



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№9/2016

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



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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

Редакционная коллегия:

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

МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
МАНАК Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
МОХОРТ Т. В.
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПФАЙФЕР Й. (Австрия)
СЛОБОЖАНИНА Е. И.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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



Редакционный совет:

БОЯРСКАЯ Н. И. (Минск)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)
ЖИЛИН А. Д. (Могилев)
ЖУКОВА Н. П. (Минск)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П. (Брест)
НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина, Киев)

ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
СТРИЖАК А. А. (Гродно)
СУКАЛО А. В. (Минск)
СУКОНКО О. Г. (Минск)
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ШИЛО В. Д. (Минск)
ЩАСТНЫЙ А. Т. (Витебск)
ЮРКЕВИЧ И. В. (Минск)

Дорогие коллеги!

Существует мнение, что литературное оформление результатов научной работы — дело второстепенное, не требующее большого труда. Вероятно, поэтому в статьях, присылаемых в редакцию, имеются нарушения правил грамматики и стилистики, как будто автор спешит, не приучен или не умеет работать над словом. Современный исследователь все больше уступает нашим ученым предшественникам в ясности и образности изложения мыслей. Язык науки становится штампованным и сухим, избыточным тяжеловесными узкоспециализированными терминами, а подчас и совершенно невразумительными фразами. Научные руководители либерально мирятся с равнодушным отношением своих сотрудников к вопросам языка (иногда и сами страдают тем же), с легким сердцем визируя скороспелые, недоработанные рукописи.

Литературная работа — нелегкий труд. Если всякий культурный человек обязан правильно владеть речью, для научного работника умение ясно излагать свои мысли имеет исключительное значение. Что считается главным в изложении, сформулировал А. С. Пушкин: «Точность и краткость — вот первые достоинства прозы». А. Франс говорил, что время не щадит ничего, сделанного без его участия, и потому советовал: «Долго ласкайте фразу и она, в конце концов, улыбнется вам».

Необходимое условие ясности замысла автора — писать так, чтобы все время была видна принятая схема. В этом главное отличие научного текста от художественного повествования. Сначала хорошо обдумать содержание, установить строгую последовательность мыслей, определить соотношение структурных частей, и лишь затем начинать писать. Девиз научной публикации — простота и точность. Однако доступно излагать свои мысли умеют далеко не все. Еще Д. Байрон заметил: «Ученый, ты объясняешь нам науку, но кто объяснит нам твое объяснение?»

Умению хорошо выражать мысли уделяется мало внимания, хотя именно изложение преподносит научную работу. Недостатки здесь не только снижают качество исследования, но и негативно характеризуют автора. Упражнение в изложении своих мыслей — необходимый раздел работы научного работника. Для тренировки полезны задания типа «изложите ясно свою мысль». При этом не требуется оригинальность, надо лишь четко определить суть научной работы. Целесообразны упражнения по устранению шероховатости текста, расплывчатых оборотов речи, неудачных слов и выражений.

Автор может считать свою задачу выполненной лишь при отсутствии в рукописи даже следов неясности. Но пусть в тексте нет никаких загадок, он все равно нехорош, если отвлекает внимание какими-то неправильностями. Известно, что Л. Н. Толстому не простили фразу «он облокотил на руку свою голову». Требовательный глаз смутят даже такие неточности, которые обычно допускаются, например, «см. надпись под рисунком».

Работа над словом всегда вызывает трудности. Молодые авторы жалуются: «Никто не показывал, не учил, как надо писать». Кто виноват в том, что начинающие исследователи не имеют представления о сложности и важности научно-литературной работы? Есть ли в медицинском вузе дисциплина, изучающая научное творчество как процесс, частью которого является литературное оформление научных работ? Такого предмета нет. Нет его в учебных планах для аспирантов, и никакая смежная дисциплина не занимается этим вопросом. Стоит ли доказывать, что изучение методики литературной работы принесет молодым ученым пользу, воспитает чувство ответственности и любви к слову, поможет овладеть формой изложения научного материала, ярко и убедительно представить его.

Независимо от того, станет ли данная тема объектом специального изучения или нет, уже сейчас необходимо отказаться от мысли, что научную работу можно хорошо написать без труда и особых хлопот. Помощь молодому исследователю в первую очередь должен оказать научный руководитель. К сожалению, небрежное литературное оформление научных статей — явление довольно частое. Может быть, это результат не столько неграмотности, сколько небрежности авторов. Но разве это лучше? Недоработанная рукопись — это проявление неуважения к своему труду, печатному слову, к читателям и редакции журнала.

Качественное оформление научной работы — непростая задача. Только упорным трудом при наличии знаний языка и литературы достигается совершенство изложения, которое любую сложную мысль делает понятной. В противном случае даже самые ценные мысли так и останутся у их владельца. «Обращаться с языком кое-как — значит, и мыслить кое-как: неточно, приблизительно, неверно» (Л. Н. Толстой).

С уважением

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

Гальцова О. А., Романенко В. В., Тябут Т. Д. Влияние способов реперфузии на качество жизни и психоэмоциональный статус у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 4

Шалькевич Л. В., Жевнеронк И. В. Особенности течения и оценка степени тяжести мигрени у детей 11

Сидорович Э. К. Влияние выраженности системного воспаления, инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии на течение и исходы инфаркта мозга ... 17

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Смычѣк В. Б., Казакевич Д. С. Нормативное регулирование порядка проведения экспертизы временной нетрудоспособности 25

Вязьмин А. М., Щавелева М. В., Романова А. П., Шваб Л. В. Антитабачная деятельность в контексте развития государственной политики по борьбе с курением 31

Кускова С. П. Медицинская реабилитация пациентов после трансплантации печени 37

Обмен опытом

Сельнягина Л. А., Воробей А. В., Вижинис Е. И., Махмудов А. М. Липомы ободочной кишки 43

Школа молодого ученого

Тихова Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки? 47

Лекции и обзоры

Улащик В. С. Фармакорезистентность и лечебные физические факторы 54

Коробко И. Ю., Павлова О. С., Нечесова Т. А. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца 66

История медицины

Коровкин В. С. Туберкулез легких: от Хаммурапи до Коха 71

Clinical Medicine

Galtsova O. A., Romanenko V. V., Tyabut T. D. Quality of life and psycho-emotional status in men with myocardial infarction accompanied by elevated st-segment depending on reperfusion method

Shalkevich L. V., Zhevneronok I. V. Childish migraine specific features and severity assessment

Sidorovich E. K. Effects of systemic inflammation, infections, stroke-induced immunodepression of varying severity on the ischemic stroke prognosis and outcomes

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Smychok V. B., Kazakevich D. S. Normative based regulation of examination for temporary disability

Vyazmin A. M., Shchhaveleva M. V., Romanova A. P., Shvab L. V. Assessment of anti-nicotine measures and effectiveness of anti-tobacco activity within the frames of the national policy of fighting against smoking

Kuskova S. P. Medical rehabilitation of patients after liver transplantation

Sharing Experience

Selnyagina L. A., Vorobey A. V., Vizhinis E. I., Makhmudov A. M. Lipomas of the colon

School for Young Researchers

Tikhova G. P. Planning clinical research. question № 1: how to calculate enough sample volume?

Lectures and Reviews

Ulashchik V. S. Drug resistance and therapeutic physical factors

Korobko I. Yu., Pavlova O. S., Nechesova T. A. Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension and coronary heart disease

History of Medicine

Korovkin V. S. Pulmonary tuberculosis: starting from Hammurabi to Koch



О. А. ГАЛЬЦОВА, В. В. РОМАНЕНКО, Т. Д. ТЯБУТ

ВЛИЯНИЕ СПОСОБОВ РЕПЕРФУЗИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У МУЖЧИН С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Белорусская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить качество жизни и особенности психоэмоционального состояния (тревожно-депрессивный статус) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) при различных вариантах реперфузии.

Материал и методы. В исследование включены 107 пациентов мужского пола с ИМпST, находившихся на лечении в кардиологических отделениях Минской областной клинической больницы и 1-й городской клинической больницы Минска.

Основную группу (ОГ) составили пациенты после проведения реперфузии. Тромболитическая терапия (ТЛТ) (подгруппа 1) проведена у 17 (16%), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (подгруппа 2) — у 55 (51%) пациентов. Контрольная группа (КГ) включала 35 (33%) пациентов, которым не проводилась реперфузия. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, локализации повреждения, наличию сопутствующих заболеваний.

Оценку психоэмоционального состояния и качества жизни (КЖ) у пациентов осуществляли на 5-е сутки ИМ и через 12 мес от возникновения заболевания.

Заключение. Установлено, что у пациентов трудоспособного возраста с ИМпST и ЧКВ КЖ выше, чем у пациентов с ИМпST и ТЛТ.

Более высокие показатели КЖ по шкалам физического и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, жизненной активности, психического здоровья свойственны мужчинам трудоспособного возраста с ИМпST и ЧКВ в сравнении с пациентами с ИМпST и ТЛТ. Пациенты с ИМпST и реперфузией имели достоверно более высокие показатели КЖ по сравнению с пациентами КГ.

У пациентов с ИМпST и реперфузией с использованием ЧКВ ситуативная и личностная тревожность через 12 мес наблюдения были ниже, чем в группе, получавшей ТЛТ.

Ключевые слова: качество жизни, депрессия, тревожность, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожные коронарные вмешательства, тромболитическая терапия, хроническая сердечная недостаточность.

QUALITY OF LIFE AND PSYCHO-EMOTIONAL STATUS IN MEN WITH MYOCARDIAL INFARCTION ACCOMPANIED BY ELEVATED ST-SEGMENT DEPENDING ON REPERFUSION METHOD

Objective. To study the quality of life and psycho-emotional (anxiodepressive) status in men with myocardial infarction accompanied by elevated ST-segment (STEMI) depending on various reperfusion techniques.

Materials and methods. The study enrolled 107 male patients with STEMI treated at the Cardiology Units of Minsk Regional Clinic and of Minsk Municipal Clinic No. 1. The basic group (BG) was formed of patients performed reperfusion. Thrombolytic therapy (TLT) (subgroup 1) was performed in 17 (16%) of patients, percutaneous coronary interferences (PCI) (subgroup 2) were carried out in 55 (51%) of the study participants. The group of comparison (GC) included 35 (33%) of persons reperfusion was not performed in. The groups were comparable by the sex, age, injury localization, accompanying diseases. The participant's psycho-emotional status and quality of life (QL) were assessed on the IM Day 5 and in 12 months after the disease occurrence.

Conclusion. The quality of life in patients with STEMI exposed to PCI was found to be reliably better in comparison with patients with STEMI received TLT. The values of the physical and the role functioning caused by the emotional state, social functioning, vital activities, the mental health levels were evidently higher in men with STEMI exposed to PCI than in patients with STEMI received TLT. The patients with STEMI and reperfusion had reliably higher QL values as compared with the GC persons. The patients with STEMI and reperfusion exposed to PCI demonstrated lower state and trait anxiety than those in the TLT group in 12 months of observation.

Key words: quality of life, depression, anxiety, STEMI, percutaneous coronary interference (PCI), thrombolytic therapy, chronic heart failure.

HEALTHCARE. 2016; 9: 4—10.

QUALITY OF LIFE AND PSYCHO-EMOTIONAL STATUS IN MEN WITH MYOCARDIAL INFARCTION ACCOMPANIED BY ELEVATED ST-SEGMENT DEPENDING ON REPERFUSION METHOD

O. A. Galtsova, V. V. Romanenko, T. D. Tyabut

На долю сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, приходится одна треть причин смертности взрослого населения. У мужчин вне зависимости от возраста и этнической принадлежности инфаркты миокарда (ИМ) встречаются гораздо чаще [1].

При развитии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) наблюдается значительное снижение качества жизни (КЖ). Основные изменения связаны с наличием боли, дискомфорта при обычных физических нагрузках и особенно при беспокойстве, депрессии [2—4].

Одновременно наблюдается ухудшение клинического течения ИМ на фоне развития депрессии и тревожных расстройств, что ассоциируется с более частыми приступами постинфарктной стенокардии, аритмиями, развитием повторных ИМ [5]. У пациентов с ИМ тревожно-депрессивные расстройства в 2—6 раз повышают уровень смертности независимо от тяжести поражения миокарда [3].

Наличие депрессии у пациентов с ИМ приводит к снижению приверженности к лечению, изменению образа жизни, КЖ [6—8].

В связи с этим возрастает актуальность изучения КЖ и его психологического компонента в виде тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ИМпST и различными способами реперфузионной терапии с целью разработки мер, способствующих повышению качества и увеличению продолжительности жизни данной группы пациентов.

Цель исследования — изучить влияние способов реперфузии на КЖ и психоэмоциональный статус у пациентов трудоспособного возраста с ИМпST.

Материал и методы

В исследование включены 107 пациентов мужского пола с ИМпST, находившихся на лечении в кардиологических отделениях Минской областной клинической больницы и 1-й городской клинической больницы Минска. Средний возраст пациентов на момент возникновения заболевания составил 54 [49; 61] года.

В основную группу (ОГ) вошли 72 пациента после проведения реперфузии. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена у 17 (16%) (подгруппа 1), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — у 55 (51%) пациентов (подгруппа 2). Контрольная группа (КГ) включала 35 (33%) пациентов, которым реперфузию не

проводили. Группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту, локализации повреждения, наличию сопутствующих заболеваний.

Отбор пациентов с ИМпST осуществляли по следующим критериям:

1) наличие крупноочагового инфаркта миокарда;

2) возраст до 65 лет;

3) получение информированного согласия пациента на участие в данном исследовании.

Критерии исключения:

1) ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение года, предшествующего включению в исследование;

2) наличие почечной, печеночной недостаточности;

3) онкологические заболевания;

4) наличие гемодинамически значимых пороков сердца (врожденные или приобретенные пороки сердца);

5) наличие кардиомиопатий.

Диагноз ИМпST выставляли в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2013 г. Ведение и лечение пациентов с ИМпST осуществляли согласно Национальным рекомендациям Республики Беларусь 2010 г., приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 155 от 09.02.2012.

Пациенты после ТЛТ и первичного ЧКВ были обследованы на 5-е сутки от момента развития ИМ и через 12 мес.

КЖ оценивали с помощью опросника SF-36 (шкала GH — общее состояние здоровья, PF — физическое функционирование, SF — социальное функционирование, RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, BP — интенсивность боли, VT — жизненная активность, MH — психическое здоровье). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где 100 баллов соответствуют полному здоровью. Все шкалы формируют две составляющие — психическое и физическое благополучие [9].

Уровни ситуативной и личностной тревожности исследовали с помощью теста Спилбергера — Ханина. Уровень тревожности менее 30 баллов оценивали как низкий, 31—44 балла — умеренный, 45 и более — высокий [10].

Наличие и выраженность клинической депрессии устанавливали с помощью шкалы де-

прессии Бека. Общий результат, составлявший 0—9 баллов, свидетельствовал об отсутствии депрессии, 10—19 баллов — о легкой и умеренной депрессии, более 19 баллов — о клинически значимой депрессии [11, 12].

Анализ результатов исследования проводили с использованием статистических методов программы STATISTICA для Windows (версия 8.0), пакета SPSS 17. Количественные показатели представлены медианой (Me), нижним и верхним квартилем (LQ и UQ). Для анализа нормальности распределения в группах использовали тест Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка. Для независимых признаков, распределение которых отличалось от нормального, значимость результатов оценивали при помощи критерия Манна — Уитни. Для анализа качественных признаков применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ИМпСТ и ЧКВ среднее количество пораженных артерий составило 2 [1; 3], было имплантировано 88 стентов. У пациентов с ТЛТ в 88% случаев использовали стрептокиназу, в 12% — тенектеплазу.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, данным анамнеза, наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Из 107 пациентов у 88 (82%) выявлена АГ: у 6% — АГ I, у 69% — АГ II, у 25% — АГ III степени. СД 2-го типа диагностирован у 5 (4%) пациентов с ИМпСТ. ИМ в анамнезе выявлен у 9 (8%) пациентов.

РПС у мужчин с ИМпСТ и ТЛТ была диагностирована достоверно чаще по сравнению с пациентами с ЧКВ (4 (24%) против 2 (4%), $p < 0,05$).

В 1-й и 2-й подгруппах РПС регистрировали достоверно реже по сравнению с пациентами из КГ (4 (24%) и 14 (40%); 2 (4%) и 14 (40%), $p < 0,05$).

При сравнении возраста, сопутствующих заболеваний, анамнеза у всех пациентов достоверные статистические различия не выявлены.

Результаты оценки психоэмоционального статуса по выраженности тревожно-депрессивных реакций у пациентов с ИМпСТ и различными методами реперфузии представлены в табл. 2—5.

Как видно из представленных данных, при первом тестировании у 71% пациентов с ИМпСТ и реперфузией путем ТЛТ была диагностирована умеренная депрессия, у 18% — легкая. У 13% пациентов с ИМпСТ и реперфузией путем ЧКВ выявлена легкая депрессия, у 67% — умеренная.

В 11% случаев после проведения ТЛТ и в 20% после первичного ЧКВ наблюдалась клинически выраженная депрессия, что относит-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИмпСТ при первом обследовании

Показатель	ОГ		КГ	Все пациенты
	подгруппа 1	подгруппа 2		
Средний возраст, лет	52 [48; 57]	54 [50; 63]	53 [51; 59]	54 [49; 61]
Сахарный диабет 2-го типа	1(6%)	2(4%)	1(2,9%)	4(3,7%)
Артериальная гипертензия:				
I степень	14(82%)	46(84%)	28(80%)	88(82,2%)
II степень	1(7%)	3(6%)	1(3,6%)	5(6%)
III степень	8(57%)	32(70%)	21(75%)	61(69%)
III степень	5(36%)	11(24%)	6(21,4%)	22(25%)
ИМ в анамнезе	2(12,5%)	5(9%)	2(5,7%)	9(8,4%)
Повторный ИМ в анамнезе	0	0	0	0
Системный атеросклероз:				
АБЦА	5(29%)	9(9%)	3(8,6%)	17(16%)
ОНМК (в анамнезе)	16(94%)	39(71%)	1(33,3%)	56(52%)
АСНК	1(6%)	3(5%)	1(33,3%)	5(6%)
АСНК	1(6%)	4(7%)	1(33,3%)	6(6%)
РПС	4(24%)*	2(4%)**	14(40%)	20(19%)
Не отмечалась	13(76%)	53(96%)	21(60%)	87(81%)
ХСН:				
ФК I—II	12(76%)	36(62%)	18(51%)	66(62%)
ФК III	5(24%)	19(38%)	17(49%)	41(38%)

Примечания: АБЦА — атеросклероз брахиоцефальных артерий; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АСНК — атеросклероз сосудов нижних конечностей; РПС — ранняя постинфарктная стенокардия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*различия, статистически значимые при сравнении показателей КГ с таковыми в 1-й подгруппе ($p < 0,05$);

**различия, статистически значимые при сравнении показателей КГ с таковыми во 2-й подгруппе ($p < 0,05$).

Таблица 2

Выраженность депрессии (балл) у пациентов с ИМпСТ и реперфузией по шкале Бека при исходном тестировании

Показатель	ОГ		КГ
	подгруппа 1	подгруппа 2	
Общее количество баллов	12,5 [11,5; 16,0]	13,0 [10,0; 17,0]	13,5 [10,7; 15,5]*
Легкая депрессия	8,0 [7,0; 9,0] (n=3)	6,0 [5,0; 8,0] (n=7)	8,5 [6,4; 9,5] (n=9)
Умеренная депрессия	12,5 [12,0; 15,0] (n=12)	12,0 [11,0; 15,0] (n=37)	15,0 [14,0; 17,5] (n=17)
Выраженная депрессия	20,5 [20,0; 21,0] (n=2)	21,0 [20,0; 22,0] (n=11)	23,0 [21,0; 32,0] (n=9)

*достоверность различий показателей в КГ по сравнению с таковыми в 1-й подгруппе ($p < 0,05$).

Таблица 3

Выраженность ситуативно-личностной тревожности (балл) у пациентов с ИМпСТ и реперфузией при исходном тестировании

Уровень тревожности	ОГ		КГ
	подгруппа 1	подгруппа 2	
Ситуативная тревожность:	35,0 [30,0; 37,0]	38,0 [25,0; 42,0]	38,0 [35,0; 40,0]
низкий	—	20,0 [17,0; 24,0] (n=15)	30,5 [29,0; 31,5] (n=5)
умеренный	35,0 [29,0; 37,0] (n=15)	40,0 [37,0; 42,5] (n=36)	37,0 [35,5; 41,0] (n=28)
высокий	50,0 [45,0; 55,0] (n=2)	50,0 [47,0; 53,5] (n=4)	48,0 [47,0; 55,0] (n=2)
Личностная тревожность:	35,0 [33,0; 36,0]*	43,0 [38,0; 56,0]**	55,0 [50,0; 58,0]
низкий	—	—	—
умеренный	34,5 [32,0; 35,0] (n=14)	39,0 [37,0; 43,0] (n=35)	44,5 [39,0; 46,0] (n=4)
высокий	46,0 [45,0; 47,0] (n=3)	59,0 [55,0; 62,0] (n=20)	56,5 [54,0; 59,0] (n=31)

*достоверные различия при сравнении показателей в КГ с таковыми из 1-й подгруппы ($p < 0,05$);

**достоверные различия при сравнении показателей в КГ с таковыми из 2-й подгруппы ($p < 0,05$).

Таблица 4

Выраженность депрессии у пациентов с ИМпСТ и реперфузионным лечением через 12 мес

Показатель	ОГ		КГ
	подгруппа 1	подгруппа 2	
В целом по шкале Бека	5,0 [0,0; 9,0]	12,0 [6,0; 22,0]	11,0 [4,7; 14,0]
Легкая депрессия (до 9 баллов)	2,0 [0,0; 5,0] (n=13)	6,0 [4,5; 8,0] (n=28)	6,5 [3,4; 8,5] (n=23)
Умеренная депрессия (от 10 до 19 баллов)	12 [10,0; 14,0] (n=3)	15,0 [13,0; 17,0] (n=17)	15,0 [13,5; 16,5] (n=9)
Выраженная депрессия (более 19 баллов)	30,0 [30,0; 30,0] (n=1)	25,0 [23,0; 29,0] (n=10)	24,0 [22,0; 31,0] (n=3)

Таблица 5

Выраженность ситуативно-личностной тревожности (балл) у пациентов с ИМпСТ и реперфузионным лечением через 12 мес

Уровень тревожности	ОГ		КГ
	подгруппа 1	подгруппа 2	
Ситуативная тревожность:	35,0 [32,0; 39,0]*	36,0 [32,0; 41,0]**	38,0 [34,0; 41,0]
низкий	14,0 [14,0; 14,0] (n=1)	26,0 [25,0; 28,0] (n=9)	31,5 [27,0; 30,5] (n=5)
умеренный	35,0 [32,0; 37,0] (n=13)	37,0 [33,0; 40,0] (n=42)	39,0 [35,0; 42,0] (n=28)
высокий	45,0 [45,0; 46,0] (n=3)	46,0 [45,5; 47,0] (n=4)	47,0 [45,0; 52,0] (n=2)
Личностная тревожность	49,0 [46,0; 50,0]	33,0 [31,0; 35,0]**	54,0 [49,0; 56,0]
низкий	0	15,5 [13,5; 19,5] (n=12)	0
умеренный	34,0 [32,0; 36,0] (n=2)	34,0 [32,0; 35,0] (n=41)	44,0 [38,0; 45,0] (n=4)
высокий	49,0 [47,0; 50,0] (n=15)	47,0 [43,0; 55,0] (n=2)	55,5 [51,0; 57,0] (n=31)

*достоверные различия при сравнении показателей КГ с таковыми в 1-й подгруппе ($p < 0,05$);

**достоверные различия при сравнении показателей КГ с таковыми во 2-й подгруппе ($p < 0,05$).

ся к показаниям для назначения антидепрессантов [12, 13].

У пациентов КГ отмечалась достоверно чаще клинически выраженная депрессия по сравнению с пациентами из 1-й подгруппы ($p < 0,05$).

Исходно при первичном тестировании пациентов с реперфузией путем тромболизиса высокий уровень ситуативной тревожности зарегистрирован у 12% пациентов, 18% пациентов имели высокий уровень личностной тревожности. Средний уровень ситуативной тревожности выявлен у 88% пациентов, личностной тревожности — у 82%.

У 27% пациентов с ИМпСТ и первичным ЧКВ отмечался низкий уровень ситуативной тревожности, у 66% — умеренный и у 8% — высокий. Высокий уровень личностной тревожности в данной группе диагностирован у 36% пациентов, умеренный уровень личностной тревожности — у 64% обследованных.

Уровень личностной тревожности у пациентов с проведенной реперфузией, независимо от ее метода, был существенно ниже, чем у лиц КГ ($p < 0,05$).

Результаты анализа КЖ пациентов с ИМпСТ представлены на рис. 1, 2.

При анализе полученных данных отмечались существенные отличия КЖ у пациентов с различными способами реперфузионной терапии. Установлено, что физическое функционирование (65,0 [50,0; 72,0] баллов), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (32,0 [21,0; 43,0] балла), социальное функционирование (34,0 [23,0; 50,0] балла), жизненная активность (38,0 [29,0; 57,0] баллов), уровень психического здоровья (90,0 [50,0; 99,0] баллов) у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ были до-

стоверно выше по сравнению с пациентами с ИМпСТ и ТЛТ (50,0 [30,0; 56,0] баллов); 26,0 [20,0; 30,0] баллов, 30,0 [26,0; 35,0] баллов, 33,0 [27,0; 36,0] балла, 62,0 [55,0; 67,0] балла соответственно ($p < 0,05$)).

Уровень физического функционирования был достоверно выше у пациентов с ИМпСТ и реперфузионной терапией — 50,0 [30,0; 56,0] баллов, 65,0 [50,0; 72,0] баллов по сравнению с пациентами из КГ — 42,0 [33,0; 52,0] балла ($p < 0,05$).

Установлено, что у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ исходно ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, — 34,0 [21,0; 46,0] балла — существенно выше по сравнению с КГ — 23,0 [19,0; 35,0] балла ($p < 0,05$).

У пациентов с проведенной ТЛТ через 12 мес улучшился уровень КЖ по сравнению с исходным тестированием по шкалам физического функционирования с 50,0 [30,0; 56,0] баллов до 70,0 [60,0; 85,0], ($p < 0,05$); ролевого функ-

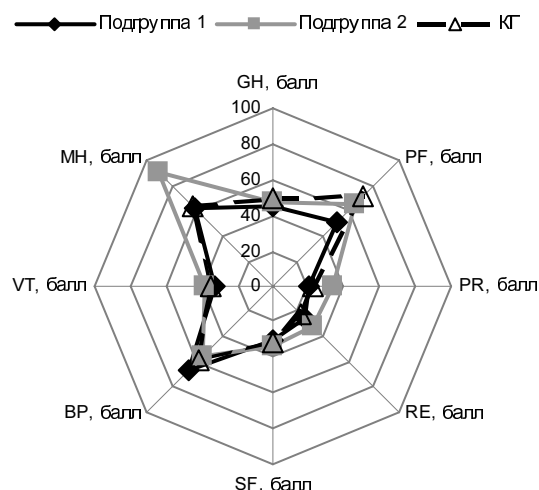


Рис. 1. Исходные показатели КЖ у пациентов с ИМпСТ с реперфузионной терапией

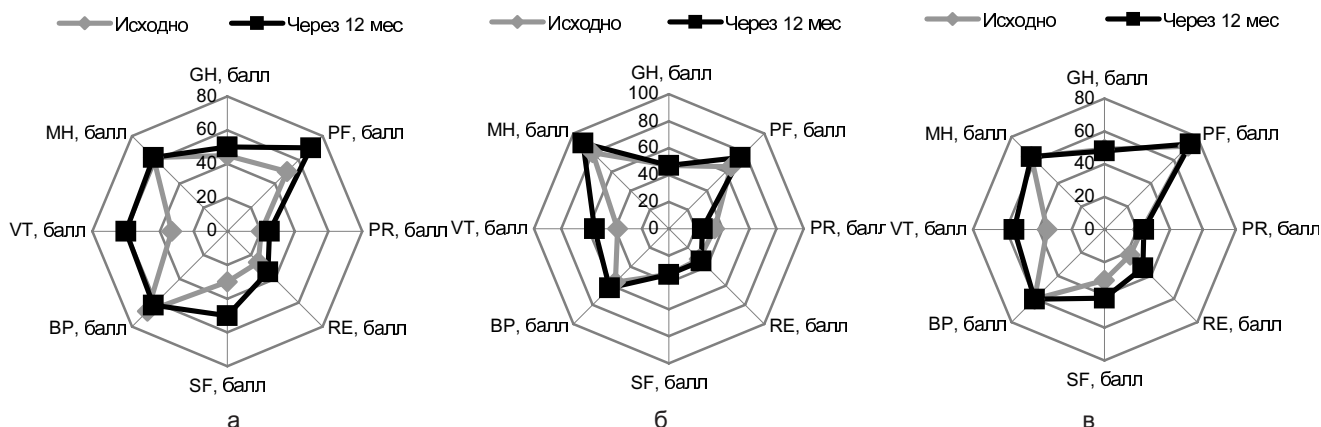


Рис. 2. КЖ у обследованных пациентов с ИМпСТ: а — с ТЛТ; б — с ЧКВ; в — КГ

ционирования, обусловленного физическим состоянием, — с 20,0 [13,0; 34,0] баллов до 25,0 [25,0; 50,0], ($p < 0,05$); социального функционирования — с 30,0 [26,0; 35,0] баллов до 50,0 [38,0; 50,0] ($p < 0,05$); жизненной активности — с 33,0 [27,0; 36,0] баллов до 60,0 [50,0; 65,0], ($p < 0,05$) (рис. 2, а).

