требует принятия особого решения в отношении женщин, одновременно принимающих циклоспорин и индукторы печеночных ферментов.

**Лекарственные средства, влияющие на уровень левоноргестрела в плазме крови:**

- лекарственные средства для лечения эпилепсии: барбитураты, примидон, фенитоин и карбамазепин;
- лекарственные средства для лечения туберкулеза: рифампицин, рифабутин;
- лекарственные средства для лечения ВИЧ: ритонавир, эфавиренз;
- противогрибковые лекарственные средства: гризеофульвин;
- растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

**Извещения о нежелательных реакциях**

О любых подозреваемых нежелательных реакциях следует сообщать в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»:

- on line;
- по факсу +375 17 345 71 01;
- по электронной почте [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by);
- по почте: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

В сообщении о нежелательной реакции следует указать наиболее полную информацию, включая медицинский анамнез, сопутствующую медикаментозную терапию, время начала нежелательной реакции, торговое наименование лекарственного средства и прочее.

**Извещение держателя регистрационного удостоверения о нежелательных реакциях.**

О любых подозреваемых нежелательных реакциях можно также сообщать держателю регистрационного удостоверения по адресу [safety@gedeon.by](mailto:safety@gedeon.by) или по адресу:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь.  
220004, г. Минск, пр. Победителей, 5, оф. 505, тел. (017) 211-25-21.

**Левоноргестрел-содержащие лекарственные средства для экстренной контрацепции, зарегистрированные в Республике Беларусь**

Торговое наименование	Международное наименование	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения	Дата регистрации	Срок действия
ПОСТИНОР (2 таблетки, содержащие 750 мкг левоноргестрела)	Levonorgestrel	Gedeon Richter Pic., Венгрия	Gedeon Richter Pic., Венгрия	5695/02/07/12/14/16	10.08.2016	Бессрочно
ЭСКАПЕЛ (1 таблетка, содержащая 1500 мкг левоноргестрела)	Levonorgestrel	Gedeon Richter Pic., Венгрия	Gedeon Richter Pic., Венгрия	7219/05/10/15	14.04.2015	14.04.2020

**ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ**

©«Здравоохранение. Healthcare»(Минск), № 12 2016 г.  
Рецензируемый научно-практический журнал  
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.

**Регистрирующий орган:**

Министерство информации Республики Беларусь

**Учредитель**

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

**Главный редактор**

Абаев Юрий Кафарович

**Редакция**

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

**Подписные индексы:**

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 28.11.2016.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,0

Тираж 1836 экз. Зак. 2859

**Адрес редакции:**

220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by)

[zdravmag@mailgov.by](mailto:zdravmag@mailgov.by)

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

**Типография:**

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.