Проведение ЧКВ способствовало существенному повышению уровня КЖ через 12 мес (рис. 2, б) по сравнению с исходными данными по показателям физического функционирования — с 65,0 [50,0; 72,0] баллов до 75,0 [56,0; 85,0] ($p < 0,05$); ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, — с 32,0 [21,0; 43,0] баллов до 34,0 [30,0; 67,0] ($p < 0,05$); жизненной активности — с 38,0 [29,0; 57,0] баллов до 55,0 [45,0; 65,0] ($p < 0,05$); психического здоровья с 80,0 [68,0; 88,0] баллов до 90,0 [50,0; 99,0] ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с проведенным ЧКВ улучшение КЖ отмечалось по большему количеству составляющих компонентов и было достоверно выше по сравнению с мужчинами, которым проводилась ТЛТ, по шкалам физического функционирования ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования, жизненной активности, психического здоровья.

Динамики КЖ у пациентов КГ не отмечено (рис. 2, в).

Уровень психического здоровья у пациентов 2-й подгруппы (90,0 [50,0; 99,0] баллов) был достоверно выше, чем у пациентов 1-й подгруппы (62,0 [56,0; 69,0] балла) и КГ (63,0 [52,0; 73,0] балла) ($p < 0,05$), а социальное функционирование имело обратную направленность и было выше у пациентов с ИМпСТ после ТЛТ (50,0 [38,0; 50,0] баллов), чем после ЧКВ (34,0 [27,0; 38,0] балла) ($p < 0,05$).

Согласно представленным данным, достоверные различия в выраженности и частоте встречаемости депрессии через 12 мес наблюдения у обследованных пациентов с ИМпСТ не выявлены.

Через 12 мес уровень ситуативной тревожности у пациентов с ИМпСТ и проведенной реперфузионной терапией (ТЛТ, ЧКВ) был достоверно ниже, чем у лиц КГ. Наиболее низкий уровень личностной тревожности отмечен у пациентов с реперфузионной терапией путем ЧКВ и имел достоверные различия по сравнению с пациентами с ТЛТ и лицами без реперфузии ($p < 0,05$).

Уровень депрессии у пациентов с ИМпСТ и ТЛТ через 12 мес был достоверно ниже по сравнению с данными первичного тестирования ($p < 0,05$), у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ он составил 12,0 [6,0; 22,0] баллов против 13,0 [10,0; 17,0] баллов ($p < 0,05$). Подобная динамика не выявлялась у лиц КГ. Таким образом, проведение реперфузии независимо от метода способствует снижению уровня депрессии в отдаленном периоде.

Уровень ситуативной тревожности снизился через 12 мес у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ ($p < 0,05$), а у пациентов с ИМпСТ и ТЛТ остался неизменным.

Личностная тревожность достоверно повысилась у пациентов с ТЛТ и существенно снизилась у лиц с ЧКВ ($p < 0,05$). Динамики личностной и ситуативной тревожности в КГ не выявлено.

Учитывая, что психоэмоциональный статус является одним из компонентов КЖ, проведен поиск корреляционных связей между шкалами КЖ и выраженностью тревожно-депрессивных расстройств у обследованных пациентов.

У пациентов с ИМпСТ и ТЛТ с высоким уровнем депрессии исходно наблюдалась выраженная отрицательная корреляционная связь с общим состоянием здоровья ($r = -0,86$, $p = 0,03$); жизнеспособностью ($r = -0,86$, $p = 0,03$); выраженная корреляционная связь с интенсивностью боли ($r = 0,86$, $p = 0,03$).

Умеренная отрицательная корреляционная связь среднего уровня депрессии отмечалась исходно и через 12 мес у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ с жизненной активностью ($r = -0,46$, $p = 0,044$; $r = -0,36$, $p = 0,03$); физическим функционированием ($r = -0,42$, $p = 0,05$; $r = -0,22$, $p = 0,03$); ролевым функционированием, обусловленным физическим состоянием ($r = -0,52$, $p = 0,01$; $r = -0,22$, $p = 0,04$).

Выявлена выраженная корреляция высокого уровня депрессии и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ как исходно ($r = -0,82$, $p = 0,03$), так и через 12 мес ($r = -0,74$, $p = 0,04$).

В КГ умеренную отрицательную корреляционную связь исходно и через 12 мес установили с умеренным уровнем депрессии и показателем общего состояния здоровья ($r = -0,22$, $p = 0,04$; $r = -0,24$, $p = 0,03$); физическим функционированием ($r = -0,47$, $p = 0,03$; $r = -0,27$, $p = 0,88$).

Следовательно, КЖ у мужчин трудоспособного возраста с ИМпСТ и ТЛТ с высоким уровнем депрессии характеризуется снижением общего состояния здоровья; интенсивности боли; жизненной активности; психического здоровья.

У пациентов с ИМпСТ и ЧКВ со средним уровнем депрессии и КЖ наблюдалось снижение жизненной активности; физического функционирования; ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, повышением интенсивности боли; с высоким уровнем тревожно-депрессивного статуса — снижение ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

Выводы

1. КЖ у пациентов с ИМпСТ и реперфузией имеет достоверные отличия от КЖ у пациентов без реперфузии как при первичном тестировании, так и через 12 мес наблюдения. Вид реперфузионной терапии (ТЛТ, ЧКВ) не оказывал достоверного влияния на КЖ при исходном тестировании. Проведение реперфузионной терапии независимо от способа улучшает уровень физического функционирования, жизненной активности по сравнению с пациентами, которые не получали реперфузионную терапию. Через 12 мес КЖ пациентов с ЧКВ было достоверно лучше по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и психического здоровья.

2. Уровень депрессии у пациентов с ИМпСТ при различных способах реперфузии существенно ниже, чем у пациентов без нее. Для пациентов с реперфузией характерно снижение уровня депрессии через 12 мес.

3. При первичном обследовании уровень личностной тревожности не имел достоверных различий у пациентов с ИМпСТ и реперфузией. Через 12 мес наблюдения он достоверно повысился у пациентов с ИМпСТ и ТЛТ и достоверно снизился у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ ($p < 0,05$).

4. Исходные уровни ситуативной тревожности не имели различий во всех обследованных группах. Через 12 мес только у пациентов с ИМ и ТЛТ отмечался достоверно более низкий уровень ситуативной тревожности относительно пациентов без реперфузии ($p < 0,05$).

5. Пациенты мужского пола с ИМпСТ с вырженными депрессивными и тревожными рас-

стройствами дополнительно к лечению по протоколам нуждаются в консультации психолога и психологической поддержке.

Контактная информация:

Гальцова Ольга Анатольевна — асс. кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. тел. (+375 17) 265-20-27.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Г. О. А., Р. В. В., Т. Т. Д.
Сбор и обработка материала: Г. О. А.
Статистическая обработка данных: Г. О. А.
Написание текста: Г. О. А.
Редактирование: Г. О. А., Т. Т. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Oshchepkova E. V., Efremova Yu. E., Karpov Yu. A. Incidence and myocardial infarction mortality in the Russian Federation in 2000—2011. *Terapevt. arkh.* 2013; 4: 4—10. (in Russian)
2. Mukhin N. A., Shestov D. B. Social-economic factors of coronary heart disease. *Kardiologiya.* 1992; 32(2): 78—81. (in Russian)
3. Lauzon C., Beck C. A., Huynh T., et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *Can. Med. Assoc. J.* 2003; 168(5): 547—52.
4. Williams S., Kasl S. V., Heint A., et al. Depression and risk of heart failure among the elderly: a prospective community-based study. *Psychosom. Med.* 2002; 64(1): 6—12.
5. Upnitskiy A. A., Manoshkina E. M., Khanina N. Yu. i dr. Comparison of influence of an enalapril and irbesartan on quality of life of patients with chronic heart failure. *Klin. farmakologiya i terapiya.* 2001; 10(3): 26—8. (in Russian)
6. Belenkov Ju. N., Ageev F. G., Mareev V. Ju. Epidemiological researches of heart failure. *Serdech. nedostatochnost.* 2002; 3(2): 57—8. (in Russian)
7. Miedema M. D., Newell M. C., Duval S., et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 124(15): 1636—44.
8. Zellweger M. J. Coronary artery disease and depression. *Eur. Heart J.* 2004; 25(1): 3—9.
9. Ware J. E., Kosinski M. S., Keller D. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a users manual.* Boston. Mass; 1994: 12—36.
10. Hanin Ju. L. *The short management to application of a scale of jet and personal uneasiness of Ch.D.* Spilberger. LNIIFK; 1976. (in Russian)
11. Mackevich S. A., Bazbuk O. A., Atroshhenko E. C. i dr. Depressive and alarming disorders of patient with recurrent angina in the remote period after operation of coronary shunting. *Kardiologija v Belarusi.* 2012; 3: 9—26. (in Belarus)
12. Friedmann E., Thomas S. A., Liu F., et al. Relationship of depression, anxiety and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am. Heart J.* 2006; 152(5): 940—8.
13. Ivanov S. V. Depression and cardiovascular pathology. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija.* 2009; 11(3): 27—31. (in Russian)

Поступила 13.07.16.

Л. В. ШАЛЬКЕВИЧ, И. В. ЖЕВНЕРОНОК

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Рассматриваются особенности течения мигрени в зависимости от возраста начала и характера формы мигрени (с аурой и без ауры) на протяжении первых трех лет от дебюта заболевания. Исследование выполнено у детей ($n=238$) в возрасте от 3 до 16 лет, из них у 142 мигрень без ауры, у 96 — с аурой. В ходе исследования установлено, что мигрень без ауры манифестирует раньше — в возрасте 6 лет, с аурой — в 11 лет. Отмечены закономерности течения по частоте: количество приступов увеличивается на 2-м году с последующим увеличением на 3-м у детей с отягощенной наследственностью по мигрени и наличием перинатальной патологии. При отсутствии наследственной отягощенности и патологии в анамнезе отмечалось более легкое течение — с уменьшением (и даже отсутствием) приступов на 3-м году. Установлено, что у пациентов с периодическими синдромами (циклическая рвота, доброкачественное пароксизмальное головокружение, абдоминальная мигрень) в анамнезе дебют мигрени более ранний с более высокой частотой приступов уже на 1-м году, что может быть использовано как предиктор тяжести заболевания в течение первых трех лет.

Предложен метод оценки тяжести течения мигрени на основании частоты приступов и наличия осложнений.

Ключевые слова: дети, мигрень с аурой, мигрень без ауры, частота приступов, наследственность, перинатальная патология.

CHILDISH MIGRAINE SPECIFIC FEATURES AND SEVERITY ASSESSMENT

The migraine course peculiarities depending on the migraine debut time and form (accompanied by aura and without it) during the first three years after the disease start are discussed. The research was performed in children ($n=238$) aged three to sixteen including 142 children with migraine without aura and 96 children with migraine accompanied by aura. During the research migraine without aura was determined to manifest in children younger six years and migraine with aura began to manifest later — in 11 year children. The disease course regularities were noted according to seizure frequencies: amount of seizures increased during the second year after the manifestation increasing further during the third year in cases of the migraine inheritance and perinatal pathology. In cases lacking migraine inheritance and perinatal pathology the disease had milder course the number seizures reducing (or even absent) during the third year after the manifestation. The patients with periodical syndromes (periodical vomiting, benign paroxysmal vertigo, abdominal migraine) in the anamnesis were observed the migraine manifestation earlier the seizure frequency being more frequent during first year. The fact could be used as the predictor of the disease severity for the first three years after the manifestation. The authors proposed a method for the migraine severity estimation basing on the seizure frequency and complications presence.

Key words: children, migraine accompanied by aura, migraine without aura, seizure frequency, inheritance, perinatal pathology.

HEALTHCARE. 2016; 9: 11—17.

CHILDISH MIGRAINE SPECIFIC FEATURES AND SEVERITY ASSESSMENT

L. V. Shalkevich, I. V. Zhevneronok

Мигрень — хроническое заболевание, которое проявляется повторными атаками интенсивной головной боли пульсирующего характера, чаще в одной половине головы, преимущественно в глазнично-лобно-височной области (или по гемитипу), и сопровождающейся тошнотой и/или рвотой, плохой переносимостью яркого света (фотофобией) и/или громких звуков (фонофобией), а также сонливостью или снижением трудоспособности после завершения приступа.

По данным Всемирной организации здравоохранения, первичные головные боли находятся на 10-м месте среди всех состояний, приводящих к утрате работоспособности, а мигрень внесена в список 19 заболеваний, в наиболь-

шей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов [1, 2].

Актуальность проблемы данной патологии для государства обусловлена большими экономическими затратами. Так, в 2010 г. в США прямые и непрямые расходы на лечение мигрени составили 3,2 млрд долларов (за год) на амбулаторном этапе, 700 млн долларов в палатах интенсивной терапии и 375 млн долларов в стационаре [3]. Общая стоимость лекарственных средств (для купирования приступов мигрени, превентивной терапии) может достигать 1,5 млрд долларов США ежегодно [4]. Потерянная производительность из-за мигрени формирует финансовые убытки для государства намного больше, чем расходы здраво-

охранения на лечение головной боли в любой стране мира [5].

Распространенность данной патологии в детском возрасте за последние десятилетия значительно увеличилась. По исследованиям M. Sillanpaa и P. Antilla, частота мигрени среди детей 7-летнего возраста в 1974 г. составляла 1,9% [6], в настоящее время она варьирует от 3% среди детей дошкольного возраста до 20% у подростков [5, 7, 9, 10]. Заболевание имеет большую длительность существования во времени (чаще десятилетия) с меняющейся частотой атак. Проводилось наблюдение за детьми 7-летнего возраста с последующим контролем в 14 лет. Установлено, что в 22% случаев приступы отсутствовали (ремиссия), в 37% — наблюдалось снижение частоты, в 41% — частота сохранялась или отмечено ухудшение течения заболевания [6]. На сегодняшний день не известно, какие факторы определяют течение заболевания в детском возрасте, что может определять в дебюте заболевания большую частоту и тяжелое течение. Частые головные боли оказывают влияние на социальную адаптацию ребенка, учебную и внешкольную активность [11]. Хроническая мигрень является существенной международной проблемой не только у взрослых, но также у детей и подростков [12, 13], она более рефрактерна к лечению, особенно если развивается рано или когда время от начала первых атак мигрени до хронической формы составляет менее 1 года [14]. При хронических головных болях у 63% детей отмечаются депрессия, тревога, нарушение сна [15], которые в совокупности с частыми цефалгиями могут снижать качество жизни. Высокая частота приступов предполагает использование большого количества анальгетических лекарственных средств, которые могут вызывать нежелательные реакции и способствовать изменению нейропластичности центральных серотонинэргических путей, способствуя анальгетической толерантности и переходу в хроническую форму мигрени.

Несмотря на распространенность заболевания в детской популяции и растущий интерес исследователей к данной проблеме, работ, посвященных изучению отдельных форм мигрени у детей, мало. Согласно Международной классификации головных болей, она имеет множество различных форм [16, 17], отличающихся клинической симптоматикой и прогнозом, что

вызывает определенные трудности не только в лечении, но и при дифференциальной диагностике с аурой при эпилепсии, транзиторными ишемическими атаками, со вторичными цефалгиями мигренозного характера и др. [18, 19]. В детской популяции с разной степенью доминирования встречаются мигрень без ауры (МБА) и мигрень с аурой (МСА). Одна из нерешенных проблем заболевания — невозможность прогнозирования «поведения» МБА и МСА во времени, в каких случаях у ребенка ожидать редкие короткие приступы, а в каких — тяжелое течение с частыми атаками и/или осложнениями. До настоящего времени не изучены закономерности течения заболевания в детском возрасте, преморбидные факторы, наличие которых может давать прогноз на более тяжелое течение уже в первые годы заболевания.

На сегодняшний день отсутствуют четкие единые подходы к оценке тяжести заболевания у детей в зависимости от частоты приступов за определенный период, что крайне необходимо для практикующего врача в условиях ограниченного времени для принятия решения о дальнейшей тактике. Разная интерпретация детскими врачами состояния пациента с одной и той же частотой приступов создает условия для полипрагмазии, спорных и конфликтных ситуаций.

Цель исследования — проанализировать и выявить закономерности течения МБА и МСА у детей и подростков в первые 3 года от манифестации заболевания, оценить частоту атак и уточнить факторы, влияющие на них в дебюте заболевания.

Материал и методы

При отборе пациентов с диагнозом мигрени руководствовались рекомендациями Международного классификационного комитета по головным болям [16]. Наблюдение за пациентами начиналось с первых приступов предполагаемой мигрени (возможная мигрень) или на 1-м году заболевания. В последующем наблюдении при повторении и наличии не менее 5 приступов для МБА и не менее 2 приступов для МСА выставлялся диагноз мигрени соответствующей формы и осуществлялся клинический контроль в течение 3 лет. Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 3 до 16 лет, приступы МСА или МБА, ведение дневника головной боли (с подсчетом частоты приступов,

наличия осложнений и др.), заполнение опросника PedQL и анкеты HALT (время, потерянное из-за головной боли за последние 3 мес), наличие информированного согласия родителя/опекуна ребенка при тактическом выборе превентивного лечения.

Участники исключались из обследования при обнаружении у них грубой органической патологии, при несоблюдении правил ведения дневника головной боли, при отказе родителей или невозможности дальнейшего сотрудничества, также исключались пациенты, в ходе заболевания у которых отмечалось наличие приступов двух разных форм мигрени (МБА и МСА).

Использовались клинический, анкетный, нейрофизиологический и статистические методы исследования. Для решения поставленных задач методом целевого отбора выполнено когортное обсервационное, ретроспективно-проспективное сравнительное исследование. Ретроспективную часть составлял анализ наследственной отягощенности по мигрени, преморбидного периода, включая: пренатальный, перинатальный, грудного и раннего детского возраста, активно проводился диагностический поиск по выявлению периодических синдромов, иногда предшествующих развитию мигрени: циклические рвоты (ЦР), доброкачественные пароксизмальное головокружения детского возраста (ДПГ), абдоминальная мигрень (АМ). Проспективная часть включала изучение клинических характеристик приступов и их частоты, оценку качества жизни с учетом частоты приступов и осложнений, коморбидных состояний и выбор стратегии лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса, при значительных отклонениях делалась попытка нормализовать данные, применяя различные обратимые преобразования: логарифмирование, двойное логарифмирование, вычисление обратных, преобразование Бок-

са — Кокса. Изучали распределение полученных значений и принимали решение о последующем использовании параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, при соответствии преобразованного распределения нормальному данные после соответствующего обратного преобразования представлялись в виде среднего арифметического значения и доверительных интервалов. В противном случае данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (Q25, Q75; Q_{\min} , Q_{\max}). Качественные параметры представлены в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. При сравнении значений количественных показателей в двух группах, имеющих Гауссово распределение, использовали двусторонний тест Стьюдента. При сравнении количественных показателей в 3 группах и более применяли дисперсионный анализ. Для определения различий между группами использовали post hoc анализ Тьюки. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двусторонний точный тест Фишера. При сравнении количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в двух группах использовали двусторонний тест Уилкоксона — Манна — Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывали наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более использовали тест Краскела — Уоллиса с последующим post hoc анализом.

При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p=0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование 238 пациентов разделены по диагнозу на две группы сравнения — МБА и МСА. Группа с диагнозом МБА составила 142 пациента, из них 90 (63,4%) — лица мужского пола и 52 (36,6%) — женского. В группу с диагнозом МСА вошли 96 пациентов, из них 61 (63,5%) — лица женского пола и 35

(36,5%) — мужского. Возраст детей при манифестации заболевания и развитии первого приступа с клиническими характеристиками мигрени статистически значимо отличался в исследуемых группах ($p_{\text{Уилкоксона — Манна — Уитни}} < 0,0001$): в группе МБА он составил 6 (лет) ($Q_{25}=5, Q_{75}=7, Q_{\min}=3, Q_{\max}=13$), в группе МСА — 11 ($Q_{25}=9, Q_{75}=12, Q_{\min}=5, Q_{\max}=16$). Также установлено, что при наличии в анамнезе детских периодических синдромов (ДПС), таких как ЦР или ДПГ, манифестация приступа с клиническими характеристиками мигрени происходила раньше, преимущественно в дошкольном возрасте. Распределение пациентов с МБА и МСА по возрасту на момент 1-го приступа с учетом ДПС в анамнезе представлено на рис. 1 (цв. вклейка).

Анализ полученных данных позволяет предположить, что наличие периодических синдромов может быть одним из факторов, утяжеляющих заболевание с возможной манифестацией классических приступов мигрени в дошкольном возрасте.

В первый год заболевания частота приступов мигрени у всех пациентов варьировала в большом диапазоне — 4 ($Q_{25}=3, Q_{75}=5, Q_{\min}=1, Q_{\max}=18$). Выявлены статистически значимые отличия по количеству приступов в 1-й год заболевания ($p_{\text{Уилкоксона — Манна — Уитни}} < 0,0001$) с преобладанием в группе МБА: 5 ($Q_{25}=4, Q_{75}=7, Q_{\min}=1, Q_{\max}=18$) лет по сравнению с МСА ($n=96$), при которой частота была примерно в 2 раза меньше — 2 ($Q_{25}=2, Q_{75}=3, Q_{\min}=1, Q_{\max}=10$) (рис. 2, цв. вклейка). Установлено, что у детей, в анамнезе, у которых были ЦР, ДПГ или АМ, частота приступов была значимо выше.

Для уточнения влияния наследственности по мигрени (Н) и/или перинатальной патологии (П) на частоту приступов в дебюте заболевания пациенты разделены внутри каждой группы, и по сочетанию факторов Н и П сгруппированы четыре вида возможных комбинаций:

Н–П– — отсутствие наследственной отягощенности по мигрени и патологии в перинатальный период;

Н+П– — наличие отягощенной наследственности по мигрени и отсутствие патологии в перинатальный период;

Н–П+ — отсутствие наследственной отягощенности по мигрени и наличие патологии в перинатальном периоде;

Н+П+ — наличие наследственной отягощенности по мигрени и патологии в перинатальный период. Распределение пациентов по подгруппам представлено в табл. 1.

Анализ post-hoc в подгруппах показал значимые различия ($p < 0,05$) в подгруппе МБА с Н+П+, где частота заболевания выше по сравнению с подгруппами МСА. Частота возникновения приступов в 1-й год заболевания (в виде логарифмированных показателей) в подгруппах МБА и МСА с учетом Н и П представлена на рис. 3 (цв. вклейка).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что при наличии патологии в перинатальный период у детей с МБА можно ожидать большую частоту приступов в 1-й год заболевания, а при сочетании таких факторов, как Н, П и наличие ДПС в анамнезе, количество их будет наибольшим.

Частота атак мигрени за 2-й год заболевания статистически значимо выше при МБА ($p_{\text{Уилкоксона — Манна — Уитни}} < 0,0001$): 8 ($Q_{25}=6, Q_{75}=10, Q_{\min}=3, Q_{\max}=22$) по сравнению с МСА — 3, ($Q_{25}=2, Q_{75}=4, Q_{\min}=2, Q_{\max}=20$). Частота приступов во 2-й год заболевания у детей с МБА и МСА (с учетом ДПС) представлена на рис. 4 (цв. вклейка). Результаты исследования показали, что наличие в анамнезе у пациентов ЦР, ДПГ или АМ является фактором, отягощающим заболевание (вне зависимости от формы), с количеством приступов (в большинстве случаев) больше, чем показатели медианы.

Анализ post-hoc в подгруппах показал значимые различия ($p < 0,05$) в частоте приступов у детей с МБА и наличием патологии в перинатальный период, у них она была выше. Среди пациентов с МСА наибольшее количество атак отмечено у детей с Н+П+, кроме того, именно в

Таблица 1

Распределение пациентов на подгруппы с учетом Н и П

Диагноз	Н–П–		Н+П+		Н–П+		Н+П–		Всего...	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МБА	15	10,6	21	14,8	97	68,3	9	6,3	142	100
МСА	11	11,5	20	20,8	24	25	41	42,7	96	100

этой подгруппе встречались пациенты с ДПС в виде АМ (n=3) и 1 пациент с ЦР. Частота приступов во 2-й год заболевания (в виде логарифмированных показателей) в подгруппах МБА и МСА с учетом Н и П представлена на рис. 5 (цв. вклейка).

Частота приступов на 3-й год заболевания у всех пациентов с мигренью отличалась большим размахом, в этот период отмечены случаи как с отсутствием атак мигрени ($Q_{\min}=0$), так и с увеличением их до 26 ($Q_{\max}=26$). Средний показатель составил 4 ($Q_{25}=2$, $Q_{75}=6$). Анализ распределения количества атак внутри каждой группы за указанный период показал, что частота приступов статистически выше была у детей с МБА ($p_{\text{Уилкоксона—Манна—Уитни}} < 0,0001$) — 5 ($Q_{25}=4$, $Q_{75}=7$, $Q_{\min}=0$, $Q_{\max}=26$), чем у пациентов МСА — 2 ($Q_{25}=0$, $Q_{75}=3$, $Q_{\min}=0$, $Q_{\max}=15$).

При анализе post-hoc установлены значимые отличия в частоте приступов у детей с МБА ($p < 0,05$). Также различались пациенты подгруппы Н–П– — в подавляющем большинстве (в 8 случаях из 9) отсутствие атак мигрени на протяжении года отмечено у лиц без отягощенной наследственности по заболеванию и отсутствием перинатальной патологии. Частота приступов в 3-й год заболевания (в виде логарифмированных показателей) в подгруппах МБА и МСА с учетом Н и П представлена на рис. 6 (цв. вклейка).

Изучение частоты атак МБА и МСА во времени как повторяющихся событий позволило оценить динамику медиан за 3 года с выявлением похожести поведения в виде учащения приступов на 2-м году заболевания и с высокой статистической достоверностью ($p < 0,0001$) возникновения более частых приступов при МБА. Графи-

ческое изображение динамики медиан частоты приступов в 1-й, 2-й и 3-й годы заболевания МБА и МСА представлено на рис. 7.

Анализ данных динамики частоты в подгруппах с учетом Н и/или П выявил некоторые закономерности в течении заболевания: нарастание количества приступов на 3-м году отмечалось и при МБА, и при МСА в подгруппах с Н+П+; постепенное урежение приступов к 3-му году происходило в подгруппе МБА с Н+П–, также наименьшее количество приступов с минимальным подъемом на 2-м году и единичными на 3-м отмечено у пациентов с МСА, в анамнезе у которых не было патологии в перинатальном периоде. Графическое изображение динамики медиан частоты приступов за 1-й, 2-й и 3-й годы заболевания МБА и МСА в подгруппах с учетом Н и П представлено на рис. 8.

По дневнику головной боли проведена оценка провоцирующих факторов атак мигрени. Среди выявленных триггеров у детей с МБА преобладающую роль занимают психоэмоциональные факторы в 83,1% случаев, при МСА в 42,5% случаев отмечено сочетание психоэмоциональных факторов со зрительным или слуховым воздействием (длительные игры в компьютере или мобильном телефоне, громкая музыка, длительное нахождение в шумном помещении и др.). Ни в одном случае не выявлены пищевые провоцирующие факторы. Установлено, что в период учащения приступов МБА у 111 (78%) детей коморбидно проявлялся астенический синдром.

Также проводился анализ показателей качества жизни (КЖ) с использованием русской версии опросника 4.0 PedsQL в сопоставлении с данными индекса HALT (время, потерянное из-за головной боли за последние 3 мес),

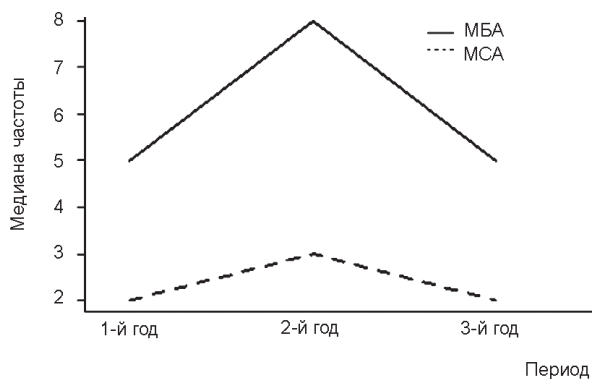


Рис. 7. Динамика частоты приступов за 1-й, 2-й и 3-й годы заболевания МБА и МСА

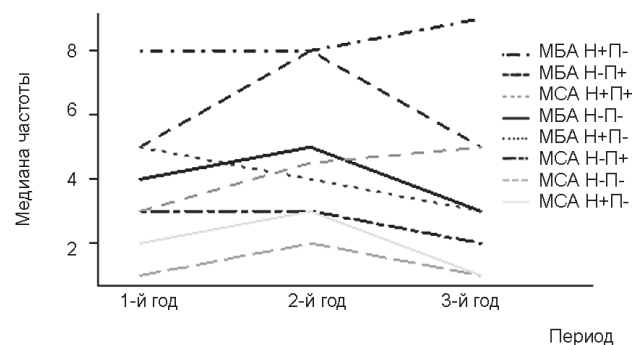


Рис. 8. Динамика частоты приступов за 1-й, 2-й и 3-й годы заболевания МБА и МСА с учетом Н и П

Таблица 2

Степень тяжести мигрени у детей в зависимости от частоты приступов за 3 мес и наличия осложнений

Параметр	Степень тяжести мигрени		
	легкая	средняя	тяжелая
Количество приступов	до 3	4—9	10 и более
Осложнения	Отсутствуют*	Отсутствуют или один мигренозный статус	Мигрень — триггер эпилептического приступа (мигрень-эпилепсия)**. Пролонгированная аура без инфаркта**. 2 и более мигренозных статуса**. Хроническая мигрень

*при наличии одного приступа в виде мигренозного статуса течение заболевания оценивают как средней степени тяжести;
 ** при наличии данного осложнения вне зависимости от количества приступов мигрени за последние 3 мес расценивают как тяжелое течение.

подсчетом количества приступов мигрени (за последние 3 мес на момент обращения и анкетирования) и наличием осложнений. Выявлена прямая зависимость между частотой приступов и ухудшением КЖ (преимущественно психоэмоциональная и социальная сфера). При проведении исследования по сопоставлению КЖ и частоты атак предложена оценка степени тяжести мигрени, основанная на количестве приступов за последние 3 мес и наличии осложнений (мигрень — триггер эпилептического припадка, мигренозный статус, хроническая мигрень), результаты представлены в табл. 2.

Степень тяжести меняется с течением времени, что позволяет вариабельно подходить к мигрени на разных этапах ее течения и дифференцированно осуществлять лечение.

Таким образом, на основании полученных данных при выполнении исследования статистически значимо установлено, что:

1) МБА манифестирует раньше и проявляется у детей в возрасте 6 лет, МСА — 11;

2) наличие в анамнезе ДПС (ЦР или ДПГ) при МБА, а также ЦР или АМ при МСА является прогностическим фактором по раннему дебюту заболевания (при МБА во всех случаях в дошкольном возрасте) и с высокой вероятностью большой частоты приступов в первые годы заболевания;

3) при сочетании факторов наследственности по мигрени, патологии в перинатальный период и ДПС можно ожидать наиболее тяжелое течение при МБА (в меньшей степени при МСА) с частыми приступами в 1-й год заболевания и последующим нарастанием атак на протяжении 3 лет;

4) при отсутствии отягощенной наследственности по мигрени, патологии в перинатальный пери-

од и ДПС в анамнезе можно прогнозировать редкие приступы с минимальным учащением на 2-м году и возможным отсутствием атак на 3-й год;

5) учащение приступов отражается на качестве жизни пациентов (преимущественно психоэмоциональная и социальная сфера), при МБА часто с формированием астенического синдрома, что следует учитывать при выборе стратегии лечения путем коррекции коморбидных нарушений.

Дополнительно предложено разделение заболевания по степени тяжести с переходом из одной степени в другую в зависимости от частоты приступов и осложнений за последние 3 мес на момент обращения, что дает возможность врачу без дополнительного анкетирования в условиях минимального времени оценить состояние пациента и выбрать тактику ведения.

Контактная информация:

Шалькевич Леонид Валентинович — к. м. н., доцент, зав. кафедрой детской неврологии, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Беларусь. Белорусская медицинская академия последипломного образования. г. Минск, ул. Орловская, 66, корп. 1; e-mail: leoshal@yahoo.com.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Stovner L. J., Hagen K., Jensen R., et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193—210.
2. World Health Organization (2001). *The World Health Report 2001*. WHO, Geneva: 19—45.
3. Insinga R. P., Ng-Mak D. S., Hanson M. E. Costs associated with outpatient, emergency room and inpatient care for migraine in the USA. *Cephalalgia*. 2011; 31: 1570—5.
4. Goldberg L. D. The cost of migraine and its treatment. *Am. J. Manag. Care*. 2005; 11: S62—S67.
5. World Health Organization, *Lifting the Burden. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World*. A

Collaborative Project of World Health Organization and Lifting the Burden. Geneva: World Health Organization; 2011.

6. Sillanpaa M., Antilla P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old school children. *Headache*. 1996; 36: 466—70.

7. Lewis D. Pediatric Migraine. *Neurol. Clin.* 2009; 27: 481—501.

8. Hershey A. D., Winner P. K. Pediatric migraine: recognition and treatment. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2005; 105: 2S—8S.

9. Hershey A. D. Pediatric headache: update on recent research. *Headache*. 2012; 52(2): 327—32.

10. Abu-Arafeh I., Razak S., Sivaraman B., Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010; 52(12): 1088—97.

11. Fuh J. L., Wang S. J., Lu S. R., et al. Headache disability among adolescents: a student population-based study. *Headache*. 2010; 50(2): 210—8.

12. Wiendels N. J., Geest M. C., Neven A. K., et al. Chronic daily headache in children and adolescents. *Headache*. 2005; 45(6): 678—83.

13. Koenig M. A., Gladstein J., McCarter R. J., et al. Chronic daily headache in children and adolescents

presenting to tertiary headache clinics. *Headache*. 2002; 42(6): 491—500.

14. Bigal M. E., Lipton R. B. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006; 46(9): 1334—43.

15. Guidetti V., Galli F. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache: pathophysiology, etiology, and diagnosis. *Curr. Pain. Headache*. 2002; 6(6): 492—7.

16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *International Classification of Headache Disorders, second edition. Cephalalgia*. 2004; 24 (Suppl. 1): S1—S160.

17. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia*. 2013; 33(9): S629—S808.

18. Lvova O. A., Zhevneronok I. V., Shalkevich L. V., Prusakova T. S. Klinicheskie proyavleniya debyuta i problemy diagnostiki bolezni moyamoya. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2016; 116(1): 10—7. (in Russian)

19. Shalkevich L. V., Zhevneronok I. V., Shanko G. G. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti ehpilepsii i migreni y detej. *ARS medica*. 2011; 6(42): 4—11. (in Russian)

Поступила 23.06.16.

Э. К. СИДОРОВИЧ

ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИНФЕКЦИЙ, ИНСУЛЬТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ИНФАРКТА МОЗГА

РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучение частоты выявления и выраженности системного воспаления, предшествующих и хронических инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии, а также влияния этих факторов и их сочетаний на течение и исходы инфаркта мозга (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 308 пациентов с острым ИМ при атеросклерозе экстракраниальных артерий различной выраженности. Для комплексной оценки наличия, выраженности, сочетаний системного воспаления, инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии и наличия иммуноглобулинов (Ig) М к вирусу простого герпеса (ВПГ) применено фенотипирование с аббревиатурой ВИДА («В» — воспаление, «И» — предшествующие ИМ и хронические инфекции, «Д» — депрессия иммунного ответа, «А» — антитела IgМ к ВПГ) с градацией каждой составляющей в зависимости от наличия и/или выраженности.

Результаты. Установлены фенотипы ВИДА с наиболее низкой выживаемостью (41,7%), характеризующиеся сочетанием системного воспаления (повышение уровня СРБ более 3,0 мг/л) с наличием предшествующих и хронических инфекций («В_{3,4}И_{2,3}Д_{0,2}А_{0,1}»). Наличие в данной группе пациентов признаков иммунодепрессии (снижение уровня CD3+ ниже 57,7%, CD3+CD4+ ниже 33,5%) сопровождалось повышением числа инфекционных осложнений ИМ до 46,8% и снижением выживаемости до 39,7% в общей группе «В₃В₄» и 25,0% — при «В₄». Установлена связь суммарного балла фенотипа ВИДА≥7 с более выраженным неврологическим, функциональным дефицитом, со снижением общей выживаемости на 3-м году наблюдения до 45,5% по сравнению с 88,0% при суммарном балле ВИДА≤6.

Ключевые слова: фенотипирование инфаркта мозга, системное воспаление, инфекции, иммунодепрессия, иммуноглобулины М к вирусу простого герпеса, общая выживаемость.

EFFECTS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, INFECTIONS, STROKE-INDUCED IMMUNODEPRESSION OF VARYING SEVERITY ON THE ISCHEMIC STROKE PROGNOSIS AND OUTCOMES

Objective. To investigate the detection rate and severity of systemic inflammation, of preceding and chronic infections, of stroke-induced immune depression and effects of these factors and their combinations on the ischemic stroke prognosis and outcomes.

Materials and methods. 308 ischemic stroke patients with the extracranial arteries atherosclerosis of varying severity were examined. The integrated evaluation of the severity and combinations of systemic inflammation, infections, stroke-induced immune depression and of presence of immunoglobulin (Ig) M antibodies to the herpes simplex virus (HSV) was based on phenotyping abbreviated as VIDA (V — inflammation, I — preceding and chronic infections, D — immune response depression, A — IgM antibodies to HSV) with grading each constituent depending on its presence and severity.

Results. The lowest survival rate (41.7%) VIDA phenotypes were identified as characterized by a combination of systemic inflammation (CRP levels over 3.0 mg/l) with the presence of preceding and chronic infections (« $V_{3,4}I_{2,3}D_{0,2}A_{0,1}$ »). Having patients who had symptoms of immune depression (CD3+ T lymphocytes levels decrease below 57.7%, CD3+CD4+ below 33.5%) in this group was accompanied by an increased number of infectious complications up to 46.8% and a reduced survival rate up to 39.7% in the general group « V_3, V_4 » and 25.0% in the group V_4 . A correlation was revealed between the total VIDA phenotype score $e \geq 7$ and more pronounced functional deficit, a reduced total survival rate during the 3rd follow-up year down to 45.5% as compared with 88.0% with a total VIDA score $e \leq 6$ ($P < 0.05$).

Key words: ischemic stroke phenotyping, systemic inflammation, infections, immune depression, immunoglobulin M antibodies to the herpes simplex virus, total survival rate.

HEALTHCARE. 2016; 9: 17—24.

EFFECTS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, INFECTIONS, STROKE-INDUCED IMMUNODEPRESSION OF VARYING SEVERITY ON THE ISCHEMIC STROKE PROGNOSIS AND OUTCOMES

E. K. Sidorovich

Одним из основных звеньев ишемического каскада является фокальное иммунное воспаление, которое развивается в ответ на разрушение ткани головного мозга. Привлечение лейкоцитов крови и других провоспалительных факторов из сосудистого русла в очаг ишемии способствует отсроченному повреждению ткани мозга спустя 24 ч — 7 сут от начала заболевания [1]. В результате вокруг ядра ишемического повреждения может формироваться дополнительная зона поражения, которую назвали по аналогии с ишемической полутенью зоной «воспалительной полутени» («inflammatory penumbra»). В то время как спасение ишемической пенумбры определяется своевременной реперфузией вследствие тромболизиса в первые часы заболевания, спасение воспалительной пенумбры связывают со стратегией иммунной терапии, уменьшающей отсроченные проявления воспаления при инфаркте мозга (ИМ) [2].

Помимо фокального воспаления ИМ вызывает неспецифический системный воспалительный ответ с повышением температуры тела, числа лейкоцитов в периферической крови (ПК), уровня С-реактивного белка (СРБ) [3]. Системное воспаление, вызванное другими заболеваниями, в том числе острыми и хроническими инфекциями, в свою очередь может активизировать воспаление в мозге, тем самым способствуя инициации и/или усилению ишемичес-

кого повреждения ткани мозга [4, 5]. В качестве хронических инфекций, являющихся факторами риска атеросклероза (АС) и ИМ, рассматриваются инфекции, широко представленные в популяции, имеющие тенденцию к латентному течению и реактивации, в частности герпесвирусные инфекции [6]. По данным недавних исследований, реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) может вызвать усиление воспаления в эндотелии, развитие преходящей ангиопатии, диссекции артерий и ИМ [7, 8].

Второй стороной иммунного ответа при ИМ является так называемая инсульт-индуцированная иммунодепрессия, развивающаяся вследствие острого изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной систем с избыточной выработкой кортизола, катехоламинов и подавлением иммунного ответа [9].

Первые попытки применения противовоспалительного лечения не были удачными, в том числе из-за повышения частоты инфекционных осложнений [10]. В последние годы разрабатываются новые стратегии противовоспалительной терапии ИМ с применением иммуномодулирующих препаратов, используемых для лечения рассеянного склероза. Получены первые обнадеживающие результаты преклинических (натализумаб) и единичных клинических испытаний с небольшим числом пациентов (финголимод) [11, 12].

В то же время положительные результаты такого лечения могут быть нивелированы инфекционными осложнениями, которые описаны как редкие у пациентов с рассеянным склерозом (активация герпесвирусной инфекции, развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие активации вируса JC [13, 14], но могут быть более частыми у пациентов с инсультом, который сам по себе приводит к развитию инсульт-индуцированной иммунодепрессии, а также к реактивации герпесвирусной инфекции [15].

В то же время комплексное изучение проблемы воспаления, инфекций и инсульт-индуцированной иммунодепрессии с учетом их сочетаний, выраженности, влияния на тяжесть клинических проявлений, исходы и разработку схем лечения ИМ не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты выявления и выраженности системного воспаления, предшествующих и хронических инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии, а также влияния этих факторов и их сочетаний на течение и исходы ИМ у пациентов с АС экстракраниальных артерий (ЭКА).

Материал и методы

Объектом исследования были 308 пациентов с острым ИМ (169 мужчин, 139 женщин, в возрасте 68,0 [57,0—75,0] лет) при АС ЭКА различной выраженности, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении УЗ «Больница скорой медицинской помощи». Для подтверждения диагноза проводили КТ/МРТ головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию.

Для комплексной оценки наличия, выраженности и сочетаний системного воспаления, инфекций, инсульт-индуцированной иммунодепрессии и наличия антител IgM ВПГ применялось фенотипирование с аббревиатурой ВИДА («В» — воспаление, «И» — инфекции, «Д» — депрессия иммунного ответа, «А» — антитела к иммуноглобулинам (Ig) класса М к ВПГ). Среди ряда показателей, отражающих уровень системного воспаления при ИМ (общее число лейкоцитов в ПК, фибриноген, сывороточный ферритин, интерлейкины 6 и 8), в качестве основного, представляющего воспаление в фенотипе ВИДА, выбран СРБ. Определение содер-

жания СРБ (hsСРБ) в сыворотке крови выполнялось высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе «Konelab 30i» фирмы «Thermo Fisher Scientific Co.» (США) с применением реактивов «DiaLab» (Австрия) и «CORMAY» (Польша). Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов в ПК у пациентов проводили с помощью комбинации моноклональных антител к CD4, CD8, CD3, CD19, CD40, CD154, CD25, TcR $\gamma\delta$, меченных FITC (флюоресцеин-5-изотиоцианат), PE — фикоэритрином и PC5 (фикоэритрин-цианином-5) производства фирмы «Beckman Coulter» [16]. Аналитическую цитометрию осуществляли на лазерном (15 мВт, 488 нм) проточном цитофлуориметре «FACScan» («Becton Dickinson») с использованием программ SELLQuest. Антитела IgM к ВПГ определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью коммерческих тест-систем производства «Литех» (Москва), «Вектор-Бест» (Россия) [17].

Выраженность системного воспаления (В) оценивали с учетом уровней hsСРБ в сыворотке крови при поступлении в стационар (1—2-е сутки от начала заболевания): 0 баллов — менее 1,0 мг/л, 1 балл — 1,1—1,9 мг/л, 2 балла — 2,0—2,9 мг/л, 3 балла — 3,0—10,0 мг/л, 4 балла — более 10,1 мг/л. Показатель И ранжировали в зависимости от выраженности клинических проявлений острых или обострений хронических инфекций, предшествовавших инсульту в течение 1 мес, и хронических инфекций с частыми обострениями (более 4 эпизодов в течение 12 мес) с учетом тяжести инфекций (уровня повышения температуры тела, наличия и выраженности общей интоксикации, длительности заболевания): 0 баллов — отсутствие инфекций, 1 балл — острый назофарингит, ринит; 2 балла — острый тонзиллит, цистит, острый бронхит/обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких, гастрит, энтерит, 3 балла — пневмония, острый/обострение хронического пиелонефрита, язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки. Показатель Д оценивали по общему числу CD3+ и/или Т-лимфоцитов CD3+CD4+ в ПК: 0 баллов соответствовало содержанию CD3+ \geq 57,7%, CD3+CD4+ \geq 33,5%, 2 баллам — содержание CD3+ $<$ 57,7%, CD3+CD4+ $<$ 33,5%. Показатель А соответствовал 0 баллов в случаях, когда IgM к ВПГ 1/2 типов не были выявлены,

1 баллу — в случае выявления данных антител в ПК. Подсчитывали общий балл фенотипа ВИДА путем суммации градаций всех представленных у пациента составляющих фенотипа. Летальные исходы от цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний прослежены в течение 3 лет от начала заболевания.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программной системы STATISTICA for Windows (StatSoft, USA, версия 7). Для описания вариационного ряда данных применяли медиану и межквартильный интервал (верхний и нижний квартили). Для сравнения показателей в группах пациентов — непараметрический тест Манна — Уитни. При анализе выживания определяли показатель общей выживаемости (метод Каплана — Мейера) на 3-м году наблюдения. При сравнении выживаемости в двух группах использовали лог-ранговый критерий.

Результаты и обсуждение

Системное воспаление градаций «V₁—V₄» с учетом уровней hsCRP в сыворотке крови выявлено у 283 (91,9%) пациентов с ИМ при АС ЭКА. Наиболее высокие уровни воспаления («V₃» и «V₄») отмечены у 209 (67,9%) пациентов, причем выживаемость у них (74,4% и 46,9% соответственно) была значимо ниже таковой в группах «V₀», «V₁» и «V₂» (92,0%, 100,0% и 95,3% соответственно, $p < 0,05$). Предшествующие и хронические инфекции разной выраженности имели место у 219 (71,8%), инфекции градации «I₂» и «I₃» — у 190 (61,7%) пациентов. У пациентов с «I₂» и «I₃» выживаемость была значимо меньше (73,9%, 60,2% соответственно), чем в группах «I₀», «I₁» (89,9% и 86,2%, $p < 0,05$). Инсульт-индуцированная иммунодепрессия отмечалась у 103 (33,4%) пациентов, антитела IgM к ВПГ выявлены у 64 (20,8%). Общая выживаемость у пациентов с наличием инсульт-индуцированной иммунодепрессии («D₂») и выявлением антител IgM к ВПГ («A₁») в сыворотке крови (57,8% и 57,1% соответственно) была значимо ниже по сравнению с пациентами групп «D₀» и «A₀» (84,4% и 80,3% соответственно, $p < 0,05$).

Как видно из табл. 1, отмечена широкая вариабельность фенотипов ВИДА у пациентов с ИМ при АС ЭКА с различными сочетаниями его составляющих. Наиболее низкая общая выживаемость на 3-м году наблюдения отмечалась

у пациентов с сочетанием воспаления высоких градаций («V₄», «V₃») с «I_{2,3}», то есть фенотипы «V₄I_{2,3}D_{0,2}A_{0,1}» и «V₃I_{2,3}D_{0,2}A_{0,1}» (общая выживаемость 41,7% и 65,5% соответственно).

У 137 (44,5%) пациентов с фенотипом «V_{3,4}I_{0,1}D_{0,2}A_{0,1}» общая выживаемость была значимо ниже, чем у 72 (23,4%) лиц без инфекций или с легкими («I₁») инфекциями (фенотип «V_{3,4}I_{0,1}D_{0,2}A_{0,1}») — 57,2% и 83,1% соответственно ($p = 0,0002$).

При анализе выживаемости у 62 (20,1%) пациентов в группе «V_{3,4}I_{2,3}» установлено, что наличие инсульт-индуцированной иммунодепрессии (фенотип «V_{3,4}I_{2,3}D₂A_{0,1}») определяло еще более неблагоприятный прогноз, приводя к снижению выживаемости до 39,7% в общей группе «V_{3,4}I_{2,3}D₂» и до 25,0% в группе с фенотипом «V₄I_{2,3}D₂»; различия показателей по сравнению с фенотипом «V_{3,4}I_{2,3}D₀A_{0,1}» статистически значимы: у 75 (24,3%) пациентов, выживаемость составила 71,6% ($p = 0,00004$). В то же время показатели выживаемости в группах пациентов с фенотипами «V₄I_{0,1}D₂» и «V₄I_{0,1}D₀» (66,7% и 62,5% соответственно), а также «V₃I_{0,1}D₂» по сравнению с «V₃I_{0,1}D₀» (93,3% против 87,5%) существенно не зависели от наличия «D₂», то есть инсульт-индуцированная иммунодепрессия без предшествующих и хронических инфекций не оказывала значимого влияния на исходы ИМ.

Можно предположить, что сочетание патологических проявлений инфекций (прокоагуляционный сдвиг, влияние системного воспаления на состояние «воспалительной пенумбры», а также постинфекционная иммунодепрессия) с инсульт-индуцированной иммунодепрессией в остром периоде ИМ особенно значимо усугубляло течение и прогноз ИМ. Установлено, что у 29 (46,8%) пациентов с «V_{3,4}I_{2,3}D₂» значительно ($p = 0,035$) чаще развивались инфекционные осложнения по сравнению с группой «V_{3,4}I_{2,3}D₀» (22, или 29,3%), что, безусловно, ухудшало исходы заболевания. Кроме того, иммунодепрессия как в результате Т-клеточного истощения при хронических инфекциях [18, 19], так и вследствие инсульта, помимо повышения риска инфекционных осложнений может приводить к снижению репаративного потенциала Т-лимфоцитов в очаге ишемии в головном мозге [20].

Выявление антител IgM к ВПГ связано со снижением выживаемости у пациентов с «V_{3,4}I_{2,3}» и отсутствием иммунодепрессии. Так,

Таблица 1

**Распределение и выживаемость пациентов с ИМ при АС ЭКА
в зависимости от фенотипа ВИДА**

Фенотип ВИДА	Количество пациентов		Выживаемость, %
	абс.	%	
Уровень воспаления «В ₄ » (n=64)			
В ₄ И _{2,3} Д ₂ А _{0,1} :	28	9,1	25,0*
В ₄ И _{2,3} Д ₂ А ₁	15	4,9	41,7
В ₄ И _{2,3} Д ₂ А ₀	13	4,2	15,4
В ₄ И _{2,3} Д ₀ А _{0,1} :	19	6,2	63,2
В ₄ И _{2,3} Д ₀ А ₁	4	1,3	14,3***
В ₄ И _{2,3} Д ₀ А ₀	15	4,9	69,2
В ₄ И _{0,1} Д ₂ А _{0,1} :	9	2,9	66,7
В ₄ И _{0,1} Д ₂ А ₁	6	1,9	50,0
В ₄ И _{0,1} Д ₂ А ₀	3	1,0	100,0
В ₄ И _{0,1} Д ₀ А _{0,1} :	8	2,6	62,5
В ₄ И _{0,1} Д ₀ А ₁	2	0,6	50,0
В ₄ И _{0,1} Д ₀ А ₀	6	1,9	75,0
Уровень воспаления «В ₃ » (n=145)			
В ₃ И _{2,3} Д ₂ А _{0,1} :	34	11,0	51,4**
В ₃ И _{2,3} Д ₂ А ₁	8	2,6	57,1
В ₃ И _{2,3} Д ₂ А ₀	26	8,4	51,8
В ₃ И _{2,3} Д ₀ А _{0,1} :	56	18,2	74,5
В ₃ И _{2,3} Д ₀ А ₁	10	3,2	55,5
В ₃ И _{2,3} Д ₀ А ₀	46	14,9	78,3
В ₃ И _{0,1} Д ₂ А _{0,1} :	15	4,9	93,3
В ₃ И _{0,1} Д ₂ А ₁	2	0,6	75,0
В ₃ И _{0,1} Д ₂ А ₀	13	4,2	90,0
В ₃ И _{0,1} Д ₀ А _{0,1} :	40	12,9	87,5
В ₃ И _{0,1} Д ₀ А ₁	7	2,3	85,7
В ₃ И _{0,1} Д ₀ А ₀	33	10,7	84,7
Уровень воспаления «В ₀₋₂ » (n=99)			
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₂ А _{0,1} :	11	3,6	90,0
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₂ А ₁	3	0,98	50,0
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₂ А ₀	8	2,6	100,0
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₀ А _{0,1} :	42	13,6	95,2
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₀ А ₁	5	1,6	100,0
В ₀₋₂ И _{2,3} Д ₀ А ₀	37	12,0	94,7
В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₂ А _{0,1} :	5	1,6	100,0
В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₂ А ₁	—	—	—
В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₂ А ₀	5	1,6	60,0
В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₀ А _{0,1} :	41	13,3	95,2
В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₀ А ₁	2	0,6	100,0
В ₀₋₂ И _{0,1} Д ₀ А ₀	39	12,7	94,4

*различия показателя выживаемости в группе «В₄И_{2,3}Д₂А_{0,1}» по сравнению со всеми группами фенотипа ВИДА статистически значимы (p<0,01); **различия выживаемости в группе «В₃И_{2,3}Д₂А_{0,1}» по сравнению с группами «В₃И_{2,3}Д₀А_{0,1}» (p=0,03), «В₃И_{0,1}Д₂А_{0,1}» (p=0,01), «В₃И_{0,1}Д₀А_{0,1}» (p=0,0005), «В₀₋₂И_{2,3}Д₂А_{0,1}» (P=0,00007), «В₀₋₂И_{0,1}Д₂А_{0,1}» (p=0,00007) статистически значимы; ***различия выживаемости в группе «В₄И_{2,3}Д₀А₁» и «В₄И_{2,3}Д₀А₀» статистически значимы (p=0,004).

в общей группе пациентов с фенотипом «В_{3,4}И_{2,3}Д₀А₁» выживаемость была значимо ниже (50,0%), чем у пациентов без выявления IgM к ВПГ (фенотип «В_{3,4}И_{2,3}Д₀А₀», выживаемость — 76,3%, p=0,009). Зависимость выживаемости от иммунодепрессии и выявления антител к ВПГ у пациентов с отсутствием инфекций («И_{2,3}») представлена несколько иначе. У пациентов с фенотипом «В₀₋₄И_{0,1}Д₂А₁» выживаемость была значимо ниже (63,6%), чем в группе с фенотипом «В₀₋₄И_{0,1}Д₀А₀» (91,2%),

p=0,02, то есть без учета уровня воспаления и при отсутствии инфекций градации «И_{2,3}» вклад в снижение выживаемости вносило сочетание иммунодепрессии с антителами IgM к ВПГ.

Выявление сочетаний составляющих ВИДА имеет большое практическое значение не только в плане установления особенностей патогенетических механизмов, прогноза заболевания, но и для разработки тактики лечения пациентов с ИМ при АС ЭКА. Так, попытки применения активных противовоспалительных страте-

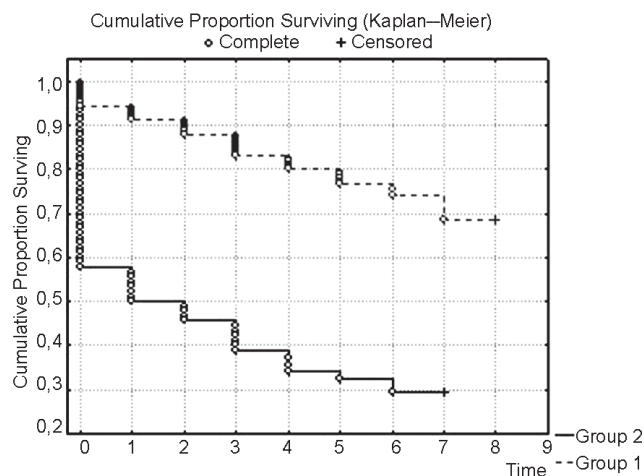
гий, направленных на подавление иммунных провоспалительных факторов [10, 21—24], у пациентов с иммунодепрессией могут привести к усилению иммунодепрессии, активации латентной герпесвирусной инфекции и усугублению прогноза, особенно у пациентов с наличием предшествующих или хронических инфекций (фенотип « $V_{3,4} I_{2,3} D_{2} A_{0,1}$ »). По данным некоторых исследований, даже применение статинов, противовоспалительный потенциал которых широко используется для профилактики и лечения кардио- и цереброваскулярных заболеваний при АС, может в редких случаях приводить к повышению частоты развития инфекционных осложнений у пациентов, в том числе пневмонии и герпесвирусной инфекции [25, 26]. Поэтому целесообразным, по нашему мнению, является применение в остром периоде ИМ при АС ЭКА комбинации статина и инозина пранобекса (иммуномодулятор с противовирусным/противогерпетическим и потенциально нейропротективными свойствами), особенно у пациентов с наличием сочетаний составляющих фенотипа ВИДА, таких как « $V_{3,4} I_{2,3} D_{2} A_{0,1}$ » и « $V_{3,4} I_{0,1} D_{2} A_{1}$ » [27].

Несмотря на значительную вариабельность фенотипа ВИДА и выживаемости в зависимости от особенностей вариантов фенотипа у пациентов с ИМ при АС ЭКА, установлена связь тяжести неврологических и функциональных проявлений, а также выживаемости с числом и градацией составляющих фенотипа. У пациентов с суммарным баллом ВИДА ≥ 7 был значительно более выраженным неврологический и функциональный дефицит в первые 2-е суток заболевания, а также на 14-е сутки заболевания (табл. 2).

Как представлено на рисунке, общая выживаемость пациентов с суммарным баллом ВИДА ≥ 7 к 3-му году от начала заболевания (45,5%) была значительно ниже, чем в группе ВИДА ≤ 6 баллов (88,0%).

В заключение следует отметить, что инсульт, с одной стороны, является «локальной» проблемой головного мозга, с другой стороны — это комплексный синдром с церебральными и экстрацеребральными проявлениями. Среди них важное значение имеют системное воспаление, коморбидные инфекции, инсульт-индуцированная иммунодепрессия.

В последнее время приходят к заключению, что имеющиеся этиопатогенетические классификации неадекватно отражают комплексность заболевания, не могут быть эффективно использованы для оптимальной диагностики и ведения пациентов с ИМ. При этом большое значение придается целесообразности фенотипирования инсульта. Ведущими экспертами по проблеме инсульта разработана стратегия фенотипирования ASCOD: A — atherosclerosis/АС), S — small vessel disease/микроангиопатия, C — cardiac source/кардиальная причина, O — other cause/другая причина, D — диссекция артерий) с градацией каждой из составляющих



Общая выживаемость пациентов с ИМ в зависимости от суммарного балла фенотипа ВИДА: Group 1 — группа пациентов с суммарным баллом ВИДА ≤ 6 ; Group 2 — группа пациентов с суммарным баллом ВИДА ≥ 7 . По оси X — время (лет), по оси Y — кумулятивная доля выживших

Таблица 2

Выраженность неврологических и функциональных нарушений в зависимости от суммарного балла фенотипа ВИДА у пациентов с ИМ при АС ЭКА

Шкала	ВИДА ≥ 7 баллов	ВИДА ≤ 6 баллов	p
NIHSS-1	15,0 [8,0—19,0]	7,0 [5,0—12,0]	<0,00001
NIHSS-2	8,0 [4,0—11,0]	4,0 [3,0—7,0]	0,00005
Индекс Бартела-1	7,5 [0,0—25,0]	45,0 [10,0—60,0]	<0,00001
Индекс Бартела-2	25,0 [15,0—60,0]	67,5 [40,0—85,0]	0,000001

Примечания: NIHSS-1, Индекс Бартела-1 — показатели в первые 2-е суток; NIHSS-2, Индекс Бартела-2 — на 14-е сутки заболевания.

фенотипа по степени потенциального вклада в развитие текущего ИМ [28].

Классическое определение фенотипа отражает имеющиеся структурные и функциональные характеристики организма, которые определяются его генотипом и модулируются средой [29]. При фенотипировании ряда соматических заболеваний предложена характеристика клинического фенотипа как одного или комбинации нескольких признаков заболевания, которые отражают различия между пациентами, связаны с клинически значимыми факторами (тяжесть проявлений, прогрессирование, чувствительность к лечению, быстрота прогрессирования и летальный исход) [30]. Фенотипирование должно позволять классифицировать пациентов по различным группам с определенным прогнозом и терапевтическими подходами, что объясняет его востребованность для клинических и исследовательских целей.

Анализ накопленных данных по проблеме воспаления при инсульте и полученные нами результаты позволяют утверждать, что комплексная оценка наличия и выраженности системного воспаления, предшествующих и хронических инфекций, иммунодепрессии предоставляет возможности выделения уникальных фенотипов ИМ при АС.

Новизной настоящего исследования является комплексный подход к проблеме с выделением фенотипов ВИДА, установление их вариабельности, а также влияния на тяжесть неврологического дефицита, функциональных нарушений и выживаемости при ИМ. Сочетание воспаления и инфекций («В_{3,4}» и «И_{2,3}» — фенотип «В_{3,4}И_{0,1}Д_{0,2}А_{0,1}») отмечалось у 44,5% пациентов, общая выживаемость после ИМ у них была значимо ниже (41,7%), чем в других группах пациентов.

Инсульт-индуцированная иммунодепрессия у пациентов с «В_{3,4}» и «И_{2,3}» наблюдалась в 62 (20,1%) случаях (фенотип «В_{3,4}И_{2,3}Д₂А_{0,1}»). При данном фенотипе имел место наиболее высокий уровень инфекционных осложнений ИМ (до 46,8% по сравнению с 29,3% у пациентов без признаков иммунодепрессии с фенотипом «В_{3,4}И_{2,3}Д_{0,1}»), снижение выживаемости до 39,7% в общей группе «В_{3,4}И_{2,3}Д₂» и до 25,0% в группе с фенотипом «В₄И_{2,3}Д₂» (p<0,05).

Выявление IgM к ВПГ указывало на более высокий риск неблагоприятного исхода, особенно в сочетании с факторами «В_{3,4}И_{3,4}» при

отсутствии иммунодепрессии, и, напротив, при сочетании с таковой у пациентов без предшествующих и хронических инфекций градации «И_{2,3}».

Установлена связь суммарного балла фенотипа ВИДА \geq 7 с выраженным неврологическим и функциональным дефицитом, а также со снижением общей выживаемости на 3-м году наблюдения до 45,5% по сравнению с 88,0% при суммарном балле ВИДА \leq 6 (p<0,05).

Применение фенотипирования ВИДА позволяет прогнозировать исходы ИМ, выделять группы с высоким риском развития инфекционных осложнений, снижением репаративного потенциала головного мозга при назначении современной противовоспалительной иммунной терапии (например, группа пациентов с фенотипом «В_{3,4}И_{2,3}Д₂А_{0,1}»).

Таким образом, помимо АС, микроангиопатии, кардиоэмболии, диссекции артерий, иных этиопатогенетических механизмов [28] у пациентов с ИМ наблюдается комплекс других факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания. Эти факторы во многом являются реализацией единого для всех этиопатогенетических подтипов ИМ патологического процесса, инициированного ишемией головного мозга, коморбидными состояниями, и должны учитываться при определении тактики ведения пациентов. Особое значение это имеет в случаях применения новых средств противовоспалительной иммунной терапии ИМ.

Контактная информация:

Сидорович Эмилия Константиновна — к. м. н., вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центра неврологии и нейрохирургии.

220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24; сл. тел. (+375 17) 267-16-95.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Gusev E. I., Skvorcova V. I. *Cerebral ischemia. M.: Medicina; 2001. 328 c. (in Russian)*
2. Gauberti M., De Lizarrondo S. M., Vivien D. *The «inflammatory penumbra» in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence. Eur. Stroke J. 2016; 1(1): 20—7.*
3. Di Napoli M., Papa F., Bocola V. *C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. Stroke. 2001; 32: 917—24.*
4. Emsley H. C., Hopkins S. J. *Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. Lancet Neurol. 2008; 7: 341—53.*
5. Perry V. H., Cunningham C., Holmes C. *Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. Nat. Rev. Immunol. 2007; 7: 161—7.*

6. Amvros'eva T. V., Votyakov V. I., D'yakonova O. V. Viruses as a risk factor for atherosclerosis. *Med. novosti*. 1995; 2: 9—20. (in Russian)
7. Elkind M., Hills N., Glaser C. A., et al. Herpesvirus Infections and Childhood Arterial Ischemic Stroke. Results of the VIPS Study. *Circulation*. 2016; 133: 732—41.
8. Martin C., Aguila B., Araya P., et al. Inflammatory and Neurodegeneration Markers during Asymptomatic HSV-1 Reactivation. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 39(4): 849—59.
9. Chamorro A., Urra X., Planas A. M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007; 38(3): 1097—103.
10. Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-icam — 1 therapy in ischemic stroke: results of the enlimomab acute stroke trial. *Neurology*. 2001; 57: 1428—34.
11. Fu Y., Zhang N., Ren L., et al. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111(51): 18315—20.
12. Llovera G., Hofmann K., Roth S., et al. Results of a preclinical randomized controlled multicenter trial (prct): anti-cd49d treatment for acute brain ischemia. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(299): 299ra121.
13. Arvin A. M., Wolinsky J. S., Kappos L., et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol.* 2015; 72(1): 31—9.
14. Fitzgerald S. Third PML Case Associated with Fingolimod: How to Distinguish PML from MS Relapse. *Neurology today*. 2015; 8: 10—1.
15. Gumenyuk A. V., Rybalko S. L., Savos'ko S. I. i dr. Herpes infection in experimental stroke with pharmacological correction. *Vestnik problem biologii i mediciny*. 2016; 2(128): 41—5. (in Russian)
16. Sidorovich E. K., Goncharova N. V., Lihachev S. A., Shabalina Yu. S. The T lymphocytes count dynamics in the patients with ischemic stroke in relation with its outcomes. *Mizhvidomchij zbirnik «Gematologiya i perelivannya krovi»*. 2014; 37: 222—31. (in Russian)
17. Lihachev S. A., Amvros'eva T. V., Sidorovich E. K. i dr. The value of the antibodies immunoglobulin M to a number of infectious agents as the infections markers of ischemic stroke patients with extracranial arteries atherosclerosis. *Zh. nevrologii im. B. M. Man'kovskogo*. 2014; 2: 52—7. (in Russian)
18. Grimaldi D., Llitjos J. F., Pene F. Post-infectious immune suppression: a new paradigm of severe infections. *Med. Mal. Infect.* 2014; 44(10): 455—63.
19. Jin H. T., Jeong Y. H., Park H. P., Ha S.-J. Mechanism of T cell exhaustion in a chronic environment. *BMB reports*. 2011; 44(4): 217—31.
20. Liesz A., Suri-Payer E., Veltkamp C., Doerr H. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat. Med.* 2009; 15: 192—9.
21. Emsley H. C., Smith C. J., Georgiou R. F., et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76(10): 1366—72.
22. Cho T. H., Aguetaz P., Campuzano O., et al. Pre- and post-treatment with cyclosporine A in a rat model of transient focal cerebral ischaemia with multimodal MRI screening. *Int. J. Stroke*. 2013; 8(8): 669—74.
23. Segal B. H., Sneller M. C. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23: 219—37.
24. Del Zoppo G. J. Acute anti-inflammatory approaches to ischemic stroke. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1207: 143—8.
25. Antoniou T., Zheng H., Singh S., et al. Statins and the Risk of Herpes Zoster: A Population-Based Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(3): 350—6.
26. Becker K., Tanzi P., Kalil A., et al. Early Statin Use is Associated with Increased Risk of Infection after Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22(1): 66—71.
27. Sidorovich E. K., Goncharova N. V., Shabalina Yu. S., Petrovich I. A. The results of the application of a combination of an inhibitor of HMG-CoA reductase and inosine pranobex in complex treatment of patients with ischemic stroke patients with extracranial arteries atherosclerosis. Effect on the level of C-reactive protein and T- and B cellular immune response. *Lechebnoe delo*. 2015; 6(46): 27—36. (in Russian)
28. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L. R., et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 36(1): 1—5.
29. Rice J. P., Saccone N. L., Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv. Genet.* 2001; 42: 69—76.
30. Han M. K., Agusti A., Calverley P. M., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. The Future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(5): 598—604.

Поступила 11.07.16.



В. Б. СМЫЧЁК, Д. С. КАЗАКЕВИЧ

НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПОРЯДКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

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

Изложены основные изменения в порядке проведения экспертизы временной нетрудоспособности в организациях здравоохранения в связи с изменениями, внесенными в нормативные документы, регламентирующие порядок проведения экспертизы временной нетрудоспособности, порядок выдачи и оформления листков нетрудоспособности и справок о временной нетрудоспособности.

Ключевые слова: временная нетрудоспособность, экспертиза временной нетрудоспособности, листок нетрудоспособности.

NORMATIVE BASED REGULATION OF EXAMINATION FOR TEMPORARY DISABILITY

The main changes in the order of carrying out examination for temporary disability in health care organizations connected with changing of the normative documents regulating the order of carrying out examination for temporary disability, the procedure for the issuance and registration of sick leaves and certificates of temporary disability are set out.

Key words: temporary disability, examination for temporary disability, certificate of temporary disability.

HEALTHCARE. 2016; 9: 25—30.

NORMATIVE BASED REGULATION OF EXAMINATION FOR TEMPORARY DISABILITY

V. B. Smychok, D. S. Kazakevich

Одной из важнейших задач системы здравоохранения нашей страны является сокращение трудопотерь в связи с временной нетрудоспособностью (ВН) и инвалидностью и, соответственно, улучшение качества оказания медицинской помощи. Данные показатели в системе здравоохранения относятся к базовым негативным характеристикам здоровья населения и рассматриваются как индикаторные показатели, отражающие степень эффективной деятельности организаций здравоохранения и всей системы здравоохранения в целом. Трудопотери в связи с ВН работающего населения — ущерб, наносимый экономике нашей страны как по причине прямых затрат на выплату пособий по временной нетрудоспособности, так и не прямых затрат из-за исключения большого числа лиц из процесса создания внутреннего валового продукта.

Заболеваемость с ВН, организация и качество оказания медицинской помощи, экспертизы ВН — те медицинские факторы, которые определяют уровень трудопотерь и являются для организаций здравоохранения приоритетными. Кроме этого, свой вклад в формирование показателей заболеваемости с ВН вносит статистика за счет своевременного и достоверного предоставления информации о заболеваемо-

сти с ВН по форме государственной статистической отчетности 4-нетрудоспособность (Минздрав) «Отчет о причинах временной нетрудоспособности» [1].

Практика применения основных нормативных правовых актов в области экспертизы ВН, регламентирующих ее организацию и проведение, анализ деятельности организаций здравоохранения в области экспертизы ВН, а также предоставление права ее проведения организациям здравоохранения негосударственной формы собственности, осуществляющим оказание медицинской помощи (далее — негосударственные организации здравоохранения), потребовали регламентирующего и методического обеспечения деятельности организаций здравоохранения. В связи с этим с 1 февраля 2016 г. вступили в силу ряд постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь, направленных на оптимизацию порядка проведения экспертизы ВН, оформления документов, удостоверяющих ВН, обеспечения и использования бланков листков нетрудоспособности (рисунок) [2—5].

Целью разработки и утверждения указанных постановлений явилось расширение прав гражд-



Нормативное регулирование экспертизы ВН

дан, обеспечение надлежащего качества оказания медицинской помощи, экспертиза ВН, предупреждение и минимизация экспертных ошибок при проведении экспертизы ВН и, соответственно, снижение трудопотерь в связи с ВН.

Основными изменениями в порядке проведения экспертизы, порядке выдачи и оформления документов, удостоверяющих ВН, являются следующие.

- Дополнен перечень основных терминов, даны их определения. Система управления в здравоохранении (в том числе качеством экспертизы ВН) требует однозначной трактовки правовых норм, поэтому законодательно были закреплены определения ряда основополагающих для экспертизы ВН понятий и терминов, таких как «ВН», «экспертиза ВН», «документ, удостоверяющий ВН», «вид ВН», «период ВН», «срок ВН», «освидетельствование», «уход за больным членом семьи» и др.

- Определены организации здравоохранения, выполняющие экспертизу ВН. Экспертиза ВН проводится в организациях здравоохранения, осуществляющих медицинскую деятельность, указанных в п. 7.5 Перечня административных процедур, осуществляемых государственными органами и иными организациями по заявлениям граждан, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 200 от 26.04.2010 г. «Об административных процедурах, осуществляемых государственными органами и иными организациями по заявлениям граждан»:

- государственных организациях здравоохранения по месту жительства (пребывания), работы (учебы, службы) граждан Республики

Беларусь (далее — организация здравоохранения по месту жительства);

- организациях здравоохранения независимо от места жительства (пребывания), работы (учебы, службы) (далее — другие организации здравоохранения), включающих государственные организации здравоохранения (при оказании медицинской помощи лицам, временно не закрепленным для получения медицинской помощи); негосударственные организации здравоохранения.

- Определены исключительные случаи проведения экспертизы ВН и условия ее проведения. В исключительных случаях экспертиза ВН проводится:

- медицинским работником со средним специальным медицинским образованием (фельдшер, помощник врача по амбулаторно-поликлинической помощи), которому главным управлением, управлением (отделом) здравоохранения областного исполнительного комитета, Комитетом по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета по согласованию с территориальными органами Фонда социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь предоставлено право выдачи документов, удостоверяющих ВН в случаях: отсутствия врача-специалиста в амбулатории врача общей практики, врачебной амбулатории, здравпункте, больничной организации здравоохранения, находящейся в сельской местности; эпидемического подъема инфекционной заболеваемости (основание — соответствующий приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь).

— врачами-специалистами, осуществляющими консультацию пациентов, врачами-специалистами приемных отделений больниц, диагностических центров, медицинскими работниками службы скорой медицинской помощи и иных организаций здравоохранения в случаях: оказания медицинской помощи работникам данных организаций здравоохранения; предоставления им права выдачи документов, удостоверяющих ВН, управлениями здравоохранения, комитетом по здравоохранению по согласованию с территориальными органами фонда.

- Предоставлено право проведения экспертизы ВН негосударственным организациям здравоохранения при соблюдении установленных требований к организации и проведению экспертизы ВН.

- Определены случаи, когда экспертиза ВН негосударственными организациями не проводится, в том числе за прошедший период. Экспертиза ВН не проводится в случаях:

- направления пациента за пределы республики для получения медицинской помощи по решению комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь;

- направления пациента в Витебский областной клинический центр медицинской реабилитации для инвалидов и ветеранов боевых действий на территории других государств;

- направления по медицинским показаниям на спелеолечение в стационарных условиях пациента или лица, осуществляющего уход за ребенком в возрасте до 14 лет, ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет;

- протезирования пациента в стационарных условиях протезно-ортопедической организации;

- определения необходимости ухода за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет во время его санаторно-курортного лечения или медицинской реабилитации в центрах медицинской или медико-социальной реабилитации;

- определения необходимости ухода за ребенком в возрасте до 3 мес в случае смерти матери во время родов (в послеродовом периоде);

- самостоятельного выезда пациента за пределы республики в период ВН;

- возникновения у пациента заболевания в период его временного пребывания за пределами республики;

- самостоятельного вывоза лицом, осуществляющим уход, ребенка в возрасте до 14 лет, ребенка-инвалида в возрасте до 18 лет за преде-

лы республики с целью получения плановой медицинской помощи в стационарных условиях;

- несвоевременного обращения пациента, страдающего психическим расстройством (заболеванием), за психиатрической помощью;

- определения необходимости выдачи документа, удостоверяющего ВН, пациентам, работающим в учреждениях республики за границей и постоянно там проживающим;

- обращения пациента за медицинской помощью в организацию здравоохранения, оказывающую скорую медицинскую помощь, больничную организацию здравоохранения в нерабочее время и оказания ему медицинской помощи в амбулаторных условиях.

- Установлено, что экспертиза ВН (в том числе выдача, продление и закрытие листка нетрудоспособности) проводится при наличии паспорта или иного документа, удостоверяющего личность (вид на жительство, удостоверение беженца).

В случае проведения экспертизы ВН пациента, личность которого не удостоверена соответствующим документом, информация об этом вносится в:

- медицинскую карту амбулаторного больного (медицинскую карту стационарного пациента; историю развития ребенка);

- журнал регистрации выданных листков нетрудоспособности (журнал регистрации выданных справок о ВН).

- Определен порядок проведения экспертизы ВН в амбулаторных и стационарных условиях в случаях, когда заведующий отделением является лечащим врачом. Листок нетрудоспособности (справка о ВН) выдается (в стационарных условиях) и продлевается (в амбулаторных условиях) совместно с руководителем (заместителем руководителя, председателем врачебно-консультационной комиссии (ВКК)).

- Определен порядок проведения экспертизы ВН, в том числе выдача и продление листка нетрудоспособности (справок о ВН) в связи с заболеванием или травмой в других организациях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

Экспертиза ВН проводится при:

- первичном установлении ВН лечащим врачом совместно с руководителем (заместителем руководителя) организации здравоохранения или председателем ВКК с определени-

ем срока ВН не более чем на 10 календарных дней (по частям или одновременно) с учетом средних оптимальных сроков ВН;

— продлении срока ВН свыше 10 календарных дней лечащим врачом совместно с заведующим отделением или руководителем (заместителем руководителя) организации здравоохранения или председателем ВКК с определением срока ВН не более чем на 30 календарных дней;

— непрерывной ВН свыше 30 календарных дней ВКК: сроком 30, 60, 90, 105 календарных дней от начала случая ВН или даты начала медико-социальной экспертизы (МСЭ) в случае принятия решения МРЭК о продлении лечения;

— суммарной ВН за последние 12 мес ВКК: сроком 120 и 135 календарных дней суммарной ВН за последние 12 мес или от даты начала МСЭ в случае принятия решения МРЭК о продлении лечения.

• Определен порядок проведения экспертизы ВН в организации здравоохранения по месту жительства после обращения за медицинской помощью в организацию здравоохранения, оказывающую скорую медицинскую помощь, в том числе больничную организацию здравоохранения, в связи с невозможностью выполнения (продолжения) работы в нерабочее для организаций здравоохранения по месту жительства время.

По результатам экспертизы ВН, проведенной в организации здравоохранения в день обращения (в день, следующий за нерабочим днем, указанным в медицинских документах, выданных организацией скорой медицинской помощи):

— если пациент признается трудоспособным в день обращения, но причина обращения за медицинской помощью в организацию скорой медицинской помощи являлась основанием установления ВН сроком на 1 день, листок нетрудоспособности (справка о ВН) выдается по решению ВКК только на день обращения в организацию скорой медицинской помощи;

— если пациент признается нетрудоспособным в день обращения, листок нетрудоспособности (справка о ВН) выдается по решению ВКК со дня обращения в организацию скорой медицинской помощи.

Медицинским документом, подтверждающим обращение пациента за медицинской помощью в организацию скорой медицинской помощи, является медицинская справка о состоянии здоровья, выданная медицинским работником службы скорой медицинской помощи, врачом-

специалистом приемного отделения больничной организации здравоохранения.

• Уточнен порядок проведения операции экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в том числе за пределами республики.

При проведении ЭКО в амбулаторных условиях листок нетрудоспособности (справка о ВН) выдается лечащим врачом совместно с заведующим отделением (в негосударственной организации здравоохранения при первичном установлении ВН — лечащим врачом совместно с руководителем (заместителем руководителя) организации здравоохранения или председателем ВКК) с определением срока ВН по день установления факта беременности, но не более чем на 21 календарный день.

В случае необходимости (по желанию женщины, в том числе в связи с отдаленностью организации здравоохранения, проводившей ЭКО) медицинское наблюдение женщины, в том числе подтверждение факта беременности, может быть продолжено в организации здравоохранения по месту жительства. В этом случае листок нетрудоспособности (справка о ВН) продлевается в организации здравоохранения по месту медицинского наблюдения женщины лечащим врачом совместно с заведующим отделением в пределах указанного срока.

В организации здравоохранения, не осуществляющей проведение экспертизы ВН, организации здравоохранения другого государства листок нетрудоспособности (справка о ВН) выдается по решению ВКК в организации здравоохранения, осуществляющей медицинское наблюдение женщины, в пределах установленного срока на основании медицинских документов организации здравоохранения, в которой было проведено ЭКО.

• Порядок выдачи листка нетрудоспособности (справки о ВН) в связи с проведением хирургического вмешательства в организации здравоохранения, не осуществляющей экспертизу ВН.

При обращении пациента в организацию здравоохранения по месту жительства в день проведения хирургического вмешательства (выписки из стационара) или на следующий день листок нетрудоспособности (справка о ВН) при установлении ВН выдается пациенту по решению ВКК на основании данных его медицинского осмотра и медицинских документов организации здравоохранения, выполняющей это хирургическое вмешательство, со дня его проведения.

При обращении пациента в организацию здравоохранения по месту жительства позднее дня, следующего за днем проведения хирургического вмешательства (выписки из стационара), листок нетрудоспособности (справка о ВН) выдается со дня установления ВН.

- Установлен порядок проведения экспертизы ВН, в том числе выдачи и продления листка нетрудоспособности (справки о ВН) в связи с уходом за больным ребенком в возрасте до 14 лет в амбулаторных условиях. При определении нуждаемости в уходе за больным ребенком экспертиза ВН:

- матери (мачехе), отцу (отчиму), усыновителю (удочерителю), опекуну (попечителю) проводится лечащим врачом ребенка;

- иным лицам проводится лечащим врачом ребенка совместно с заведующим отделением (руководителем (заместителем руководителя) организации здравоохранения или председателем ВКК).

- Определено право выдачи листка нетрудоспособности (справки о ВН) по уходу за больным членом семьи в амбулаторных условиях со дня, когда лицо, осуществляющее уход, нуждается в освобождении от работы (службы, учебы) для осуществления указанного ухода, но не ранее чем за 3 календарных дня до необходимой даты освобождения от работы (службы, учебы). При этом листок нетрудоспособности (справка о ВН) выдается в день установления ВН с освобождением от работы в связи с уходом за больным членом семьи с того дня, когда требуется освобождение от работы, но не позднее 3 календарных дней. Период ВН, определяемый лечащим врачом (в случае обращения в организацию здравоохранения не по месту жительства — лечащим врачом совместно с руководителем (заместителем руководителя) организации здравоохранения или председателем ВКК) — не более 10 календарных дней (по частям или одновременно). Максимальный период освобождения от работы, удостоверенный листком нетрудоспособности (справкой о ВН), — 14 календарных дней.

- Определен документ, удостоверяющий ВН в связи с уходом за больным ребенком в возрасте до 14 лет в негосударственных организациях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях. В данном случае выдается справка о ВН.

- Определен порядок оформления листка нетрудоспособности, выданного пациенту, при-

знанному временно нетрудоспособным в связи с заболеванием (травмой в быту), возникшим на следующий день после закрытия листка нетрудоспособности. Листок нетрудоспособности оформляется как продолжение ранее выданного листка нетрудоспособности, кроме случаев ВН в связи с производственной травмой, профессиональным заболеванием, уходом за членом семьи.

- Определен порядок оформления листка нетрудоспособности (справки о ВН) при отсутствии личной печати. Подпись медицинского работника, не имеющего личной печати, выдавшего (продлившего) листок нетрудоспособности (справку о ВН), заверяется личной печатью заведующего отделением или гербовой печатью руководителя организации здравоохранения; в строке «Особые отметки» вносится запись «Подпись ___ (фамилия медицинского работника, чья подпись заверяется) заверяю».

- Определен порядок оформления исправлений: на одном листке нетрудоспособности (справке о ВН) допускается не более двух исправлений, каждое из которых заверяется подписью и печатью лечащего врача и печатью организации здравоохранения «Для листков нетрудоспособности и справок».

- Определен порядок оформления листка нетрудоспособности (справки о ВН) при внесении ошибочной записи, не требующей исправления: указанная запись зачеркивается одной чертой, на левом поле листка нетрудоспособности (справки о ВН) производится запись «Зачеркнутое не читать», которая заверяется подписью, печатью лечащего врача и печатью организации здравоохранения «Для листков нетрудоспособности и справок».

- Определено право внесения по решению ВКК исправлений, сведений о нарушении режима в листок нетрудоспособности (справку о ВН), выданный другой организацией здравоохранения, в случае, когда трудоспособность пациента восстановилась. Исправления могут вноситься в раздел листка нетрудоспособности (справки о ВН) «Освобождение от работы», строку «Заключение о трудоспособности»; запись о нарушении режима — в строку «Особые отметки».

- Расширен перечень видов ВН, даны их новые формулировки (например, «производственная травма» и др.), указаны дополнительные отметки, которые вносятся в строку листка нетрудоспособности (справки о ВН) «Вид нетрудо-

способности» (например, «Болезнь матери», «Госпитализация матери» и др.) и случаи, когда они применяются.

- Расширен перечень нарушений режима, предписанного врачом: выезд пациента за пределы республики в период ВН, выезд лица, осуществляющего уход, за пределы республики в период ВН. Определен порядок экспертизы ВН в данном случае: при наличии оснований листов нетрудоспособности (справка о ВН) выдается по решению ВКК только на период оказания медицинской помощи в стационарных условиях.

- Определен порядок оформления медицинских и иных документов при проведении экспертизы ВН.

Основные нововведения в порядке обеспечения и использования бланков листов нетрудоспособности:

- определен порядок обеспечения организаций здравоохранения бланками листов нетрудоспособности;

- определены системы выдачи и регистрации документов, удостоверяющих ВН: децентрализованная и централизованная.

При децентрализованной системе регистрация листов нетрудоспособности (справок о ВН) осуществляется в журнале регистрации выданных листов нетрудоспособности (журнале регистрации выданных справок о ВН) после их выдачи нетрудоспособным лицам.

При централизованной системе регистрация листов нетрудоспособности (справок о ВН) осуществляется в журнале регистрации выданных листов нетрудоспособности (журнале регистрации выданных справок о ВН) до момента их выдачи нетрудоспособным лицам; утверждены: журнал регистрации выданных листов нетрудоспособности, журнал регистрации выданных справок о ВН [3], журнал учета испорченных бланков листов нетрудоспособности [5].

Кроме того, Министерство здравоохранения Республики Беларусь обращает внимание на взаимодействие, осуществляемое государственными и негосударственными организациями здравоохранения в области экспертизы ВН; указаны основные нормативные правовые и иные акты законодательства, регулирующие вопросы экспертизы ВН, выдачи и оформления листов нетрудоспособности; разъяснены порядок обеспечения организаций здравоохранения бланками листов нетрудоспособности, требования, необходимые для получения блан-

ков листов нетрудоспособности, требования к приказам по организации и проведению экспертизы ВН, использованию бланков листов нетрудоспособности и другое, вопросы взаимодействия и обмена информацией между государственными и негосударственными организациями здравоохранения, особенности экспертизы ВН в организациях здравоохранения негосударственной формы собственности [6].

Учитывая вышеизложенное, а также с целью улучшения качества оказания медицинской помощи, снижения трудопотерь в связи с ВН руководителям организаций здравоохранения независимо от формы собственности необходимо обеспечить организацию и качество проведения экспертизы ВН в соответствии с законодательством; взаимодействие в области экспертизы ВН государственных и негосударственных организаций здравоохранения; контроль выполнения требований законодательства.

Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCE

1. *Postanovlenie Nacional'nogo statisticheskogo komiteta Respubliki Belarus' № 164 ot 08.10.2012 (red. ot 12.11.2015) «Ob utverzhdenii formy gosudarstvennoj statisticheskoy otchetnosti 4-netrudosposobnost' (Minzdrav) «Otchet o prichinah vremennoj netrudosposobnosti» i ukazanii po ee zapolneniju». (in Russian)*
2. *Postanovlenie Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' № 104 ot 24.12.2014 (red. ot 30.10.2015 № 105) «Ob utverzhdenii Instrukcii o porjadke provedenija jekspertizy vremennoj netrudosposobnosti». (in Russian)*
3. *Postanovlenie Ministerstva zdravooohranenija i Ministerstva truda i social'noj zashhity Respubliki Belarus' № 52/97 ot 09.07.2002 (red. ot 30.10.2015 № 107/67) «Ob utverzhdenii Instrukcii o porjadke vydachi i oformlenija listkov netrudosposobnosti i spravok o vremennoj netrudosposobnosti». (in Russian)*
4. *Postanovlenie Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' № 139 ot 31.12.2015 «Ob utverzhdenii porjadka obespechenija blankami listkov netrudosposobnosti». (in Russian)*
5. *Postanovlenie Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' № 1 ot 17.01.2012 (red. ot 30.10.2015 № 106) «Ob utverzhdenii Instrukcii o porjadke ispol'zovaniya blankov listkov netrudosposobnosti». (in Russian)*
6. *Pis'mo Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' № 3-4-4/243 ot 25.01.2016 «O nekotoryh voprosah po organizacii i provedeniju jekspertizy vremennoj netrudosposobnosti i vydachi listkov netrudosposobnosti». (in Russian)*

Поступила 25.03.16.

А. М. ВЯЗЬМИН, М. В. ЩАВЕЛЕВА, А. П. РОМАНОВА, Л. В. ШВАБ

АНТИТАБАЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ ПО БОРЬБЕ С КУРЕНИЕМ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Табачная эпидемия признана Всемирной организацией здравоохранения глобальной угрозой для человечества. Несмотря на то, что Республика Беларусь официально признает масштабность данной угрозы, курение, по-прежнему, представляет серьезную проблему для нашей страны. Ее решение требует координации усилий различных министерств, ведомств, общественных организаций, средств массовой информации по формированию антитабачных установок у населения и проведению эффективной антитабачной политики. В статье отражены результаты анонимного анкетирования врачей (70 человек), проведенного в рамках исследования «Изучение возможности активного противодействия табакокурению как фактора формирования самосохранительного поведения населения Республики Беларусь». Инструмент исследования — авторская анкета, состоящая из 36 вопросов. Полученные данные обработаны с привлечением методов параметрической и непараметрической статистики. Выявлено, что респондентами как недостаточно эффективная оценивается деятельность ряда структур (институтов общества) по проведению антитабачной политики, а также результативность некоторых антитабачных мероприятий. Анализируя ответы респондентов, можно предположить, что ряд достаточно непопулярных мер, направленных на противодействие табакокурению, — повышение цены на табачные изделия, увеличение штрафов за курение в непредназначенных для этого местах, сокращение мест продажи табачных изделий и др. будет поддержан определенной частью населения. Сделан вывод о необходимости дальнейшего совершенствования системы антитабачного поведения, беря за основу семью и усиливая эту работу в образовательных и медицинских учреждениях.

Ключевые слова: Рамочная конвенция Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака, дорожная карта ВОЗ, курение, противодействие табакокурению, законодательство.

ASSESSMENT OF ANTI-NICOTINE MEASURES AND EFFECTIVENESS OF ANTI-TOBACCO ACTIVITY WITHIN THE FRAMES OF THE NATIONAL POLICY OF FIGHTING AGAINST SMOKING

The tobacco epidemic has been recognized by the World Health Organization (WHO) to present a global threat for the mankind. Though the Republic of Belarus admits the scale of this threat officially smoking remains to be a serious problem for our country. Solving this problem requires coordinated efforts of various ministries, government departments, public organizations, and mass media aimed at forming anti-nicotine orientation in the population and conducting effective anti-tobacco policy. The article presents the findings of the anonymous questionnaires of physicians (70 persons) within the frames of the planned research entitled “Studying the Possibility of Active Counteraction to Tobacco Smoking as a Factor of Forming Self-Preserving Behavior in the Population of the Republic of Belarus”. The authors’ questionnaire consisting of 36 questions is the tool of the study. The data obtained have been processed using the methods of parametric and non-parametric statistics. The activities of a number of institutions conducting the anti-tobacco policy as well as the results of some anti-tobacco measures has been found to be assessed by the respondents as not fully effective. While analyzing the respondents’ answers it is possible to suppose that a number of rather unpopular measures directed at fighting against smoking such as rise in prices for tobacco goods, increased fines for smoking at the forbidden places, reduction in places where selling of tobacco goods is allowed, etc. will be supported by a certain part of the population. The authors conclude that the system of anti-nicotine behavior should be improved through the work intensification at educational and medical establishments the basic role belonging to the family.

Key words: WHO Frame Convention on fighting against tobacco, WHO Road Map, smoking, counteraction to tobacco smoking, legislation.

HEALTHCARE. 2016; 9: 31—36.

ASSESSMENT OF ANTI-NICOTINE MEASURES AND EFFECTIVENESS OF ANTI-TOBACCO ACTIVITY WITHIN THE FRAMES OF THE NATIONAL POLICY OF FIGHTING AGAINST SMOKING

A. M. Vyazmin, M. V. Shchhaveleva, A. P. Romanova, L. V. Shvab

В мае 2003 г. на 56-й сессии Всемирной Ассамблеи Здравоохранения в качестве ответной меры на глобализацию табачной эпидемии принята Рамочная конвенция Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака (РКБТ). Можно сказать, РКБТ является единственным в мире юридически обя-

зывающим нормативным актом в области здравоохранения. В развитие процесса в целях содействия осуществлению РКБТ были приняты руководящие принципы документа, выработанные как ориентиры для соблюдения обязательств, взятых на себя сторонами, ее подписавшими.

Руководящие принципы осуществления определяют и формируют содержание статей РКБТ и по сути являются дорожной картой и руководством к действию. В тезисном изложении — это защита политики общественного здравоохранения по борьбе против табака от воздействия коммерческих и других корпоративных интересов табачной промышленности; защита от воздействия табачного дыма; регулирование состава табачных изделий и раскрытие информации о табачных изделиях; упаковка и маркировка табачных изделий; просвещение, передача информации, подготовка и информирование населения; реклама (читай: запрет на рекламу); ограничение мер по стимулированию продаж и спонсорства табачных изделий; меры по сокращению спроса, касающиеся табачной зависимости и прекращения употребления табака [1].

Критическая масса государств (140 стран), подписавших конвенцию, сформировалась к 2006 г. В последовавший за этим период многие страны приступили к реализации дорожной карты РКБТ по внедрению в практику мер противотабачных действий.

Республика Беларусь была одной из первых стран СНГ, подписавших и ратифицировавших в 2005 г. РКБТ ВОЗ. Борьба с курением в Республике Беларусь ведется на государственном уровне. Действует ряд законодательных и нормативных документов, регламентирующих антитабачную деятельность: Декреты Президента Республики Беларусь [2—4], Постановление Совета Министров Республики Беларусь [5], Постановление Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь и Министерства здравоохранения Республики Беларусь о местах для курения [6], реализуется Комплексная программа борьбы против табака [7].

Этими документами введен ряд законодательных ограничений в сфере употребления табака; регламентирована оптовая и розничная торговля табачными изделиями. Одновременно введена система штрафов за нарушение правовых норм. Весь комплекс антитабачных мер, принятых в Республике Беларусь, вписывается в содержание Дорожной карты мероприятий по обеспечению полного выполнения РКБТ в Европе (2015—2020 гг.), принятой Европейским региональным бюро ВОЗ в 2015 г.

В то же время, по мнению экспертов ВОЗ, проведение положений РКБТ в нашей стране идет довольно медленно. В 1998 г. доля курильщиков среди мужчин достигала 54,9%; с 2005 г. отмечено постепенное снижение этого показателя. Среди женщин аналогичный показатель по сравнению с зафиксированным в 1995 г. уровнем 3,6% постоянно увеличивается. По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, доля курящих мужчин на начало 2015 г. составила 45,8%; курящих женщин — 9,3%. Приведенные данные — еще одно подтверждение агрессивности политики табачных корпораций по продвижению своей продукции среди женщин постсоветского пространства.

В начале 2015 г. в Беларуси доля курящего населения обоих полов в возрасте 16 лет и старше составила 24,4%. Большинство курящих мужчин (93,2%) курили ежедневно. Среди курящих женщин каждый день курили три четверти (76%) [8, 9]. По объему никотинизации населения Республика Беларусь значительно обгоняет большинство стран Западной Европы. Институт социологии НАН Беларуси оценивает эффективность мер по борьбе с курением как невысокую [10].

Можно предположить, что слабое звено антитабачной борьбы находится в поле исполнительной дисциплины. При этом «правильные» законы не всегда способны победить молчаливое сопротивление курильщиков и никотинового лобби. В этой связи представляется полезным изучить мнение самих граждан по вопросу эффективности мер противодействия табакокурению в Республике Беларусь.

С целью оценки эффективности проводимых противотабачных мероприятий запланировано проведение исследования «Изучение возможности активного противодействия табакокурению как фактора формирования самосохранительного поведения населения Республики Беларусь». Именно противодействие курению мы рассматриваем в качестве мощнейшего фактора формирования самосохранительного поведения и здорового образа жизни граждан. Выполнено пилотное исследование. Несмотря на то что оно является пилотным, проблема, поднятая в нем, представляется значимой и неоднозначной, а полученные результаты — довольно интересными. Это и явилось стимулом к публикации данной статьи.

Материал и методы

Предметом исследования являлось отношение респондентов к проводимым антитабачным мероприятиям и определение наиболее перспективных мер борьбы с курением. Объектом исследования на данном этапе выступили медицинские работники с высшим образованием — слушатели кафедры общественного здоровья и здравоохранения БелМАПО. Инструментом исследования была авторская анкета, состоящая из 36 закрытых и полужакрытых вопросов, касающихся идентификации респондентов как курильщиков или некурящих, их отношения к различным аспектам табакокурения, оценки действенности внедряемых мер по противодействию курению, а также возможных других антитабачных мероприятий. Различные закрытые вопросы анкеты предполагали: единственный, множественный выбор, шкалу. В частности, использовали 4-балльные шкалы, когда оценка «0» предполагала отсутствие эффективности; «1» — низкую эффективность; «2» — среднюю; «3» — высокую. При оценке шкал в расчет принимали только валидные (полученные) ответы.

Полученные данные обработаны и представлены с привлечением методов параметрической и непараметрической статистики: средняя величина и ее ошибка ($M \pm m$), критерий χ^2 , Yates corrected χ^2 , критерий Манна — Уитни. При сравнении показателей 2 групп различия принимали как достоверные при выполнении условия $p < 0,05$.

Для создания базы данных и статистического представления материалов использованы программы Excel, SPSS и STATISTICA 6.0.

В анкетном опросе приняли участие 70 человек, в том числе: 29 (41,4%) мужчин и 41 (58,6%) женщина. Средний возраст опрошенных — $41,7 \pm 0,93$ года. Из них 51 человек (72,8%) проживает в городе, 19 (27,1%) — в сельской местности. По результатам анкетного опроса из общего числа респондентов курящих оказалось 27,1%. Среди мужчин этот показатель составил 34,5%, среди женщин — 21,9%.

Результаты и обсуждение

Большинство (88,6%) респондентов в той или иной степени уверены в том, что табакокурение наносит ущерб национальному благосостоянию, вместе с тем абсолютная уверенность в этом гораздо выше у некурящих, чем у куриль-

щиков (соответственно 80,3% и 36,8% положительных ответов; $\chi^2=12,18$; $p=0,001$). Еще более акцентированно (97,1%) респонденты указали на наличие ущерба здоровью граждан, который приносит употребление никотина, причем некурящие и курящие проявили здесь единодушие. Представленные данные свидетельствуют об объективно существующем понимании актуальности и серьезности проблемы курения как для государства, так и для здоровья граждан.

Основными источниками «продвижения» табака, по мнению курящих и некурящих респондентов, являются теле- и радиопередачи (57,9% и 58,8%) и семья (42,2% и 76,5%); несколько меньшая роль принадлежит интернету (26,3% и 31,4%). Этот факт подтверждает основополагающую роль массовой культуры и сложившихся в социуме представлений и общественных норм, которые во многом формируются под влиянием средств массовой информации (СМИ).

В то же время при оценке эффективности работы СМИ по профилактике и борьбе с табакокурением курящие были довольно критичны: треть респондентов считала, что эффект данной работы отсутствует. На низкую эффективность указывали представители каждой из групп. В целом эффективность СМИ в профилактике табакокурения курильщики оценивали достоверно ниже, чем некурящие ($U=259,5$; $p=0,014$). Такая же разница мнений курящих и некурящих наблюдалась при оценке деятельности учреждений образования ($U=223$; $p=0,006$) и медицинских учреждений ($U=284$; $p=0,042$) в профилактике табакокурения (таблица). Респонденты были единодушны в оценке высокой значимости (эффективности) семьи в табачном противостоянии ($U=378,5$; $p=0,624$).

Суммарная оценка эффективности всей совокупности проводимых мероприятий по профилактике и борьбе с табакокурением (см. таблицу) в ответах большинства респондентов была оценена как низкая (1 балл). Мнения курящих и некурящих респондентов по многим позициям не совпадали ($U=278$; $p=0,002$). Можно предположить, что в данной ситуации просматривается довольно высокая мотивационная установка курящих врачей на продолжение курения.

Подавляющее большинство респондентов (курящие и некурящие) отметили, что наиболь-

Оценка эффективности институтов общества и всей совокупности мероприятий в профилактике табакокурения курящими и некурящими респондентами

Институт общества	Эффективность			
	отсутствует	низкая	средняя	высокая
СМИ				
курящие, %	29,1	47,1	17,6	5,9
некурящие, %	6,1	44,9	28,6	20,4
Учреждения образования				
курящие, %	25,0	37,5	37,5	0
некурящие, %	4,1	28,6	46,9	20,4
Медицинские учреждения				
курящие, %	0	64,7	29,4	5,9
некурящие, %	2,0	32,7	49,0	16,3
Семья				
курящие, % ответов	0	17,6	35,3	47,1
некурящие, % ответов	2,1	18,8	20,8	58,3
Вся совокупность мероприятий				
курящие, %	15,8	73,7	10,5	0
некурящие, %	0	56,9	33,3	9,8

шее число лиц, употребляющих никотин, в их окружении находится среди друзей (100,0% и 70,6% соответственно), меньшее — среди родственников (48,0% и 43,0%), сотрудников (48,0% и 49,0%) и соседей (42,1% и 41,2%). С высокой долей вероятности можно утверждать о формировании микросоциума курильщиков, который постоянно рекрутирует в свои ряды новых участников процесса и уверенно удерживает их в неформальном сообществе «любителей табакокурения».

По мнению участников анкетного опроса, в наибольшей степени на распространение табакокурения влияет доступность приобретения табачных изделий (так считают 63,2% курящих и 76,5% некурящих, $p > 0,05$). По другим позициям ответы курящих и некурящих также значительно не отличались ($p > 0,05$). Значимой причиной распространения табакокурения названы низкие цены на табачные изделия, недостаточное противотабачное просвещение и воспитание, мода на курение. Единственный ответ, который некурящие выбирали значительно чаще курящих: неправильное воспитание в семье (60,8% ответов — почти в 3 раза больше, чем курящие; Yates corrected $\chi^2 = 7,22$; $p = 0,007$). Роль семьи неоднократно подчеркивалась участниками нашего опроса (см. таблицу).

Многие разнонаправленные тенденции, проявившиеся в ответах курящих и некурящих, получили развитие в обсуждении одного из ключевых вопросов анкеты, позволяющего определить перспективные меры по снижению

потребления табака. Здесь ряд ответов кардинально расходится по большинству позиций. Вместе с тем по некоторым важным, но не ущемляющим интересы курящих граждан ограничениям, отдельным мерам экономического воздействия точки зрения курильщиков и некурящих во многом совпадают: запрет продажи табачных изделий молодежи до 21 года (42,1% курящих к 56,8% некурящих; $\chi^2 = 1,21$; $p = 0,27$); усиление мер по взиманию штрафов с нарушителей запретов (соответственно 31,6% и 39,2%; $\chi^2 = 0,35$, $p = 0,56$); продажа табачных изделий только в установленные часы (соответственно 15,8% и 33,3% ответов, Yates corrected $\chi^2 = 1,32$; $p = 0,25$); значительное увеличение цен на табачные изделия (47,4% и 70,6% соответственно, Yates corrected $\chi^2 = 2,32$; $p = 0,13$). Респонденты были единодушны в ответе на вопрос о введении оплаты за медицинскую помощь при установлении связи заболевания с курением табака (42,1% и 39,2% соответственно; $\chi^2 = 0,05$, $p = 0,83$). При этом на необходимость повышения доступности лечения зависимости от табака указывают 21,1% курящих и 17,6% некурящих (Yates corrected $\chi^2 = 0,00$; $p = 0,98$).

Основное отличие ответов на этот вопрос анкеты заключается в том, что некурящие респонденты, как правило, выступают за ужесточение мер запретительного характера, мер, усиливающих контроль и штрафные санкции со стороны органов власти. Точки зрения курящих и некурящих различались по следующим позициям: увеличение размера штрафа к нарушителям

запретов (15,8% и 45,1% соответственно, Yates corrected $\chi^2=3,92$, $p=0,048$); запрет курения в кафе, барах и ресторанах* (21,1% и 58,8% соответственно, Yates corrected $\chi^2=6,47$; $p=0,01$); запрет курения на улице, остановках транспорта, в местах отдыха (36,8% и 68,6% соответственно, $\chi^2=5,83$; $p=0,016$). При предложении запрета курения на лоджиях и балконах у курящих и некурящих также заметно различались мнения — 10,5% и 39,2% соответственно (Yates corrected $\chi^2=4,04$; $p=0,04$). Обращает на себя внимание тот факт, что необходимость проведения пропаганды здорового образа жизни, просвещения и воспитания отметили только 26,3% курящих и 47,1% некурящих ($\chi^2=2,45$; $p=0,12$). Среди опрошенных в каждой из групп были и те, кто вообще не считал необходимым проведение каких-либо мероприятий.

Интересно само по себе представление респондентов о технологии контроля за исполнением антитабачного законодательства: так, и курящие, и некурящие почти единодушны в том, что основная контролирующая функция должна принадлежать органам МВД (всего 74,3% ответов по общей совокупности опрошенных). В то же время на контролирующую роль самих граждан указывали 32,9% ответов: гораздо чаще так считали некурящие (39,2% и 15,8% ответов; Yates corrected $\chi^2=9,49$; $p=0,002$). Как указывалось выше, они гораздо чаще выступают за ужесточение мер запретительного характера и готовы контролировать их реализацию.

Из опрошенных 20,0% указали, что контролирующая функция должна быть возложена на ЖЭС.

Очень показательны, на наш взгляд, ответы на вопрос анкеты об эффективности методов избавления от табачной зависимости. Понимая суть проблемы как специалисты, 21,1% курящих и 60,8% некурящих определили наиболее приоритетными методы психологической поддержки (Yates corrected $\chi^2=7,22$; $p=0,007$). Можно предположить, что, по мнению ряда респондентов, использование арсенала психологических технологий эффективно как на индивидуальном уровне лечения пациента с зависимостью, так и на групповом и даже популяционном уровнях, имея в виду пропаганду здорового образа жизни и отказ от курения.

Несложно предположить, что антитабачная пропаганда проводилась и проводится недостаточно эффективно, особенно среди подростков и молодежи. Последнее подтверждает тот факт, что среди курящих респондентов 78,9% начали курить в средней школе или в вузе, а на их выбор в основном (52,6%) повлияли друзья. Как результат: 57,9% из них курят в течение 10—25 лет. Важно отметить, что более половины (52,6%) из них хотели бы бросить курить, но только треть (31,6%) стараются курить меньше. Нам представляется, что именно эта «перспективная» половина курильщиков должна являться главным объектом антитабачной деятельности.

Помимо уже упоминавшихся мер запретительного, экономического и просветительского характера, которые приняты во всем мире и утверждены законодательно в Республике Беларусь, считаем целесообразным посмотреть на проблему еще с одной стороны. В этой связи имеет смысл обратить внимание на некоторые причины употребления никотина. По итогам анализа данных, полученных в результате проведенного анкетного опроса, на вопрос о причинах курения в настоящее время 42,1% курильщиков ответили, что это помогает расслабиться, 52,6% — снять эмоциональное напряжение, что по сути одно и то же. Все остальные причины гораздо менее значимы. Сегодня трудно найти государство, где врачи бы работали без напряжения, однако поиск адекватных методов оптимизации труда и релаксации работников — задача эффективного менеджмента.

Почему же уже упомянутая почти половина курильщиков хотела бы отказаться от курения табака? На этот вопрос мы получили неоднозначные ответы. Ожидаемо респонденты-курильщики высказали понимание того, что курение вредит здоровью, а также проявили беспокойство о своем здоровье (соответственно 47,4% и 31,6%). Особенностораживают 2 факта: родные и близкие практически не проявляют недовольства по поводу их курения (только 5,3% ответивших видят в этом причину отказаться от курения); в интересах здоровья детей готовы отказаться от курения всего 15,8%. Примерно 10,0% курильщиков не имеют никакого желания экономить деньги на табаке.

*Одно из главных направлений борьбы с курением в Западной Европе и Российской Федерации.

Мы приносим извинение за излишне эмоциональную оценку, но невольно возникает некая картина равнодушия, и прежде всего к самому себе. Из числа желающих бросить курить безуспешно предпринимали попытки 72,7%.

Подводя итоги обсуждению результатов плотного исследования, полагаем возможным высказать несколько предположений и сделать некоторые предварительные заключения.

В Республике Беларусь осуществляется комплекс антитабачных мер различного характера в соответствии с Дорожной картой ВОЗ по реализации РКБТ и национальными особенностями государства.

Рядом авторов и в ответах респондентов на вопросы анкеты отмечается недостаточная эффективность некоторых антитабачных мероприятий, что требует дальнейшего изучения, анализа и разработки предложений с целью совершенствования антитабачной деятельности.

Анализируя ответы респондентов, можно предположить, что ряд недостаточно популярных мер (повышение цены на табачные изделия, увеличение штрафов за курение в непредназначенных для этого местах, сокращение мест продажи табачных изделий и др.) найдет понимание у определенной части населения.

Оценивая ответы респондентов, мы делаем вывод о необходимости дальнейшего совершенствования системы антитабачного поведения, беря за основу семью и усиливая эту работу в образовательных и медицинских учреждениях.

Можно также предположить, что основные причины «пробуксовки» государственной антитабачной деятельности следует искать в сфере исполнения закона.

Учитывая новизну и неоднозначность полученных данных, считаем возможным провести широкое исследование, увеличив респондентскую базу. Считаем также необходимым эффективнее адаптировать некоторые вопросы анкеты к направлениям Дорожной карты ВОЗ по реализации РКБТ и содержанию антитабачной политики, реализуемой в Республике Беларусь.

Контактная информация:

Щавелева Марина Викторовна — к. м. н., доц. уч. секретарь. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (+375 17) 290-98-15.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. М. Б., М. Б. Щ., А. П. Р. Сбор и обработка материала: А. М. Б., М. Б. Щ., А. П. Р., Л. В. Ш. Редактирование текста: М. В. Щ.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. WHO framework convention on tobacco control. Guidelines for implementation 2013. FCTS, 2013. 142 s. (in Russian)
2. About state regulation of production, turnover and consumption of tobacco raw materials and tobacco goods: Dekret Prezidenta Resp. Belarus', 17 dek. 2002 g., № 28 // Konsul'tantPljus: Belarus'. Tehnologija 3000 [Jelektronnyj resurs].
3. About some issues of state regulation of production, turnover and advertising of beer, alcohol products and tobacco goods: Dekret Prezidenta Resp. Belarus', 29 fevr. 2008 g., № 3 // Konsul'tantPljus: Belarus'. Tehnologija 3000 [Jelektronnyj resurs].
4. About the insertion of addenda and changes to the Decrees of the President of the Republic of Belarus: Dekret Prezidenta Resp. Belarus', 20 fevr. 2015 g., № 2 // Konsul'tantPljus: Belarus'. Tehnologija 3000 [Jelektronnyj resurs].
5. About the approval of the directions for using living quarters, maintenance of living quarters and supplementary premises: Postanovlenie Soveta Ministrov Resp. Belarus', 21 maja 2013 g., № 399 (red. ot 23.10.2015) // Konsul'tantPljus: Belarus'. Tehnologija 3000 [Jelektronnyj resurs].
6. About the requirements to special places intended for smoking: Postanovlenie Ministerstva po chrezvychajnym situacijam Resp. Belarus', Ministerstva zdravooxranenija Resp. Belarus', 22 apr. 2003 g., № 23/21. Konsul'tantPljus: Belarus'. Tehnologija 3000 [Jelektronnyj resurs].
7. Khejfets Ye. N., Sachek M. M., Khejfets N. Ye. Roadmap of actions to strengthen implementation of the world health organization framework convention on tobacco control in the European region 2015—2025: one more step to tobacco free Europe. Voprosy organizacii i informatizacii zdravooxranenija. 2015; 3: 23—37. (in Russian)
8. In Belarus, measures of fighting against smoking become stricter. Available at: <http://telegraf.by>. Accessed 20 October 2015. (in Russian)
9. Almost one fourth of the population of Belarus smokes. Available at: <http://finatica.by/news>. Accessed 01 June 2015. (in Russian)
10. Tarasov V. S. Effectiveness of measures of prophylaxis and fighting against smoking. Sociologicheskij al'manah. 2010; 1: 322—32. (in Russian)

Поступила 03.05.16.

С. П. КУСКОВА

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

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

Цель исследования. Разработать план медицинской реабилитации для пациентов после операции трансплантации печени.

Проанализированы истории болезни 57 пациентов после трансплантации печени. Изучены их экспертные и медицинские документы. Разработаны показания для направления на медицинскую реабилитацию, этапы ее проведения, методика проведения на конкретном этапе.

Медицинская реабилитация пациентов после трансплантации печени осуществляется в раннем и позднем послеоперационном периодах поэтапно: на лечебно-реабилитационном, этапе ранней медицинской реабилитации и амбулаторно-поликлиническом.

На каждом этапе последовательно происходит верификация реабилитационного потенциала, нарушений органов и систем организма, ограничений жизнедеятельности, которые лежат в основе принятия решения о проведении медицинской реабилитации реципиента печени и разработке индивидуальной программы реабилитации, где ставится конкретная цель реабилитации и указывается планируемый объем реабилитационных мероприятий с точной их дозировкой, порядком осуществления, месте проведения, полноте и длительности курсов медицинской реабилитации, дается оценка прогнозируемого эффекта реабилитации с учетом реабилитационного потенциала.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, трансплантация печени.

MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Objective. To develop a medical rehabilitation scheme for patients after liver transplantation.

Materials and methods. Clinical records of 57 patients including 29 men (50.9%) and 28 (49.1%) women transplanted liver were analyzed. The average age was 4.4 ± 1.6 yrs. Their expert and medical documents were studied.

Results. Indications for directing for medical rehabilitation have been devised, the stages of carrying out medical rehabilitation, and the technique for carrying it at a concrete stage are described.

Conclusion. Medical rehabilitation of a patient transplanted liver is carried out in early and late postoperative periods step by step: on the medical and rehabilitation stage, on the stage of early medical rehabilitation, and on the outpatient and polyclinic stage. At each stage the rehabilitation potential is verified consistently, the extent of the body organs and systems and the activity restrictions are determined and are used as the cornerstone of making decision on rehabilitating the liver recipient and the rehabilitation individual program is developed specifying the rehabilitation goal and planning the rehabilitation volume as well as the exact doses, the procedure, the place of rehabilitating, the completeness and the duration of the medical rehabilitation courses, the expected effect is given taking into account the rehabilitation.

Key words: medical rehabilitation, liver transplantation.

HEALTHCARE. 2016; 9: 37—42.

MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

S. P. Kuskova

В настоящее время в Республике Беларусь существует эффективная научно обоснованная этапная система реабилитации, разрабатываются новейшие реабилитационные технологии для устранения последствий заболеваний и травм, восстановления нормальной жизнедеятельности и трудоспособности реабилитируемых [1]. Однако вопросы реабилитации пациентов после такой высокотехнологичной операции, как трансплантация печени по причине печеночной недостаточности при терминальных стадиях различных нозологических состояний, в настоящее время разработаны недостаточно. Анализ литературы показал, что большинство работ посвящено вопросам предупреждения посттрансплантационных осложнений путем прове-

дения медикаментозного лечения (иммуносупрессивная, стероидная, антивирусная терапия, антибиотикотерапия) [2—7]. Лишь в последнее время появилось незначительное число работ, посвященных системе ранней реабилитации пациентов после обширной резекции печени и трансплантации сразу после проведения оперативного лечения [8—10]. Следует отметить, что качество жизни и самочувствие пациентов существенно улучшаются после операции [10]. Выживаемость в течение 1 года составляет 80—90%, а 5-летняя — 80—85% [11]. Однако, несмотря на достигнутое в результате операции объективное улучшение состояния большинства оперированных, у части пациентов показатели физической работоспособности и трудоспособно-

сти не повышаются. Более того, у большинства реципиентов печени в ранний послеоперационный период на фоне физической и эмоциональной астенизации развивается реакция на тяжелый стресс, что является одной из причин инвалидности и снижает эффективность высокотехнологической медицинской помощи. В этой связи очевидна роль следующего за операцией периода — реабилитации. Вместе с тем на сегодняшний день единые научно обоснованные подходы к медицинской реабилитации (МР) реципиентов печени отсутствуют.

В современном понимании МР — это комплекс медицинских услуг, направленных на восстановление нормальной жизнедеятельности организма пациента и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания [12].

Исходя из многоплановости задач МР реципиентов печени, составляющими медицинских услуг являются медицинский, психологический, социально-экономический и профессиональный ее аспекты. Медицинский аспект представляет собой комплекс лечебных мероприятий, направленных на предупреждение ранних и поздних осложнений после операции, неблагоприятных последствий, восстановление физиологических функций и компенсаторных возможностей организма, с тем чтобы обеспечить в дальнейшем условия для возвращения пациента к активной самостоятельной жизни. Этот аспект реабилитации включает иммуносупрессивную, противовирусную, стероидную терапию в соответствии с 2- или 3-компонентным видом протоколов, антибиотикотерапию и коррекцию нутритивной поддержки, в дальнейшем при выписке из стационара — организацию диспансерного наблюдения и систематического приема иммуносупрессивных препаратов [13].

Физический аспект реабилитации направлен на восстановление физической работоспособности и способности пациента справляться с физическими нагрузками в повседневной жизни и на производстве. Обеспечивается он своевременной адекватной активизацией реципиентов печени, ранним включением средств и методов лечебной физической культуры (ЛФК). Последняя основана на одном из основных биологических влечений — влечении к движению — и, как известно, при правильной дозировке и рациональном методическом оформлении занятий физическими упражнениями побочных действий не имеет [14]. Напротив, способствует профилактике осложнений посттрансплантационного периода и повышению компенсаторных

возможностей организма. Поэтому целенаправленные и дозированные, структурно оформленные физические упражнения рассматриваются как эффективное средство реабилитации [15]. Тем не менее широкий диапазон лечебного эффекта ЛФК используется врачами в современных условиях недостаточно.

Принципы применения ЛФК как физического аспекта МР реципиентов печени сводятся к следующим:

- своевременность применения на раннем этапе послеоперационного периода с целью максимально возможного использования сохранных функций для восстановления нарушенных и предупреждения развития ранних и поздних послеоперационных осложнений;

- воздействие на центральные механизмы нервных регуляций, восстановление «доминанты моторики»;

- адекватность нагрузки возможностям конкретного реципиента;

- целенаправленность, предопределяемая конкретным функциональным дефицитом;

- дифференцированность методик ЛФК в зависимости от имеющегося функционального дефицита, а также от степени его выраженности;

- последовательная стимуляция активных воздействий на весь организм пациента путем расширения средств ЛФК, повышения тренировочных нагрузок и тренирующего воздействия;

- комплексность применения методик ЛФК (в сочетании с другими методами — медикаментозной терапией, массажем) [16];

- профилактика послеоперационных осложнений;

- предупреждение образования внутрибрюшных спаек;

- стимулирование регенеративных процессов.

Однако в настоящее время для реципиентов печени не разработана программа индивидуальных занятий ЛФК, не выработаны критерии допуска к занятию физическими упражнениями, а также объем допустимых физических нагрузок в различные сроки после операции. Нет единой точки зрения на программу реабилитации таких пациентов.

Психологический аспект реабилитации направлен на формирование у пациента ценностных ориентаций на активную полноценную жизнь и восстановление личностного и социального статуса после перенесенной операции. Включает выявление и коррекцию психических нарушений, возникающих у реципиентов печени, оценку ценностных ориентаций, формирование положительной мотивации к

выполнению реабилитационных мероприятий и врачебных рекомендаций, а также к установлению комплайенса не только с оперирующими врачами, но и другими специалистами. Коррекции может подвергаться навязчивое чувство ущербности в бытовой, семейной, профессиональной средах, различного рода фобии и т. п. [17, 18]. Комплексный клинко-психологический подход в виде психодиагностики и психотерапии создает условия для формирования здорового образа жизни в посттрансплантационном периоде за счет повышения самооценки пациента [19].

Профессиональный аспект реабилитации направлен на полное или частичное восстановление трудоспособности. Включает проведение экспертизы профессиональной пригодности, а при отсутствии профессии — профессиональную ориентацию, у профнепригодных — подбор новой профессии с учетом имеющихся профессиональных навыков, выдачу рекомендаций по трудоустройству [20]. Социально-экономический аспект реабилитации направлен на максимально возможную интеграцию реципиента печени в семью, коллектив, общество. Включает социальную поддержку и помощь в социальной реабилитации реципиентов печени с ограничениями жизнедеятельности [20].

Таким образом, указанные аспекты реабилитации включают формирование современных методов и средств, позволяющих избежать осложнений после операции и достичь для каждого конкретного реципиента печени восстановления и компенсации функциональных возможностей организма, нарушенных в результате заболеваний, приводящих к операции по пересадке печени. Реализовать их позволяет МР, представляющая собой непрерывный процесс, который должен начинаться наряду с интенсивной терапией сразу после проведенной операции для преодоления риска развития ограничений жизнедеятельности. В случае возникновения последних реципиент печени нуждается в продолжении реабилитационных мероприятий и в позднем послеоперационном периоде.

Показанием для направления на МР является состояние после ортотопической трансплантации печени и наличие реабилитационного потенциала у реципиента печени. К противопоказаниям относятся острое, хроническое отторжение трансплантата, дисфункция трансплантата, тромбоз нижней полой вены, разрыв трансплантата, стеноз желчевыводящих путей, окклюзия собственной печеночной артерии трансплантата, стриктура внутривнутрипеченочных

анастомозов желчных путей, раневые инфекции, обострение сопутствующей патологии, органические осложнения, осложнения, связанные с применением иммуносупрессивной терапии.

В ходе проведенного ретроспективного анализа экспертных и медицинских документов, а также результатов клинко-функционального обследования 57 пациентов после операции по трансплантации печени нами разработаны этапы проведения МР у данной категории пациентов: лечебно-реабилитационный, стационарный этап ранней медицинской реабилитации и амбулаторно-поликлинический.

Лечебно-реабилитационный этап осуществляется в отделении интенсивной терапии и реанимации и специализированном отделении в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики гипостатических осложнений как местного, так и общего характера, стимуляции деятельности кардиореспираторной системы и подготовки реципиента к возможно ранней активации. При пробуждении реципиента после наркоза инструктор ЛФК начинает занятия лечебной гимнастикой из комплекса дыхательных упражнений статического характера. При выполнении этих упражнений пациент, придерживая руками рану, делает вдох максимальной глубины через нос, а выдох в виде кашлевых толчков, при этом инструктор синхронно с кашлевыми толчками пациента сжимает его грудную клетку сначала в области нижних ребер, а затем в области средней и верхней части грудной клетки. Темп выполнения упражнений медленный, без задержки дыхания и напряжения, в чередовании с пассивными общеразвивающими упражнениями для мелких мышечных групп в виде сгибания-разгибания пальцев кисти и стоп. Между упражнениями пауза для отдыха 7—10 с. Занятия проводят 4—6 раз в день продолжительностью 10 мин.

В соответствии с самочувствием пациента на 2-е сутки проводится лечебная гимнастика из комплекса дыхательных упражнений статического и динамического характера с включением упражнений для лучезапястных и голеностопных суставов.

На 3-и сутки после операции применяются дыхательные упражнения преимущественно динамического характера с акцентом «сопротивление на выдохе», включением средних мышечных групп и упражнений для суставов нижних конечностей. При этом упражнения для нижних конечностей проводят с применением облегчения, то есть подошва стопы скользит по плоскости кровати.

При неосложненном течении послеоперационного периода двигательный режим реципиента постепенно расширяют, увеличивают физическую нагрузку за счет включения в лечебную гимнастику общеразвивающих упражнений для крупных мышечных групп. При выполнении последних инструктор ЛФК либо пациент поддерживает руками переднюю брюшную стенку в области оперативного вмешательства. Разрешают медленные повороты на бок с помощью инструктора ЛФК или самостоятельно в сочетании с динамическими дыхательными упражнениями с акцентом на форсированный выдох. Возможно из исходного положения лежа выполнение сгибания туловища под углом до 30°.

На 5-е сутки расширяют двигательный режим: реципиента с помощью инструктора ЛФК на короткий период присаживают в кровати в положение «со свешенными к полу ногами», при этом позволяют соскальзывать с плоскости кровати в положение «подошвы стоп легко касаются пола». На 6-е сутки пациента присаживают на кровати с согнутыми в коленных суставах ногами. При хорошей переносимости указанных нагрузок пациента со страховкой инструктора ЛФК переводят в положение стоя на полу. Дыхательные упражнения реципиент выполняет самостоятельно.

На 7-е сутки занятие лечебной гимнастикой проводят из исходного положения лежа и сидя в кровати, опустив ноги, позже — сидя на стуле. В этот день из положения сидя на кровати со свешенными ногами с периодом релаксации 3—5 мин пациент с помощью инструктора ЛФК встает и после паузы 3—5 мин начинает самостоятельно двигаться по палате с опорой на спинку стула, кровать, тумбочку, подоконник (не более 5 мин). В последующие дни продолжительность ходьбы постепенно увеличивают до 30—60 мин ежедневно в индивидуальном темпе под контролем пульса.

По медицинским показаниям также используют физиотерапевтические методы: транскраниальную импульсную электротерапию (электросонтерапия, транскраниальная электроаналгезия и др.) ежедневно, курс 8—10 процедур; лазерную или магнитолазерную гемотерапию ежедневно, курс 8—10 процедур; ингаляционную терапию 1—2 раза в день ежедневно, курс 10—15 процедур; массаж спины и/или конечностей или шейно-воротниковой зоны (исключая область подключичного катетера) ежедневно, курс 10—15 процедур.

Продолжительность лечебно-реабилитационного этапа при неосложненном течении раннего

послеоперационного периода составляет 14—21 сут, при этом пребывание реципиента в отделении интенсивной терапии не превышает 3—5 сут.

Этап ранней МР проводится в отделении медицинской реабилитации многопрофильных реабилитационных центров в позднем послеоперационном периоде, его цели: стабилизация состояния пациента, предупреждение специфических послеоперационных осложнений, улучшение психоэмоционального состояния, поддержание мотивации на реабилитацию, профилактика спаечного процесса, формирование эластичного послеоперационного рубца и максимальное восстановление функции соответствующих систем организма. На этом этапе также используются следующие методы реабилитации: психотерапия, ЛФК, массаж.

Занятия лечебной гимнастикой проводят вначале в щадящем режиме, затем щадяще-тренирующем. Отличительной особенностью методики лечебной гимнастики является применение на фоне дыхательных упражнений специальных — для мышц брюшного пресса из исходного положения лежа, связанных со сгибанием ног и их отведением в стороны, сгибанием туловища вперед с различным положением рук (вперед, в стороны). Количество повторений каждого упражнения зависит от состояния пациента. Темп выполнения упражнений медленный. Все упражнения выполняют с возможно полной амплитудой, ритмично. Продолжительность занятий 20—30 мин. Релаксация между упражнениями 5—7 с. Физическая нагрузка вначале небольшая, затем от занятия к занятию ее постепенно увеличивают за счет упражнений для больших групп мышц и нарастающей амплитуды движений, изменений исходных положений. В щадяще-тренирующем режиме в комплекс лечебной гимнастики включают упражнения с сопротивлением и отягощением, для восстановления правильной осанки — корригирующие упражнения у гимнастической стенки и с гимнастическими предметами. Назначают обычную ходьбу вначале по палате, затем по коридору с помощью медицинского персонала и, наконец, самостоятельно (не более 5 мин), постепенно доводят ее продолжительность до 30—60 мин с индивидуально комфортной скоростью, частота тренировок 5 раз в неделю.

С целью выработки у реципиента мотивации к реабилитации, оценки ее эффективности проводят пробу с 6-минутной ходьбой. При отсутствии осложнений назначают дозированную ходьбу. При хорошей переносимости реципиента

дистанцию при дозированной ходьбе постепенно увеличивают на 500 м.

Амбулаторно-поликлинический этап осуществляется в реабилитационных, а при их отсутствии — в профильных отделениях амбулаторно-поликлинических организаций. На данный этап направляются реципиенты печени после завершения курса ранней МР с целью профилактики инвалидизирующих последствий и ограничений жизнедеятельности или снижения тяжести имеющейся инвалидности. Задачи амбулаторно-поликлинического этапа — максимальное восстановление функций соответствующих систем организма, стабилизация или компенсация ограничений жизнедеятельности, восстановление физической переносимости к бытовым нагрузкам и на производстве.

На данном этапе осуществляются медицинский, физический, психологический и профессиональные аспекты МР.

Медицинский аспект предусматривает прием иммуносупрессоров по схеме, рекомендованной при выписке из стационара, нутритивную поддержку, исходя из фактической потребности пациента в энергии. При этом используют формулу Харриса — Бенедикта:

E_{00} (для мужчин) = $66,5 + 13,7 \cdot MT + 5 \cdot P - 6,8 \cdot B$; E_{00} (для женщин) = $65,5 + (9,5 \cdot MT) + (1,8 \cdot P) - (4,7 \cdot B)$, где E_{00} — основной обмен; MT — масса тела, кг; P — рост, см; B — возраст, лет.

Физический аспект: занятия лечебной гимнастикой в зале ЛФК или самостоятельно в домашних условиях, дозированная ходьба. В занятиях лечебной гимнастикой используются дыхательные упражнения и общеразвивающие с применением гимнастической палки, гимнастической скамейки.

В процессе занятий лечебной гимнастикой врач-реабилитолог или инструктор ЛФК контролируют переносимость физической нагрузки по пульсу и артериальному давлению. Последнее во время нагрузки не должно повышаться более чем на 50 мм рт. ст. или снижаться более чем на 10 мм рт. ст., пульс увеличивается не более чем на 10—15 ударов за 10 с.

Дозированная ходьба осуществляется во второй половине дня перед ужином.

После выписки из стационара в первые 3 мес необходимо еженедельно проходить амбулаторный осмотр у гепатолога в центре трансплантации. Через 3 мес осмотр проводится 2 раза в месяц, спустя 1 год — 1 раз в месяц. Контроль такролимуса или циклоспорина в крови осуществ-

ляют 2 раза в месяц (до 12 мес после трансплантации), через 1 год после трансплантации печени контрольные амбулаторные обследования проводят 1 раз в месяц.

На этом этапе осуществляют экспертную диагностику, включающую комплексную оценку нарушений функций органов и систем организма с учетом основного и сопутствующих заболеваний, характера их течения, послеоперационных и/или посттрансплантационных осложнений, компенсации лекарственными средствами, ограничений жизнедеятельности, определяют клинический и трудовой прогноз.

Основными экспертными критериями нарушений функций органов и систем организма, приводящих к ограничениям жизнедеятельности, являются следующие:

- 1) изменения общего анализа крови;
- 2) исследование показателей гемостаза: АЧТВ, ПТВ с расчетом МНО и ПТИ. Определение концентрации фибриногена;
- 3) биохимическое исследование крови (определение концентрации общего белка, общего билирубина, холестерина, мочевины, мочевой кислоты, альбумина, креатинина, глюкозы, калия, натрия, кальция, магния, фосфора, С-реактивного белка, активности АСТ, АЛТ, ЩФ, клиренс по эндогенному креатинину);
- 4) исследование концентрации циклоспорина, такролимуса, нефротоксических антибиотиков;
- 5) определение степени печеночной недостаточности;
- 6) наличие дисфункции трансплантата;
- 7) наличие инфекционных осложнений;
- 8) наличие острого или хронического отторжения трансплантата;
- 9) изменения при рентгенографии легких;
- 10) изменения водно-электролитного баланса;
- 11) наличие вирусного гепатита В, С;
- 12) наличие цитомегаловирусной инфекции;
- 13) оценка статуса питания;
- 14) изменения по УЗИ ОБП с доплерографией;
- 15) изменения при биопсии трансплантата;
- 16) наличие внутрибрюшного кровотечения;
- 17) наличие несостоятельности билиарного анастомоза;
- 18) наличие перитонита;
- 19) наличие желудочно-кишечного кровотечения;
- 20) наличие тромбоза воротной вены;
- 21) наличие тромбоза печеночной артерии;
- 22) наличие множественных стриктур внутрипеченочных желчных протоков;

- 23) наличие абсцесса печени;
24) наличие посттрансплантационных лимфопрлиферативных нарушений.

Экспертная оценка нарушений функции органов и систем организма с учетом сопутствующих заболеваний, степени их выраженности, ограничений жизнедеятельности проводится в соответствии с критериями и параметрами, установленными нормативными актами.

Таким образом, МР пациентов после трансплантации печени осуществляется в раннем и позднем послеоперационном периодах поэтапно: на лечебно-реабилитационном этапе ранней МР и амбулаторно-поликлиническом.

На каждом этапе последовательно происходит верификация реабилитационного потенциала (РП), степени нарушений органов и систем организма, ограничений жизнедеятельности, которые лежат в основе принятия решения о проведении МР пациентов и разработке индивидуальной программы реабилитации, где ставится конкретная цель реабилитации и указывается планируемый объем реабилитационных мероприятий с точной их дозировкой, порядком осуществления, месте проведения, полноте и длительности курсов МР, дается оценка прогнозируемого эффекта реабилитации с учетом РП.

Последовательность этапов обусловлена взаимодействием основных структурных звеньев технологической цепочки: РНПЦ трансплантации органов и тканей (отделения трансплантации) — отделения МР многопрофильных реабилитационных центров — амбулаторно-поликлинические организации — МРЭК.

Контактная информация:

Кускова Светлана Петровна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории медицинской экспертизы и реабилитации при терапевтической патологии.

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации.

223027, Минская обл., Минский район,

пос. Городище, корп. 7.5; сл. тел. (+375 17) 507-03-80.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Smychek V. B., Kireeva I. A. *bow. About a state, problems and prospects of service of medical rehabilitation and medico-social examination. In medico-social examination and rehabilitation: V. B. Smychek, eds. Minsk: A. N. Varaksin; 2014: 79—86. (in Russian)*
2. Gaultier S. V. *Infections in transplantology. M.: Publishing house «Triad»; 2011. 382 s. (in Russian)*
3. Rummo O. O., Sherba A. E., Pikirenya I. I., et al. *Transplantation of a liver: studies. a method. a grant. Minsk: BelMAPO; 2010. 52 s. (in Russian)*
4. Shubb Yu. R., Sorrel M. F., Meddrey U. S. *Cirrhosis and its complications. Transplantation of liver. M.: GEOTAR-Media; 2014. 592 s. (in Russian)*
5. Avunduk K. *Gastroenterology. The lane with Engl. edition of E. L. Nikonov and N. V. Pervukhova, eds. M.: Practice; 2013. 752 s. (in Russian)*
6. Gauthier S. V., Konstantinov B. A., Tsiurlnikova O. M. *Transplantation of a liver: hands. for doctors. M: Med. Info. agency; 2008. 248 s. (in Russian)*
7. Gauthier S. V. *Immunosuppressiya at transplantation of solid bodies. M.: Medical info. agency; 2011. 382 s. (in Russian)*
8. Chzhao A. V., Goydenko, Seraya E. V. *i dr. Reabilitatsiya bol'nykh posle obshirnoy rezektsii pecheni i transplantatsii v rannem periode posle operatsii: Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2012; 2: 47—9. (in Russian)*
9. Seraya E. V., Chzhao A. V., Lapshin V. P. *i dr. Palliativnaya meditsina i reabilitatsia. 2008; 1: 36—8. (in Russian)*
10. Zharko V. I. *Ob itogakh raboty organov i organizatsiy zdavookhraneniya Respubliki Belarus' v 2012 g. i osnovnykh napravleniyakh deyatel'nosti na 2013g. Vopr. organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya. 2013; 1: 3—12. (in Russian)*
11. Gauthier S. V., red. *Transplantologiya: itogi i perspektivy. T. IV. M. Tver': OOO «Izdatel'stvo Priroda»; 2013. 304 s. (in Russian)*
12. *O preduprezhdenii invalidnosti i reabilitatsii invalidov: Zakon Resp. Belarus' ot 23.07.2008. № 422-3. Minsk; 2008: 16 s. (in Russian)*
13. *Klinicheskiy protokol transplantatsii pecheni (s uchetom izm., vnesennykh prikazom MZRB ot 28.12.2012. № 540) Prilozhenie k prikazu MZRB 05.01.2010. № 6. (in Russian)*
14. Mogendovich M. R., Temkin I. B. *Fiziologicheskie osnovy lechebnoy fizicheskoy kul'tury. Izhevsk, «Udmurtiya»; 1975. 200 s. (in Russian)*
15. Epifanov V. A. *Lechebnaya fizicheskaya kul'tura: uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media; 2004. 560 s. (in Russian)*
16. Lapshin V. P., Chzhao A. V., Seraya E. V. *i dr. Lechebnaya gimnastika i massazh u bol'nykh posle transplantatsii pecheni v rannem posleoperatsionnom periode. Lechebnaya fizkul'tura i massazh. 2007; 6: 41. (in Russian)*
17. Klimusheva N. F., Baranskaya L. T., Shmakova T. V. *Psikhologicheskaya reabilitatsiya patsientov s transplantirovannymi organami v posleoperatsionnyy period. Vestnik Ural'skogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2013; 6(4): 99—104. (in Russian)*
18. Nikol'skaya N. S. *K obosnovaniyu neobkhodimosti psikhoterapevticheskoy raboty v formirovani komplayensa patsientov trasplantologii. Materialy IV Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Sovremennaya psikhologiya i praktika». M.: Izdvo «Spetskniga»; 2012. (in Russian)*
19. Mintzer L. L., Stuber M. L., Seacord D., et al. *Traumatic stress Symptoms in Adolescent Organ Transplant Recipients. Pediatrics. 2005; 115(6): 1640—4.*
20. Smychek V. B., Hulup G. Ya., Milkamanovich V. K. *Medico-social examination and rehabilitation. Minsk: Yunipak, 2005. 420 s. (in Russian)*

Поступила 25.03.16.



¹Л. А. СЕЛЬНЯГИНА, ²А. В. ВОРОБЕЙ, ²Е. И. ВИЖИНИС, ²А. М. МАХМУДОВ

ЛИПОМЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

¹Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Определить показания к хирургическому лечению и объем оперативного вмешательства при липомах ободочной кишки.

Материал и методы. Исследование выполнено на основе клинического материала, взятого у 1974 первичных пациентов с различными доброкачественными новообразованиями ободочной кишки, госпитализированных в хирургические и проктологические отделения Республиканского центра хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии на базе Минской областной клинической больницы в 2006—2015 гг.

Результаты. Липомы ободочной кишки выявлены в 1,4% от общего количества обследованных пациентов. В 5 случаях липомы удалены при колотомии с последующим ушиванием кишечной стенки. В 1 случае выполнена правосторонняя гемиколэктомия с мезоколонэктомией и Д3-лимфодиссекцией.

Заключение. Липомы ободочной кишки — редко встречающиеся опухоли. Липомы толстой кишки на ножке подлежат эндоскопическому удалению. При больших размерах липом и невозможности их удаления эндоскопическим методом показано их удаление хирургическим путем. Колотомия и иссечение липомы вместе с участком кишечной стенки (основание липомы) и поперечное ушивание образовавшейся кишечной раны является операцией выбора в большинстве наблюдений. При невозможности дооперационной верификации гистологического строения опухоли и наличии обоснованных подозрений на онкологическую природу образования показана радикальная операция с лимфодиссекцией согласно онкологическим протоколам лечения.

Ключевые слова: липома, колотомия, резекция ободочной кишки, колоноскопия.

LIPOMAS OF THE COLON

Objective. Determination of indications to surgical management and the resection volume for colon lipomas operative interferences.

Materials and methods. We performed a study of the clinical materials of 1974 patients' with a variety of benign colon tumors admitted to the surgical and proctologic units of the Belarus Centre for Gastroenterology and Coloproctology based on Minsk Municipal Clinic hospital from 2006 to 2015.

Results. Colon lipomas were detected in 1.4% of the patients examined. The lipomas were removed at colotomy followed by suturing of the colon wall in five cases. In 1 case we performed A complete mesocolic exision (right hemicolectomy and D3 lymph node dissection) was performed in one case.

Conclusions. Lipomas of the colon are rare tumors (in our study 1.4% of all patients had benign colon tumors). Colon lipomas with pedicle should be removed using colonoscopy. Colotomy is indicated for patients with large lipomas when they cannot be removed endoscopically. Colotomy and lipoma excision with the intestinal wall area (lipoma's base) and the intestinal wound transverse suturing become the first choice for most colon lipomas. When it is not possible to verify the tumor's histologic structure an oncologic colon resection accompanied by a lymph dissection should be performed in some cases with suspicion of malignancy in accordance with the oncologic treatment protocol.

Key words: lipoma, colotomy, colonic resection, colonoscopy.

HEALTHCARE. 2016; 9: 43—46.

LIPOMAS OF THE COLON

L. A. Selnyagina, A. V. Vorobey, E. I. Vizhinis, A. M. Makhmudov

Липомы относятся к неэпителиальным доброкачественным опухолям и являются редкой патологией ободочной кишки [1]. D. Mayo и соавт. обнаружили, что на протяжении от пищевода до прямой кишки липомы составили лишь 4% от 4000 доброкачественных новообразований, излеченных хирургическим путем, причем 64% этих липом локализовались в толстой кишке. Частота встречаемости липом ободоч-

ной кишки, по данным разных авторов, составляет 0,035—4,4% от всех полиповидных образований толстой кишки [2]. Чаще всего их выявляют в правых отделах ободочной кишки (до 65%), реже в сигмовидной и ампуле прямой кишки. По своей локализации в толще кишечной стенки липомы могут исходить из подслизистого (около 90%) или субсерозного (около 10%) слоев. Липома формируется из малень-

кой группы хорошо дифференцированных клеток жировой ткани, опирающихся на фиброзную строму. С ростом опухоли они все больше отграничиваются от соединительной ткани, из которой со временем образуется капсула. Слизистая оболочка над опухолью остается нормальной или атрофируется, эрозируется, может изъязвляться. Состояние мышечных слоев зависит от размера опухоли. Малигнизация липом встречается крайне редко [3]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, верификация липом толстой кишки на дооперационном этапе остается весьма затруднительной. Это связано с расположением опухоли в толще кишечной стенки, сложной интерпретацией макроскопической картины, невозможностью щипковой биопсии с гистологическим исследованием [4].

Клиническая картина. Липомы толстой кишки небольших размеров у большинства пациентов длительное время остаются бессимптомными. Образования более 2 см в диаметре могут вызывать у пациентов абдоминальный дискомфорт, неустойчивый стул, нарушение пассажа по кишечнику, быть причиной острой или хронической инвагинации (рис. 1, цв. вклейка) [5]. Липомы больших размеров могут быть пропальпированы через переднюю брюшную стенку. Они имеют гладкую поверхность, свободно смещаются. Характерной особенностью липомы ободочной кишки является то, что при пальпации она может определяться в разных местах живота. Этот феномен объясняется ее инвагинацией и возвращением на прежнее место, что наблюдается при липомах на ножке (рис. 2, цв. вклейка). При изъязвлении слизистой оболочки могут возникать кишечные кровотечения (рис. 3, 4, цв. вклейка).

Диагностика. Чаще всего липомы ободочной кишки диагностируют при колоноскопии и ирригоскопии. При колоноскопии можно выявить липомы ободочной кишки на ножке или на широком основании. Они образуют ограниченное утолщение кишечной стенки, выпячивание слизистой оболочки, иногда свисают в просвет кишки как полипы. Рельеф слизистой оболочки при неосложненных липомах не нарушен. Для них характерно желтоватое просвечивание через истонченную слизистую оболочку, ее складки при этом имеют правильное направление. Липомы мягкой консистен-

ции с гладкими ровными округлыми контурами легко поддаются инструментальной пальпации [6]. В некоторых случаях липомы могут достигать 10—12 см. При длительном существовании в ней могут развиваться дистрофические изменения, обызвествление, оссификация. Иногда встречаются поверхностные эрозии и изъязвления, возникшие, вероятно, вследствие ишемии слизистой оболочки и механического воздействия кала.

При тугом заполнении толстой кишки при ирригоскопии липома дает картину дефекта наполнения округлой или овальной формы с четкими гладкими контурами, иногда волнистыми. Если липома выходит на контур, то выявляется краевой, чаще полуовальный дефект наполнения, который с нормальными соседними стенками кишки образует, как это свойственно интрамуральной опухоли, острые углы (рис. 5, цв. вклейка).

При сильной компрессии мягкая жировая опухоль раздавливается, уплощается и сливается с окружающей слизистой оболочкой. Этому признаку придается большое значение в дифференциальной диагностике липомы с аденоматозным полипом и полиповидным раком. После опорожнения кишки при больших липомах имеет место симптом ее неполного сокращения. В ряде случаев отмечается симптом «ободка». Складки слизистой оболочки на границе с новообразованием могут обрываться, если идут перпендикулярно к опухоли или огибают ее и располагаются в виде сближенных тонких колец. При методе двойного контрастирования липома дает гомогенную дополнительную тень, интенсивность которой зависит от величины новообразования. В некоторых случаях применяют методику с использованием водной клизмы, которая основана на различии коэффициента абсорбции у жира и воды. Поскольку коэффициент поглощения рентгеновских лучей жировой тканью ниже, чем водой, липома более четко контурируется на фоне последней. Более чем в 50% случаев липомы вызывают инвагинацию, которая характеризуется следующими рентгенологическими признаками: 1) остановкой в продвижении бариевой взвеси, введенной ретроградно в толстую кишку; 2) дефектом наполнения различных размеров на месте остановки контрастного вещества; 3) определением при пальпации живота опу-

холевого образования; 4) изменением положения и формы дефекта наполнения после дефекации; 5) сближением и расположением в виде колец складок слизистой оболочки вокруг опухоли [7].

Материал и методы

Исследование выполняли на основе клинического материала, взятого у 1974 первичных пациентов с различными доброкачественными новообразованиями ободочной кишки, госпитализированных в хирургические и проктологические отделения Республиканского центра хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии на базе Минской областной клинической больницы в 2006—2015 гг. Липомы ободочной кишки выявлены у 1,4% пациентов.

Оперативное лечение потребовалось 6 пациентам с липомами ободочной кишки. Во всех наблюдениях они имели размер более 2 см, располагались на широком основании, удалить их эндоскопическим путем не представлялось возможным. Все пациенты были женского пола, средний возраст 62,6 года, средний ИМТ 29,8. В 4 случаях липома располагалась в правом фланге ободочной кишки, в 1 — в сигмовидной кишке. Множественные липомы (печеночного изгиба и сигмовидной кишки) диагностированы в 1 наблюдении. Во всех случаях липомы имели подслизистое расположение. У 5 пациенток липомы были удалены при колотомии с последующим ушиванием кишечной стенки (рис. 6, 7, цв. вклейка).

В 1 случае была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с мезоколонэктомией и ДЗ-лимфодиссекцией. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка П., 52 года, ИМТ 32, была госпитализирована в хирургическое отделение Минской областной клинической больницы по экстренным показаниям с жалобами на боли в правой подвздошной области, повышение температуры тела до 38°C, рвоту, дискомфорт в правой подвздошной области. Неустойчивый стул с прожилками крови отмечала в течение месяца. В анамнезе аппендэктомия более 30 лет назад. При осмотре в правой подвздошной области пальпировался болезненный инфильтрат без четких контуров. При колоноскопии в восходящей ободочной кишке обнаружено плотное подслизистое

опухолевидное образование до 7 см в диаметре. Опухоль перекрывала просвет кишки, была неправильной формы с изъязвлениями и налетами фибрина, смещалась в дистальную треть поперечной ободочной кишки (рис. 8, цв. вклейка). Взята биопсия.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли обнаружены фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с отеком, структурными нарушениями, дисплазией I степени, грануляционной тканью и изъязвлениями. При ирригоскопии бариевая взвесь неравномерно заполнила толстую кишку до проксимальной трети поперечной ободочной кишки, где просвет был обтурирован дефектом наполнения размером 5х6х7 см с неровными контурами за счет множества узлов. При опорожнении дефект наполнения смещался каудально до середины поперечной ободочной кишки. Выставлен предоперационный диагноз: «рак восходящей ободочной кишки? Липома с изъязвлением слизистой?» При лапаротомии 06.06.2015 в восходящей ободочной кишке пальпировалась плотная, неправильной формы за счет множества узлов, опухоль (5х6х7 см), определялись увеличенные до 1 см лимфатические узлы вдоль кишечной стенки и брыжейке ободочной кишки. Поскольку нельзя было исключить злокачественную природу образования, решено выполнить правостороннюю гемиколэктомия с мезоколонэктомией, ДЗ-лимфодиссекцией и высокой перевязкой сосудистой ножки (рис. 9, 10, цв. вклейка).

При гистологическом исследовании макропрепарата получено заключение: липома подслизистого слоя толстой кишки с изъязвлениями прилежащей слизистой оболочки. Края отсечения в пределах жизнеспособных тканей. Реактивный лимфаденит. Осложнений после операции не было. Пациентка выписана домой на 9-е сутки после операции.

Выводы

1. Липомы ободочной кишки — редко встречающиеся новообразования (в данном исследовании они составили 1,4% от всех доброкачественных новообразований ободочной кишки).

2. Липомы толстой кишки на ножке подлежат эндоскопическому удалению. При больших их размерах и невозможности удаления эндоско-

пическим методом показано удаление липом хирургическим путем.

3. Колотомия и иссечение липомы вместе с участком кишечной стенки (основание липомы) и поперечное ушивание образовавшейся кишечной раны является операцией выбора в большинстве наблюдений.

4. При невозможности дооперационной верификации гистологического строения опухоли и наличии обоснованных подозрений на онкологическую природу образования показано выполнение радикальной операции с лимфодиссекцией согласно онкологическим протоколам лечения.

Контактная информация:

Сельнягина Лариса Александровна — врач-хирург хирургического отделения № 2.

Минская областная клиническая больница.

223041, п/о Лесной-1, Минский р-н; e-mail:

La_sel_u555@mail.ru.

Участие авторов:

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

Сбор и обработка материала: Л. А. С., А. В. В., Е. И. В., А. М. М.

Статистическая обработка данных: Л. А. С., А. В. В., Е. И. В., А. М. М.

Написание текста: Л. А. С., А. В. В., Е. И. В., А. М. М.

Редактирование: Л. А. С., А. В. В., Е. И. В., А. М. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Grigor'ev N. S., Sidorenko A. B. Lipoma of the sigmoid colon as the case of thick-colonic intussusceptions. *Annaly hirurgii*. 2015; 4: 53—5. (in Russian)
2. Available at: <http://www.colonoscopy.ru/projects/nagasako/texts/17-1.htm> (accessed 10 October 2015).
3. Skoropad V. Ju., Chebunin G. V., Neborak Ju. T. Lipoma of the transverse colon. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik*. 2010; 1: 60—2. (in Russian)
4. Mizaushev B. A., Bottaev H. B., Bazhdugov K. A. Experience of endoscopic treatment of submucosal structures of the colon. *Vestnik RUDN, serija Medicina*. 2010; 3: 37—40. (in Russian)
5. Petrov V. P. Colon lipomas. *Rossiiskij zhurnal gastrojntologii, gepatologii, koloproktologii*. 1996; 6: 84—5. (in Russian)
6. Cotnikov V. N., Razzhivina A. A., Veselov V. V. i dr. Colonoscopy in the diagnosis of colon diseases. 3 rd ed. *Moskva: Jekstraprint*; 2006. 280 p. (in Russian)
7. Shniger N. U. *Radiology rectum and colon*. Moskva: *Izdatel'stvo Universiteta druzhby narodov*; 1989. 251 p. (in Russian)
8. Shehzad K. N., Monib S., Ahmad O. F., Riaz A. A. Submucosal lipoma acting as a leading point for colo-colic intussusception in an adult. *J. Surg. Case Rep*. 2013; DOI: 10.1093/jscr/rjt088.
9. Zhang X., Ouyang J., Kim Y. D. Large ulcerated cecal lipoma mimicking malignancy. *World J. Gastrointest Oncol*. 2010; 7: 304—6.

Поступила 10.06.16.

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ БЕЛАРУСИ

90 лет со дня рождения **Евгения Васильевича Бардина** (04.09.1926, д. Ново-Сергиевка Оренбургской обл.). Терапевт. Доктор медицинских наук (1976), профессор (1979). Окончил Минский медицинский институт (1953). Ассистент (1956—1966), доцент (1966—1977), профессор (1977—1979) кафедры факультетской терапии; заведующий 3-й кафедрой внутренних болезней (1979—1994), профессор 1-й кафедры внутренних болезней (с 1994 г.) Минского медицинского института. Основное направление научной деятельности — проблемы болезней сердца и сосудов.

110 лет со дня рождения **Зиновия Хаймовича Лившица** (22.09.1906, д. Дороганово Минской губ. — 1985). Хирург. Кандидат медицинских наук (1950), доцент (1950). Окончил медицинский факультет БГУ (1929). Участник Великой Отечественной войны. Врач, заведующий сельской амбулаторией, ординатор Бобруйской больницы (1929—1931). Заведующий хирургическим отделением Осиповичской больницы (1931—1936). Ординатор хирургической клиники Минского медицинского института (1936—1938), главный врач 1-й Советской больницы (1938—1939), заведующий Минским городским отделом здравоохранения (1940—1941). Ассистент, доцент (1946—1953; 1965—1971), и. о. заведующего (1953—1965) кафедрой хирургии Белорусского института усовершенствования врачей. Основные исследования посвящены абдоминальной хирургии, скользящим грыжам пищевого отверстия.

80 лет со дня рождения **Иосифа Борисовича Лившица** (28.09.1936, Минск — 28.10.1991).

Эндокринолог, биохимик. Доктор медицинских наук (1985), профессор (1988). Окончил Минский медицинский институт (1960). Врач Смоленской районной больницы (1960—1963), ординатор Минской 1-й городской клинической больницы (1963—1965). Младший научный сотрудник (1968—1970) Института ядерной энергетики АН БССР. Младший, старший научный сотрудник, заведующий гормонально-биохимическим отделом Центральной научно-исследовательской лаборатории Белорусского института усовершенствования врачей (1971—1991). Научные исследования охватывают гормонально-биохимические процессы, широкий спектр гормонов и клеточных посредников их действия — нуклеотидов и простагландинов.



Г. П. ТИХОВА

ПЛАНИРУЕМ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ВОПРОС № 1: КАК ОПРЕДЕЛИТЬ НЕОБХОДИМЫЙ ОБЪЕМ ВЫБОРКИ?

Карельский научный центр РАН, 185910, Петрозаводск

В статье рассмотрены важнейшие вопросы планирования клинического исследования и эксперимента, в частности, расчет объема выборки, достаточного для проверки статистической достоверности различия на заданном уровне значимости с принятой мощностью критерия. Детально описаны методы и формулы расчета для различных типов данных. Приведены примеры расчета объема выборки для числовых и бинарных показателей, принятых в качестве конечных точек исследования.

Ключевые слова: клиническое исследование, клиническое испытание, объем выборки, уровень значимости, мощность критерия.

PLANNING CLINICAL RESEARCH. QUESTION №1: HOW TO CALCULATE ENOUGH SAMPLE VOLUME?

The article is dedicated to the important questions of clinical study design in particular sample size calculation enough for statistical significance testing with determined significance level and power. Calculation techniques and formulas are described in details for different data types. The paper includes examples of sample size calculating for continuous and binary variable assigned as study endpoints.

Key words: clinical study, clinical trial, sample size, significance level, test power.

HEALTHCARE. 2016; 9: 47—53.

PLANNING CLINICAL RESEARCH. QUESTION № 1: HOW TO CALCULATE ENOUGH SAMPLE VOLUME?

G. P. Tikhova

Чтобы добиться содержательных результатов, клиническое исследование должно быть тщательно спланировано, а его протокол детально проработан. В особенности это касается клинических испытаний, которые проводятся для проверки эффективности каких-либо методов лечения и включают этап статистической обработки данных. В этом случае содержательные заключения об эффективности делаются на основе статистических выводов о достоверности межгруппового различия, поэтому достижение статистической значимости этого различия становится одной из основных целей проводимого исследования. Если оно не достигнуто в результате пилотного клинического исследования, которое обычно является наблюдательным, это еще допустимо, в конце концов, результатом в данном случае можно считать и обнаруженные тенденции. Эти тенденции однако ожидают объективного подтверждения или опровержения, для чего необходимо проводить клиническое испытание по всем канонам жанра, с рандомизацией, определением значения клинически значимой разницы и статистически значимым подтверждением межгруппового различия. Если дизайн такого испытания имеет изъяны, не

позволяющие статистически достоверно подтвердить или опровергнуть предположение об эффективности (или различии), это уже настоящий провал, попусту потраченное время и силы. Именно поэтому при планировании клинического испытания (эксперимента) необходимо уделять большое внимание подготовительной части: однозначно и четко описать конечные точки и точно спроектировать дизайн исследования. Собственно, эта пара в основном и определяет протокол, в соответствии с которым будет осуществляться сбор данных в ходе исследования. Дизайн исследования включает много аспектов. Приведем примерный список вопросов, на которые исследователю будет полезно найти максимально точные ответы при планировании своего исследования:

- Как исследовательская проблема может быть сформулирована в практической плоскости?
- Как (в каких величинах) будет измеряться исход исследования? Будет ли он объективным? Будет ли он воспроизводимым?
- Какой количественной величиной будут выражаться взаимосвязи (взаимозависимости)?
- Будет ли планируемое исследование экспериментом или наблюдением?

• Если оно будет носить экспериментальный характер, можно сделать его слепым? Будет ли проведена рандомизация? Как будет сформирована контрольная группа и какова ее природа (плацебо, активный/пассивный контроль)?

• Если исследование не является экспериментом, будет ли сбор данных проспективным или ретроспективным? Будет ли выборка формироваться естественным образом, в виде когорты или в формате «случай — контроль»? Как вы предполагаете бороться с вмешивающимися факторами?

• Какой минимальный объем выборки надо обеспечить, чтобы достичь поставленной цели исследования, в частности, добиться определенности статистического вывода о достоверности различия или эффекта?

Последний вопрос о необходимом объеме выборки на первый взгляд кажется самым важным, хотя на самом деле на него невозможно ответить однозначно, не получив конкретные ответы на все предыдущие вопросы. Действительно, чтобы успешно провести расчеты необходимого объема выборки, мы должны четко определить конечные точки исследования, гипотезы и статистические тесты. А для определения этих трех позиций мы должны в свою очередь разобраться с типами наших данных, количеством исследуемых групп и целью нашего исследования, то есть хотим ли мы проверить эффективность вмешательства или изучить взаимосвязь каких-то показателей. От этого будет зависеть выбор статистического метода тестирования и/или описания наших результатов.

Начнем с выяснения типа исследуемого показателя или конечной точки.

По типу принимаемых значений исследуемые (регистрируемые) показатели делятся на 4 основных класса:

- количественные, или числовые (continuous, numeric);
- порядковые, или ранговые (ordinal);
- качественные (categorical);
- бинарные, или дихотомические (binary, trigger, dummy, dichotomous).

К количественным (числовым) величинам относятся все измеряемые показатели и параметры, значения которых выражаются в числах. Это, например, практически все показатели клинического или биохимического анализа крови, показатели центральной гемодинамики, такие как систолическое и диастолическое артериальное давление, ЧСС и т. п. Количественными могут считаться и некоторые рассчитываемые оценки

риска, такие как APACHE, TISS и другие подобные шкалы. Но, например, шкала Глазго может считаться количественным показателем только в том случае, если во внимание принимаются собственно рассчитанные баллы, а не клиническая интерпретация по ним глубины комы. Иными словами, все показатели, значения которых заключены в некоторый числовой интервал (не обязательно непрерывный) являются количественными (числовыми).

Если мы исследуем какой-то симптом или признак, по которому можем сравнить наших пациентов в терминах «более выраженный, менее выраженный» или «легкий, средний, тяжелый», то этот признак является порядковой величиной. Кардинальное отличие числового показателя от порядкового состоит в том, что для первого мы всегда можем точно указать в некоторых единицах, насколько его значение у одного пациента больше/меньше, чем у другого, и эта разность имеет смысл и равна определенному числу указанных единиц. В случае порядкового признака мы можем констатировать лишь сам факт «больше/меньше», но точную разность указать не можем, или же она вообще не имеет смысла. Для проведения статистического анализа градации порядкового признака, как правило, обозначают целыми числами от 0 (полное отсутствие признака) до целого, равного общему количеству градаций. Эти числа называют рангами, поэтому такие величины еще называются ранговыми, и методы, применяемые к ним, также называются ранговыми критериями. Например, преэклампсия может быть легкой, средней и тяжелой степени. Если обозначить эти степени 1, 2, 3, а отсутствие преэклампсии 0, то это будет порядковая величина. Другой пример — ожирение от 1-й до 4-й степени, также порядковый показатель. Иными словами, в том случае, когда можно сказать, что у этого пациента данный симптом или заболевание более выражено или имеет более тяжелую степень, чем у другого, или вы можете упорядочить всех пациентов вашей выборки по степени выраженности этого признака (симптома, заболевания, осложнения), то данный признак является порядковым.

Качественный показатель немного похож на порядковый, но у него есть важнейшее отличие: о нем невозможно сказать «больше/меньше», у него нет степеней выраженности, по нему невозможно упорядочить пациентов в исследуемой выборке. Например, в анестезиологической карте врач отмечает сопутствующие патологии больного, выбирая из ограниченного списка:

сердце, легкие, печень, почки и т. д. Если у одного больного в качестве сопутствующей патологии отмечено заболевание сердца, а у другого — легочная патология, то упорядочить их по этому признаку не получится, потому что эти патологии совершенно различны, и нельзя сказать, какая из них более патология, а какая менее, это просто бессмысленно. Качественные признаки очень часто являются факторами, по которым производят стратификацию выборки и анализ межгрупповых различий.

Наиболее очевидной и понятной является бинарная величина, то есть показатель, который может принимать только два возможных значения — 0 или 1 в математической записи, а в содержательном смысле это могут быть любые два возможных варианта откликов: да/нет, есть/нет, легкий/тяжелый, норма/отклонение и т. д. Эти случайные величины имеют целый класс собственных методов статистического анализа, среди которых столь популярные в настоящее время относительный риск, отношение шансов, чувствительность/специфичность и т. п.

Есть еще один тип исследуемых данных — это так называемые кривые дожития. Эти данные, по сути дела, являются временными рядами и включают в себя помимо значения исследуемого показателя еще и время измерения (или регистрации) этого показателя относительно некоторого начала отсчета времени (нулевой точки временной шкалы). Они требуют более сложных методов обработки, и в данной публикации мы не будем их рассматривать.

До 90% всех клинических исследований имеют дело с числовыми данными и бинарными показателями, которые обычно выражаются в частоте появления какого-либо события (осложнения, симптома, исхода), поэтому на примерах этих двух типов данных мы и разберем, как проводить расчет требуемого объема выборки.

Возьмем для этого самый простой и наиболее частый случай, когда в ходе исследования набираются 2 группы пациентов и сравниваются между собой по некоторому статистическому параметру, например групповому среднему значению (для числовых показателей) или по частоте исхода (для бинарного признака).

Итак, если мы взялись за расчет требуемого объема выборки, нам обязательно надо иметь некоторые предположения о том, какой приблизительно результат мы ожидаем получить или какой результат мы будем считать клинически значимым (о значении терминов «статистическая и клиническая значимость» см. предыдущие

публикации [1—3]). Например, мы хотим сравнить два вида лечения и решить, какой из них более эффективен. Для этого нам надо выбрать конечную точку, то есть показатель или бинарный признак, который мы будем регистрировать у всех больных в одной и второй группе, а затем решить, какой статистический параметр мы выберем для сравнения этих двух групп. Обычно в роли такого параметра выступает среднее значение показателя — индикатора эффективности, но сейчас наряду с ним все чаще используется медиана или другие статистические величины, также отражающие средние тенденции групповой выборки. Например, мы традиционно решили сравнить две группы по среднему значению некоторого показателя. Отлично, но что значит сравнить? Это значит, что мы рассчитаем среднее значение в одной и второй группе и посмотрим, насколько сильно они друг от друга отличаются. В этом месте нашего планирования мы должны задержаться и решить (до начала самого первого измерения!), какое различие мы можем считать клинически значимым, конкретно — какая разность между средними значениями регистрируемого показателя будет указывать нам на то, что эффективность двух исследуемых видов лечения различна. Эту разность в расчетах объема выборки принято называть разностью эффекта или дельтой эффекта и обозначать латинской буквой d (в некоторых публикациях ее обозначают греческой D). Это один вариант предположения. Второй обычно имеет место в том случае, если для сравнения эффективности двух методов уже проводилось пилотное исследование с небольшой выборкой (и, возможно, без рандомизации), в результате которого была получена некоторая разность эффектов. Ее большое значение впечатлило исследователей и заставило предпочесть один метод другому, но изъяны наблюдательного дизайна и малый объем выборки не позволяют им в полной мере аргументировать свое убеждение перед оппонентами. С целью доказать, что найденная разница в эффектах не случайна и не ошибочна, проводится повторное, более строго спланированное клиническое испытание, опирающееся на результаты предыдущего исследования. В этом случае мы знаем (или предполагаем), какую дельту эффекта мы ожидаем получить. Различие предыстории этих двух вариантов никак не влияет на формулу расчета объема выборки, она одна и та же в обоих случаях. Из всех величин, определяющих объем выборки, необходимый для исследования, разность эффекта является наиболее критичной.

Как мы увидим далее из формулы, снижение дельты эффекта, например вдвое, заставляет увеличить объем выборки в 4 раза, а снижение втрое приводит к требованию набрать в 9 раз больше больных в каждую группу. Иными словами, необходимый объем выборки возрастает вовсе не пропорционально уменьшению дельты эффекта, он растет гораздо стремительнее.

Однако не только этот параметр определяет количество больных в группе исследования и сравнения. Двумя другими условиями являются принятые нами (также заранее, до начала первого измерения) ошибки I и II рода, с которыми мы готовы смириться в нашем исследовании. Их природу и смысл мы обсуждали в предыдущей публикации нашего раздела [4]. Эти статистические ошибки сопровождают проверку любой статистической гипотезы, в том числе и проверку статистической значимости различия эффектов двух методов лечения. Их предельные уровни всегда должны быть заданы на этапе планирования исследования, до его начала. Ошибка I рода обозначается греческой буквой α и называется уровнем значимости, а ошибка II рода — буквой β и разность $1-\beta$ называется мощностью критерия. Уровень значимости обычно устанавливают на 5% (0,05 в терминах теории вероятности). Как правило, редакции зарубежных научных журналов не принимают статьи, где заключения сделаны при более слабом уровне значимости (выше 5%), поэтому лучше остановиться на этом числе. Мощность критерия, равная 80% (0,80), является вполне приемлемой и в большинстве исследований имеет место именно это значение, но если расчет объема выборки дает результаты, которые очень трудно или невозможно реализовать на практике, то мощность можно опустить вплоть до 70%, чтобы иметь возможность все-таки провести испытание. Чем выше мощность критерия, тем больше пациентов необходимо набрать в каждую группу для исследования, причем увеличение это не пропорционально, а экспоненциально, то есть каждая следующая прибавка 1% мощности дается все большим количеством добавляемых больных. Следует очень внимательно оценить баланс между этими двумя контрфактами, чтобы, с одной стороны, иметь объективную возможность опираться на результаты исследования, а с другой — не утонуть в огромном потоке данных и их обработке. Обычно уровень значимости, равный 5%, и мощность, равная 80%, являются таким сбалансированным сочетанием, которое присутствует в большинстве исследований.

И наконец, еще одна, четвертая, характеристика наших данных, от которой напрямую зависит необходимый объем выборки, — это вариабельность. Интуитивно должно быть понятно, что чем компактнее располагаются данные вокруг своего среднего (или медианы), тем легче обнаружить даже небольшое различие между группами. Если измерения в двух группах имеют большое рассеяние, то для доказательства даже достаточного выраженного различия необходимы большие объемы выборок в обеих группах. Параметром, отражающим вариабельность выборки, является ее среднееквадратическое отклонение (БЭ). О нем мы подробно говорили в предыдущих публикациях [3, 4]. Таким образом, если перевести все в термины статистики, то, чем больше значение среднееквадратического отклонения изучаемого показателя, тем больший объем выборки потребуется для достижения статистической значимости различия.

Мы рассмотрели все четыре фактора, влияющих на величину объема выборки и однозначно его определяющих. Эти четыре параметра комбинируются в формулу, которую мы не будем здесь выводить и доказывать (это задача для математиков), а просто примем к использованию в своих исследовательских целях. Если мы имеем дело с числовыми данными, то расчет объема выборки производится по следующей формуле:

$$N=2*(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2/(d/SD)^2, \quad (1)$$

где N — рассчитываемый объем выборки;
 $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} — значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно;
 d — клинически значимая разность групповых средних значений;
 SD — среднееквадратическое отклонение.

Если мы зададим стандартные условия для уровня значимости (0,05) и мощности критерия (0,80), то $(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})=1,96+0,84=2,8$. Это значение необходимо возвести во вторую степень и умножить на 2, в результате чего получим 15,68. Если мы не будем менять наши условия относительно ошибок первого и второго рода, то это значение можно оставить в качестве постоянной, которую будем делить на различные значения выражения $(d/SD)^2$. Эти два параметра можно задавать по отдельности, но можно поступать проще, задавая сразу значения их частного. В этом случае мы находим объем выборки, который необходим для подтверждения достоверности различия двух средних при условии, что их разность составляет некоторую часть от их вариабельности. Можно даже составить таблицу для некото-

рых значений этого частного, тогда даже неважно, какие показатели и в каких единицах мы собираемся исследовать. Такой таблицей можно будет пользоваться при расчете объема выборки, необходимого для проверки значимости различия двух средних, составляющего заданную часть от их общего среднеквадратического отклонения (табл. 1). При этом, правда, нужно помнить, что эта таблица верна только для сочетания уровня значимости, равного 0,05, и мощности критерия 0,80. Для других значений двух указанных порогов надо будет рассчитать другую таблицу аналогичным образом.

Обратите внимание, как стремительно растет необходимый объем выборки, когда дельта эффекта, которую мы собираемся статистически доказывать, становится меньше половины стандартного отклонения (величины вариабельности) показателя, принятого за индикатор эффективности в нашем исследовании. Если для доказательства достоверности различия эффектов, равного 1 среднеквадратическому отклонению нам достаточно по 16 больных на группу (без учета возможного выбывания их в ходе исследования), то для дельты эффекта, равной 0,5, то есть половине среднеквадратического отклонения, необходимо уже по 63 пациента в каждой группе. А если важно доказать даже небольшое различие, размером всего 0,3 БЭ, то объем выборки в каждой группе должен быть не менее 174 пациентов, то

есть 348 больных в целом для исследования. Необходимо также отметить, что в ходе больших или длительных исследований, например когортных или мультицентровых, часть пациентов выбывает из наблюдения по разным причинам. Процент таких потерь составляет по разным данным от 10 до 30, а для постмаркетинговых клинических исследований эффективности новых препаратов иногда даже более 50. Об этом следует помнить при планировании продолжительного или объемного исследования и по возможности закладывать 10—15% на случайную потерю данных, чтобы к концу исследования не оказаться у разбитого корыта, не имея возможности достичь достоверности различия заданного эффекта из-за недостаточного объема выборки.

Существует также формула для приближенной оценки необходимого объема выборки при стандартно заданных условиях проверки достоверности различия (уровень значимости равен 0,05 и мощность критерия 0,80):

$$N=16/(d/SD)^2 \quad (2)$$

Она дает вполне приемлемые результаты, достаточно близкие к точным расчетам, особенно при больших значениях разности эффекта. При маленьких значениях дельты она немного завышает необходимый объем выборки, что не сказывается на достоверности выводов, но может лишь несколько усложнить формирование групп.

Таблица 1

Пример расчетной таблицы объемов выборки, необходимых для проверки статистической достоверности различия двух средних на уровне значимости 0,05 и при мощности критерия 0,80 для различных значений d/SD

d/SD	Расчетный объем выборки для одной группы	Реальный объем выборки для одной группы ОТ	Суммарный объем выборки для 2 групп исследования (без учета выбывания)	Суммарный расчетный объем выборки для 2 групп исследования (с учетом 10% выбывания)	Реальный суммарный объем выборки для 2 групп исследования (с учетом 10% выбывания)
0,1	1568	1568	3136	3449,6	3450
0,2	392	392	784	862,4	864
0,3	174,2	174	348	382,8	384
0,4	98	98	196	215,6	216
0,5	62,72	63	126	138,6	140
0,6	43,6	44	88	96,8	98
0,7	32	32	64	70,4	72
0,8	24,5	25	50	55	56
0,9	19,4	20	40	44	44
1	15,68	16	32	35,2	36
1,1	13,0	13	26	28,6	30
1,2	10,9	11	22	24,2	26
1,3	9,3	10	20	22	22
1,4	8	8	16	17,6	18
1,5	7,0	7	14	15,4	16

Пример 1. На примере данных одной из статей, опубликованных в нашем журнале, покажем, как рассчитать необходимый объем выборки для получения статистически значимых результатов сравнения двух групп.

В исследование, посвященное влиянию физической реабилитации на характер послеоперационной боли у родильниц, перенесших кесарево сечение [5], было включено 30 пациенток, разбитых на две группы по 15 в каждой. В 1-й группе применялись средства физической реабилитации, во 2-й — реабилитация пациенток не проводилась. Через 12 ч у пациенток 1-й группы интенсивность боли по ВАШ в покое составила в среднем 10,8 балла, во 2-й группе этот же параметр был равен 12,5. Стандартное отклонение составило 1,5 в 1-й группе и 3,1 — во 2-й. Статистическая достоверность различия средних двух групп, полученных через 12 ч после операции, не была достигнута, хотя дельта, равная примерно 2 баллам, имела тот же знак, что и последующие разности двух средних, полученных через 24 и 48 ч, достоверность которых была подтверждена статистически на уровне значимости 0,05. Возможно, 15 пациенток в группе просто недостаточно, чтобы подтвердить влияние физической реабилитации на характер послеоперационной боли уже через 12 ч после кесарева сечения. Рассчитаем минимальный объем выборки, который будет достаточным, чтобы разница средней интенсивности боли по ВАШ в 2 балла была статистически достоверной на уровне значимости 0,05 при мощности критерия 0,80.

Во-первых, вычислим общее среднее квадратическое отклонение для двух групп:

$$SD_0 = ((SD_1^2 \cdot N_1 + SD_2^2 \cdot N_2) / (N_1 + N_2))^{1/2},$$

где SD_0 — среднее квадратическое отклонение для двух групп вместе;

SD_1 — среднее квадратическое отклонение, полученное в 1-й группе;

SD_2 — среднее квадратическое отклонение, полученное во 2-й группе;

N_1 — количество пациенток в 1-й группе;

N_2 — количество пациенток во 2-й группе.

$$SD_0 = ((1,5^2 \cdot 15 + 3,1^2 \cdot 15) / (15 + 15))^{1/2} = 2,44.$$

Получаем $SD_0 = 2,44$. Дельта эффекта (d), как мы уже выяснили, составляет 2 балла, значит, отношение $d/SD_0 = 0,82$ или приблизительно 0,8. Находим в табл. 1 строку с соответствующим значением отношения d/SD и получаем значение объема выборки, равное 25 пациенткам в каждой из двух групп. Итак, для подтверждения статистической значимости различия средних оценок интенсивности боли по ВАШ в каждую группу необходимо набрать по 25 рожениц.

Как было отмечено ранее, второй тип данных, достаточно широко представленных в клинических исследованиях, — это бинарные отклики. Как правило, это частота какого-либо осложнения, распространенность заболевания, частота симптома при данной патологии и т. п. В этом случае все четыре статистических параметра, которые мы уже подробно рассмотрели, также определяют количество пациентов в каждой группе, и формула, по сути, остается такой же, но поскольку мы имеем дело в данном случае с частотой, то появляется возможность упростить процедуру расчета, опираясь на некоторые особенности частот и бинарных показателей. Дело в том, что дисперсия (квадрат среднее квадратического отклонения) частоты, то есть ее вариабельность, вычисляется по формуле: $p \cdot (1-p)$ и таким образом формулу расчета требуемого объема выборки для сравнения двух частот можно записать следующим образом:

$$N = (2 \cdot p' \cdot (1-p') \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2) / d^2, \quad (3)$$

где все обозначения имеют тот же смысл, что и в формуле 1, а p' рассчитывается как среднее значение двух сравниваемых частот: $p' = (p_1 + p_2) / 2$. Если клинически значимую разность частот, статистическую достоверность которой мы собираемся доказать в ходе нашего исследования, переписать в виде разности этих частот, то формула примет вид:

$$N = (2 \cdot p' \cdot (1-p') \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2) / (p_1 - p_2)^2$$

и станет понятно, что для определения требуемого объема выборки нам необходимо предположить или получить в пилотном наблюдательном исследовании значения двух сравниваемых частот. В этом случае также можно составить таблицу для разных комбинаций сравниваемых частот при фиксированных условиях критерия сравнения. Мы приводим пример такой таблицы с шагом частот в 10% при стандартных значениях уровня значимости и мощности критерия (табл. 2). Эту таблицу можно использовать для предварительной оценки объема выборки, который будет необходим для доказательства значимости различия частот какого-либо события в двух группах. Понятно, что частоты, скорее всего, не будут точно различаться на 10%, различие может составлять и 3%, и 14%, но, прежде чем начинать точный расчет, можно просто прикинуть по табл. 2, как много пациентов потребуется набрать в исследование: пару десятков, несколько десятков, больше сотни или близко к тысяче. Такая приблизительная оценка позволит оперативно принять решение об изменении дизайна исследования или конечных точек, чтобы было реально его провести в условиях конкретной клиники.

Таблица 2

Объемы выборки, необходимые для успешной проверки статистической достоверности различия двух частот на уровне значимости 0,05 и с мощностью критерия 0,80

Частоты	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
0,1	200	63	33	21	15	11	8	7
0,2		251	69	33	20	14	10	8
0,3			304	79	36	21	14	10
0,4				351	89	40	23	15
0,5					383	96	43	24
0,6						392	98	44
0,7							374	94

Пример 2. Для демонстрации вычисления требуемого объема выборки в случае сравнения частот обратимся к одной из статей, опубликованных в нашем журнале [6]. В этом исследовании сравнивались различные методы профилактики интраоперационной тошноты и рвоты (ИОТР) при спинномозговой анестезии (СМА) во время кесарева сечения. Хотя авторы сравнивали более чем два метода, для нашего примера мы рассмотрим сравнение только двух групп. В 1-й премедикация проводилась путем внутривенного введения 10 мг метоклопрамида за 10 мин до начала СМА, частота ИОТР в этой группе составила 18,2% + 2,6%. Во 2-й группе всем беременным за 10 мин до СМА было введено внутривенно 8 мг дексаметазона, частота ИОТР в этой группе составила 11,1%+1,6%.

Достоверность различия частот не была статистически подтверждена в данном исследовании, так как совокупный объем выборки в двух группах составила 71 пациентка. Какой объем выборки необходим для получения статистической значимости межгруппового различия указанных частот ИОТР?

Рассчитаем вначале среднюю частоту p' (будем писать частоты в терминах теории вероятностей, а не в процентах):

$$p' = (p_1 + p_2) / 2 = (0,182 + 0,111) = 0,147.$$

Далее по формуле (2) найдем значения N — объем выборки, необходимый для статистического подтверждения гипотезы о различии частот в указанных двух группах на уровне значимости, равном 0,05, с мощностью критерия 0,80.

$$N = 15,68 \cdot 0,147 \cdot (1 - 0,147) / (0,182 - 0,111)^2 = 390,03.$$

Таким образом, для статистического подтверждения значимости на заданном уровне в каждую из двух групп необходимо набрать по 390 пациентов, всего для исследования — 780. Как видим, в проведенном пилотном исследовании в каждой группе было почти в 10 раз меньше пациенток, чем требуется для достижения статистической

значимости. Если мы снизим мощность критерия, например до 0,70, мы, конечно, получим меньшее число, но тем самым мы увеличиваем вероятность пропустить различие этих двух частот (то есть ошибочно отвергнуть различие двух методов профилактики ИОТР), тогда как оно в действительности существует.

Как уже отмечалось выше, баланс между риском принять неправильное решение и реальностью проведения исследования определяется специалистом. Только ему известно, насколько важны те или иные выводы и каковы возможности сформировать выборку необходимого объема в условиях той клиники, где предполагается проводить исследование.

REFERENCES

1. Tikhova G. P. Fourfold frequency table — Occam's Razor in the world of statistics. Part 1. Calculating relative risk and other parameters from fourfold frequency table. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2012; 3: 69—75.
2. Tikhova G. P. Correlation analysis: exploring hidden mechanics of relationships. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2013; 1: 48—53.
3. Tikhova G. P. Importance and interpretation of standard error of mean in clinical study and trial. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2013; 3: 50—3.
4. Tikhova G. P. Testing of hypothesis: what is necessary to know about statistically significant difference. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; 1: 61—6.
5. Antipina N. P., Antipin E. E., Sovershaeva S. L., Nesterenko S. E. Effect of physical rehabilitation on course of pain syndrome in women underwent cesarean section. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2009; 3: 32—5.
6. Pogodin A. M., Shifman E. M. Prevention of nausea and vomiting during cesarean section under spinal anesthesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2009; 1: 11—4.

Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/planiruem-klinicheskoe-issledovanie-vopros-1-kak-opredelit-neobhodimyy-obem-vyborki#ixzz48KYqplUR>.

Опубликовано в журнале «Регионарная анестезия и лечение острой боли». 2014. Т. VIII (3): 57—63.



В. С. УЛАЩИК

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЛЕЧЕБНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Статья посвящена фармакорезистентности и использованию физических факторов с целью ее преодоления. Даются сведения о влиянии физиотерапевтических методов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарств, что обосновывает возможность их применения у фармакорезистентных пациентов. Анализируются причины и механизмы формирования лекарственной устойчивости при различных заболеваниях и у микроорганизмов. Приводятся данные о применении электромагнитных излучений, фотодинамической терапии и других физических методов при фармакорезистентности.

Ключевые слова: фармакорезистентность, толерантность, механизмы лекарственной устойчивости, лечебные физические факторы.

DRUG RESISTANCE AND THERAPEUTIC PHYSICAL FACTORS

The article is devoted to drug resistance and use of physical factors to overcome drug resistance. The information given relates to the effect of physical therapy methods on the drug pharmacokinetics and pharmacodynamics thus justifying the possibility of using these factors in drug-resistant patients. The causes and mechanisms of drug resistance development in different diseases and in microorganisms are analyzed. Data on application of electromagnetic radiation, photodynamic therapy, and other physical methods in case of drug resistance are provided.

Key words: drug resistance, tolerance, mechanisms of drug resistance, therapeutic physical factors.

HEALTHCARE. 2016; 9: 54—66.

DRUG RESISTANCE AND THERAPEUTIC PHYSICAL FACTORS

V. S. ULASHCHIK

Одним из основных принципов медицины при лечении большинства заболеваний является комплексное использование различных по природе и механизму действия терапевтических средств. Наиболее часто в медицинской практике в комплекс лечебных мероприятий включают фармакотерапию и физические методы лечения. Более или менее успешно развивается в этой области одно направление — разработка методов и технологий введения лекарственных веществ с помощью физических факторов (электрические токи, ультразвук, магнитные поля, лазерное излучение и др.) [1, 2]. Другие аспекты комплексного использования лекарственных средств и физиотерапевтических методов в научном плане изучены явно недостаточно. Между тем появляется все больше работ, в которых констатируется активное влияние физических факторов как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику лекарственных средств. В них отмечается, что физиотерапевтические методы модифицируют поступление лекарств в организм, их распределение в различных органах и тканях, биотрансформацию

лекарств и выведение их из организма. В отношении лекарственной фармакодинамики лекарств подчеркивается, что физические факторы могут не только усиливать или ослаблять действие лекарственных веществ, но и изменять их влияние на системы организма [3, 4]. В последние годы появились сообщения о возможности использования физических факторов для преодоления фармакорезистентности, что представляет огромный интерес не только для фармакологии и физиотерапии, но и для различных разделов медицины, особенно для инфектологии, фтизиатрии, онкологии, неврологии, психиатрии и др. В настоящей статье делается попытка обобщить имеющиеся по этой проблеме данные и рассмотреть возможные механизмы действия физических факторов на фармакорезистентность.

Влияние физических факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ

Чтобы обоснованно подойти к использованию физических факторов для преодоления

фармакорезистентности, необходимо хотя бы кратко рассмотреть их влияние на некоторые стороны фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств. Имеющиеся по этому поводу сведения можно обобщить в виде нескольких общих положений.

1. Физические факторы активно изменяют проницаемость биологических структур, что сказывается на проникновении лекарств через кожу, слизистые оболочки, гематоэнцефалический барьер, сосудистую стенку и другие гистогематические барьеры, а также клеточные мембраны [3, 5, 6]. Благодаря этому их можно использовать для повышения концентрации лекарств в патологическом очаге, целевых органах и тканях, а также для управления распределением лекарств в организме. Более того, современные технологии, основанные на использовании физических факторов в импульсном режиме, позволяют осуществлять целевую доставку не только лекарств, но и крупных молекул (гены, белки, полипептиды и др.) [7—9]. Выраженность и направленность описанных фармакокинетических изменений зависят от дозировки физического фактора, продолжительности и условий его применения, а также свойств самого лекарственного вещества. Наиболее значительное влияние на фармакокинетику лекарств оказывают такие физические факторы, как ультразвук, электрические токи, лазерное излучение, магнитные поля и др.

2. Под влиянием лечебных физических факторов изменяется фармакотерапевтическое действие лекарственных веществ. В большинстве случаев при их использовании в терапевтических дозировках наблюдается различной степени повышение активности фармакологических средств. Например, дециметровые волны усиливают действие антикоагулянтов, импульсные токи удлиняют и потенцируют действие местных анестетиков, а ВЛОК, ультразвук и магнитное поле повышают фармакотерапевтическую активность отдельных противоопухолевых препаратов. При игнорировании явления антагонистического взаимодействия физических факторов и лекарственных средств может наблюдаться ослабление действия последних. Так, магнитотерапия снижает активность холинэргических средств, а гипербарическая оксигенация ослабляет действие нахлазина и эуфиллина. Приходится с сожалением констатировать, что проблема синергизма лекарствен-

ных веществ и физических факторов более или менее разработана только в радиобиологии.

3. Для современной фармакотерапии актуальной является борьба с побочными эффектами лекарственных веществ. Наряду с уже известными способами с этой целью могут использоваться лечебные физические факторы. Конкретные сведения по этому вопросу немногочисленны, но они весьма показательны. Доказано, что электромагнитные поля снижают токсическое действие сердечных гликозидов и противоопухолевых средств, а внутренний прием минеральных вод и грязелечение тормозят гепатотоксическое действие нейрорептиков, туберкулостатиков, антибиотиков и гормонов [3, 10].

Для предотвращения или ослабления побочных и токсических реакций лекарственных веществ могут иметь значение, на наш взгляд, следующие эффекты, вызываемые физическими факторами: замедление поступления лекарств в системный кровоток; усиление связывания лекарств в крови и тканях белками и другими соединениями; стимуляция деятельности органов биотрансформации лекарств; изменение иммунитета, повышение общей реактивности организма и др.

4. Существенным фактором, определяющим фармакологическую реакцию органа, функциональной системы и всего организма, является изменение чувствительности их к лекарственным веществам. Чувствительность любой биологической системы определяется пороговой величиной концентрации или дозы, которые начинают вызывать первоначальный минимальный эффект [11]. Различные патологические процессы, факторы внешней среды, функциональное состояние организма могут существенно модифицировать порог чувствительности к лекарственным средствам.

Лечебные физические факторы и физиотерапевтические методы также существенно влияют на лекарственную чувствительность и могут, по-видимому, использоваться для ее повышения, что позволит снизить терапевтическую дозу лекарств. Приведем отдельные примеры, подтверждающие такую возможность.

Магнитные поля изменяют чувствительность и реактивность органов к лекарственным веществам. Установленная закономерность сводится к тому, что с возрастанием энергии магнитных полей и длительности их воздейст-

вия реакция органов на лекарственные вещества увеличивается. Изменение чувствительности сердца лягушки к адреналину происходит под влиянием 120 Э, а к ацетилхолину — 70 Э. Воздействие постоянным магнитным полем напряженностью 1000 Э в течение 40—60 мин значительно повышает реактивность сердца к ацетилхолину; при этом даже малые концентрации препарата ($1 \cdot 10^{-17}$ — $1 \cdot 10^{-15}$ г/мл) могут вызвать остановку деятельности высокочувствительных сердец [11]. Известно также, что воздействие низкочастотным магнитным полем на животных (крысы, лягушки) повышает их чувствительность к некоторым нейротропным средствам (диплацин, этаминал-натрий, коразол) [12].

М. В. Комендантова и соавт. показали, что электростимуляция биологически активных точек существенно повышает порог болевой чувствительности к некоторым наркотическим анальгетикам (морфин, фентанил) [13].

Приведенные сведения о взаимодействии лекарственных веществ и лечебных физических факторов при их совместном применении дают основание предполагать, что некоторые физиотерапевтические методы вполне можно использовать и для преодоления фармакорезистентности. Это предположение следует из известных механизмов развития фармакорезистентности и предлагаемых путей ее преодоления, которые рассматриваются ниже.

О резистентности к фармакотерапии

Лекарственная резистентность (фармакорезистентность) или невосприимчивость к лекарственной терапии представляет интерес для всех областей медицины. Принято различать первичную (ПЛР) и вторичную лекарственную резистентности (ВЛР), различающиеся по своей сущности [14].

ПЛР — феномен, обусловленный генетическими причинами, которые могут иметь отношение как к фармакокинетике, так и к фармакодинамике лекарств. Относясь к персональным особенностям пациента, ПЛР является маргинальным выражением индивидуальной чувствительности субъекта к лечению и предметом изучения фармакогенетики. В контексте настоящей статьи наибольший интерес представляет ВЛР, являющаяся, по сути, вызванным феноменом, сформировавшимся вследствие длительного употребления лекарственного веще-

ства. Феномен фармакорезистентности является мультифакторным и неоднородным. Составляющие его причины и механизмы развития могут существенно различаться в отношении различных патологических состояний и лекарственных средств.

Составляющими развития лекарственной устойчивости опухолей, например, считаются:

- изменение транспорта препарата через плазматическую мембрану, приводящее к уменьшению накопления цитостатика в клетке;
- повышенная активность детоксирующих систем глутатиона и металлотионина;
- усиленная репарация дезоксирибонуклеиновой кислоты;
- нарушение уровня экспрессии тимидилатсинтезных ферментов;
- изменение уровня экспрессии онкогенов;
- повреждение системы сигнальной трансдукции [15].

Близкий, но более подробный перечень механизмов формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток приведен в работе Д. А. Афанасьева и соавт. [16]:

- 1) гиперэкспрессия генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) (ген множественной устойчивости *MDR* или Р-гликопротеин, *MRP*, *BCRP* и др.);
- 2) изменения в метаболизме липидов (церамидный путь);
- 3) элиминация препаратов детоксикационной системой;
- 4) секвестрация лекарства внутри лизосом и эндосом;
- 5) угнетение захвата препаратов через изменение поверхностных рецепторов и носителей;
- 6) инактивация лекарств через обусловленную глутатионом редукцию;
- 7) гиперэкспрессия таргетных ферментов, таких как тимидилатсинтетаза;
- 8) изменение мишеней препаратов, таких как топоизомераза II;
- 9) повышение репаративной способности ДНК;
- 10) угнетение способности подвергаться апоптозу;
- 11) индукция гипоксией гиперэкспрессии генов семейства ABC-транспортеров, Bcl-2, глутатиона, металлотионина через активацию транскрипционного фактора HIF1;

12) хромосомные нарушения в опухолевых клетках, приводящие к гиперэкспрессии антиапоптотических генов;

13) изменение сигнальных передающих путей в опухолевых клетках через интегриновые рецепторы, рецепторы факторов роста, приводящие к блокаде апоптоза и экспрессии MDR-подобных генов, которые вовлечены в восстановление ДНК и выкачивающий насос.

Обобщая известные данные литературы о МЛУ, можно подчеркнуть, что опухолевые клетки имеют значительно более эффективную защитную систему по сравнению с нормальными клетками, они крайне гетерогенны и обладают более быстрой фенотипической реакцией, что и позволяет им быстро адаптироваться к изменяющимся условиям и воздействиям.

В изменении поступления лекарственных веществ в раковую и другие клетки важную роль играет выброс препаратов из клетки во внеклеточную среду. Среди белков, осуществляющих транспорт лекарственных веществ во внеклеточную среду, наиболее известен и значим Р-гликопротеин [17]. Гиперэкспрессия Р-гликопротеина (Pgp) — продукта гена *MDR1* — является одним из механизмов множественной лекарственной устойчивости [15, 17—19]. Преодоление Pgp-опосредованной фармакорезистентности возможно при направленном воздействии на плазматическую мембрану резистентных клеток. Внутриклеточными метаболитами, способными повреждать плазматическую мембрану и вызывать гибель клеток с МЛУ являются свободные радикалы кислорода [18]. Для генерирования последних, считающихся эффективным механизмом преодоления МЛУ, могут быть использованы некоторые физиотерапевтические методы.

Все многообразие механизмов устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам можно объединить в несколько групп:

- модификация чувствительной мишени;
- инактивация антибактериального препарата;
- нарушения специфического транспорта антибактериального препарата и активное выведение его из микробной клетки (эффлюкс);
- нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки [20].

Можно констатировать, что изменчивость микроорганизмов, возникающая под влиянием химиотерапевтических препаратов, чрезвычайно многообразна, зависит от многих причин и

касается всех проявлений жизнедеятельности микробной клетки [21]. Показатели чувствительности—устойчивости к антибиотикам и антисептикам возбудителей хирургической инфекции у детей, например, зависят от вида микроорганизмов, типа химиопрепаратов, частоты их применения и скорости формирования устойчивости [22, 23].

Изучение биологических особенностей, ферментативной активности и химического состава лекарственно-устойчивых вариантов по сравнению с чувствительными генетически однородными микобактериями туберкулеза позволило выделить несколько механизмов, обуславливающих резистентность бактериальной клетки:

- развитие спонтанных хромосомных мутаций в независимых генах микобактерий;
- появление нового пути обменных процессов, обходящего заблокированное лекарством звено метаболизма;
- увеличение продукции метаболита — антагониста данного ингибитора;
- увеличение продукции фермента, который блокируется лекарственным препаратом;
- снижение необходимости в продуктах ингибирующей метаболической системы;
- увеличение расщепления ингибитора;
- образование измененного фермента, который слабее ингибируется применяемым лекарственным препаратом;
- уменьшение проницаемости бактериальной клетки в отношении лекарственного вещества.

Все эти процессы могут происходить за пределами бактериальной клетки, на уровне клеточной мембраны и внутри бактериальной клетки [24, 25]. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в отношении отдельных противотуберкулезных препаратов детально рассмотрены в проблемной статье В. С. Коровкина [26] и обзоре А. Г. Самойловой и А. О. Марьяндышева [25].

Что касается эпилепсии, то резистентными называют эпилептические заболевания, при которых противосудорожные препараты в дозах, не вызывающих неприемлемые побочные эффекты и осложнения, не дают результата в отношении прекращения или удовлетворительного уменьшения количества и тяжести припадков, психокогнитивных и (или) коммуникативных нарушений, непосредственно обусловленных

эпилепсией [27, 28]. Как известно, фармакорезистентность определяется разными авторами примерно в 20—30% и встречается она чаще при симптоматических эпилепсиях [29]. Причины развития фармакорезистентности при эпилепсии весьма разнообразны и достаточно подробно освещены в ряде работ [29—32]. В числе причин относительной (вторичной) фармакорезистентности чаще всего называют следующие: неправильность выставленного диагноза эпилепсии; неправильный выбор антиэпилептического препарата; недостаточная доза препарата при монотерапии; нерациональная политерапия; невыполнение пациентом предписаний врача и др. [31, 33, 34].

Механизмы развития лекарственной резистентности при эпилепсии до конца не выяснены, хотя и имеется по этому вопросу несколько вполне реальных гипотез. Анализ фармакорезистентности, проведенный на специальной Международной конференции в США в 2006 г., показал обоснованность трех гипотез: гипотезы мишени, транспортеров и нервной сети [35].

Транспорт липофильных веществ, в том числе и антиэпилептических препаратов (АЭП), через ГЭБ осуществляется с помощью ряда протеинов, в частности Р-гликопротеина и семейства MRP-протеинов, находящихся в мембране эндотелия капилляров. Они способны перемещать обратно в кровяное русло избыток АЭП, проникших путем диффузии через ГЭБ [32, 36]. Показано также, что переносчики (мультидрагтранспортеры) могут контролировать перемещение АЭП из экстрацеллюлярных пространств мозга в эндотелиальные клетки с последующим выводом их в кровь [37]. Установлено наличие сверхэкспрессии мультилекарственных транспортеров в эндотелиальных клетках капилляров и перикапиллярных астроцитах у больных эпилепсией [38]. Сверхэкспрессия мультилекарственных транспортеров обнаружена именно в эпилептогенных очагах больных с некурабельной височной эпилепсией [39]. Следовательно, мультилекарственные транспортеры ограничивают проникновение АЭП в мозг, а их сверхэкспрессия сопровождается множественной лекарственной резистентностью.

Другая гипотеза фармакорезистентности — «гипотеза мишени» — трактует ее как результат отсутствия или потери чувствительности рецепторов ионных каналов, постсинаптичес-

ких рецепторов к АЭП, то есть рецепторов к соответствующему АЭП [34].

Гипотеза «нервной сети» объясняет фармакорезистентность преобладанием пула возбуждающих нейронов над пулом тормозных [29]. Этот механизм более присущ детям, для которых характерно опережающее развитие возбуждающей — глутаматергической и запаздывающее развитие тормозной — ГАМК-ергической трансмиссивных систем [29, 40].

В развитии фармакорезистентности при эпилепсии помимо генетического вклада имеют значение и приобретенные механизмы: kindling-механизм; индукция под влиянием припадков сверхэкспрессии транспортеров; падение чувствительности рецепторов к АЭП и др. [29].

В механизме резистентности могут также иметь значение различные виды толерантности к АЭП [29, 40]. Механизмы толерантности сложны и недостаточно изучены. Из них наиболее известны связанные с функциональными изменениями при длительном применении АЭП (снижение активности сайтов связывания и распознавания АЭП) [41, 42]. Другой механизм толерантности обусловлен нарушением регуляции потенциалзависимых ионных каналов [43, 44]. Наконец, развитие толерантности может быть связано с нарушением обмена транмиттеров, в частности ГАМК [45]. Преодоление некоторых из этих механизмов вряд ли возможно, так как они являются естественными адаптивными, защитными [29].

Наряду с рассмотренными заболеваниями проблема фармакорезистентности актуальна и для других, главным образом хронических, болезней [46]. Резистентность к лекарственным препаратам различных фармакотерапевтических групп часто развивается при хронических, тяжело протекающих дерматозах, шизофрении, неврастении, ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, инфекционном эндокардите, кислотозависимых заболеваниях в гастроэнтерологии и др. [46—49]. Основной причиной развития фармакорезистентности может быть то обстоятельство, что лекарства для организма являются ксенобиотиком, «чужеродность» которого может приводить к различным формам противодействия (выработка специфических антител, изменение активности соответствующих ферментов или специфичности мембранных рецепторов и др.) [50].

Множество причин, приводящих к фармако-резистентности, обуславливают различные подходы к ее преодолению и повышению эффективности лечения фармакорезистентных заболеваний. По мере изучения причин и исследования молекулярных процессов, лежащих в основе МЛУ, возникли различные стратегии ее преодоления:

— выбор адекватной схемы фармакотерапии, учитывающей форму и тяжесть заболевания, возраст пациента, длительность и характер предшествующей терапии, механизм действия лекарственных препаратов и др;

— модификация существующих лекарств (антибиотики, цитолитические препараты);

— повышение иммунологической реактивности организма;

— создание новых лекарственных препаратов и разработка более активных лекарственных форм;

— разработка методов преодоления лекарственной устойчивости бактерий (поиск ингибиторов ферментов, отвечающих за устойчивость, и ингибиторов МЛУ-трансммиттеров бактерий; блокада межклеточных коммуникаций; специфическая блокада SOS-реакции; модификация клеточной стенки и др.) [51].

Указанные методы уже вносят определенный вклад в преодоление МЛУ бактерий, но они не применимы для терапии онкологических заболеваний. Для преодоления устойчивости опухолевых клеток необходимо создание специфических ингибиторов МЛУ-транспортеров. Не менее важным направлением в лечении фармакорезистентных заболеваний, прежде всего опухолей, является направленная доставка лекарственных препаратов в цитоплазму, минуя транспортеры. Это направление пытаются реализовать за счет самых различных подходов: использование наночастиц с инкапсулированным лекарственным препаратом; рецепторно-опосредованный эндоцитоз; использование так называемых троянских пептидов, способных доставлять ковалентно связанные с ними молекулы в клетку без нарушения целостности мембраны [51, 52]. Дальнейший поиск способов воздействия на системы, вызывающие формирование лекарственной резистентности опухолевых клеток, должен базироваться на общепризнанном представлении о комплексном характере этого процесса и затрагивать как можно больше механизмов защиты клетки на

различных уровнях в сочетании с мультимодальным подходом к пациентам и, по возможности, с регулярным клинико-лабораторным контролем состояния лекарственной чувствительности клетки [53].

Несмотря на обнаружение эффективных молекулярных механизмов преодоления лекарственной устойчивости, клиническая эффективность лечения фармакорезистентных заболеваний остается все еще неудовлетворительной. В связи с этим наряду с указанными подходами ведется поиск альтернативных способов снижения терапевтической резистентности, среди которых заслуживают внимания и физические методы лечения.

Использование физических методов лечения для преодоления фармакорезистентности

Как следует из приведенных данных, для физиотерапии наибольший интерес, вне сомнения, представляет вторичная или приобретенная фармакорезистентность, при которой применение физических методов лечения является патогенетически более обоснованным. В формировании вторичной лекарственной устойчивости важное значение имеют два явления: а) уменьшение концентрации лекарственных веществ в крови и клетках; б) понижение чувствительности ткани и всего организма к фармакотерапии. В основе этих явлений могут лежать различные механизмы. На эти явления и лежащие в их основе механизмы можно воздействовать с помощью лечебных физических факторов и тем самым преодолевать или ослаблять фармакорезистентность. Опыт использования физических факторов в этом направлении небольшой, но он убедительно свидетельствует о перспективности его дальнейшего развития.

А. Г. Пашнин впервые экспериментально доказал и клинически подтвердил патогенетическую обоснованность применения низкоинтенсивной миллиметроволновой терапии и ее высокую эффективность при курсовом лечении пациентов со вторично-генерализованными эпилептическими приступами у фармакорезистентных больных. После курса ММ-терапии у пациентов с криптогенной локально-обусловленной эпилепсией с альфа-типом ЭЭГ число приступов снизилось на 43,3%, а с диффузным типом ЭЭГ — на 30,3%. Терапевтичес-

кий эффект достигался даже при снижении эффективной дозы противосудорожных препаратов [54].

Е. А. Пронина и соавт. продемонстрировали влияние электромагнитного облучения на чувствительность кишечной палочки к ряду антибиотиков. Облучение в течение 30 мин при частоте 150 ГГц и 129 ГГц и плотности мощности не более 0,3 мВт/см² повышало чувствительность штаммов *E. coli* к антибиотикам (стрептомицин, канамицин, левомицетин), а также угнетало экспрессию генов лекарственной устойчивости плазмиды Rp-1 (к канамицину) и плазмиды Rp-100-1 (к левомицетину и стрептомицину). Приведенные данные свидетельствуют о том, что электромагнитное излучение определенных частот может быть использовано для подавления экспрессии генов лекарственной устойчивости [55].

Для преодоления резистентности к антиконвульсантам О. В. Кистень у больных эпилепсией применила ритмическую транскраниальную магнестимуляцию (рТМС). Показано, что уже в 1-ю неделю комплексной терапии (низкие дозы антиконвульсантов + рТМС) средняя частота приступов у фармакорезистентных пациентов снизилась в 3 раза, а к окончанию курса рТМС — более чем в 6,5 раза. Число пациентов, у которых достигнута полная редукция приступов к окончанию 1-го месяца после начала применения рТМС на фоне низкодозной терапии антиконвульсантами составило 26 (54,2%); к концу 2-го — приступы отсутствовали у 19 (39,6%), 3-го — у 16 (33,3%) из 48 пациентов. У остальных наблюдалось существенное уменьшение частоты и тяжести эпилептических приступов [56].

В ряде стран для лечения фармакорезистентной эпилепсии используют стимуляцию блуждающего нерва (*vagus nerve stimulation* — VNS). При изучении эффективности метода установлено, что в первые 2—3 мес после установки электростимулятора у половины больных наблюдалось сокращение частоты приступов более чем на 50%, у остальных пациентов такой же положительный результат был достигнут через 8—12 мес при коррекции параметров электростимуляции. Положительная динамика, по данным электроэнцефалографии, в виде уменьшения пароксизмальных эпилептиформных нарушений отмечена в 62,5% наблюдений [57]. Этот ме-

тод предложен также для лечения терапевтически резистентных депрессий (ТРД) [58]. Предполагают, что стимуляция блуждающего нерва (СБН) включается в систему центростремительной афферентации к вагусным ядрам в стволе мозга, которые связаны с мозговыми структурами, вовлеченными в регуляцию настроения (гиппокамп и голубое пятно). Кроме того, наряду с СБН при лечении резистентных депрессивных состояний успешно используется еще ряд физических методов лечения.

При ТРД активно применяется электросудорожная терапия (ЭСТ), которую называют золотым стандартом при лечении ТРД, поскольку методика остается самой эффективной и быстродействующей терапией резистентных депрессий [58]. Суть метода заключается в лечебном электровоздействии на головной мозг человека, в результате чего развивается контролируемый эпилептический припадок. В целях безопасности ЭСТ проводится под кратковременным внутривенным наркозом с применением миорелаксантов и искусственной вентиляции легких, что полностью устраняет мышечный компонент эпилептического припадка, не снижая лечебного эффекта метода. Механизмов, пытающихся объяснить терапевтическую эффективность ЭСТ, существует несколько. Известно, что она оказывает влияние на деятельность различных синаптических систем мозга (ацетилхолиновые, дофаминовые и др.), проявляющееся в изменении концентрации медиаторов, чувствительности и плотности рецепторов. ЭСТ обладает также нейрометаболическим действием, оказывает влияние на диэнцефальные структуры мозга, что приводит к изменению электрической активности головного мозга и значимым гормональным сдвигам.

В терапии фармакорезистентной депрессии используют и другие физические методы лечения:

- внутривенное лазерное облучение крови;
- транскраниальная магнитная стимуляция;
- магнитно-конвульсивная терапия;
- глубокая стимуляция мозга;
- фототерапия ярким белым светом.

Е. В. Оленева и соавт. оценивали клиническую эффективность комплексной терапии с применением ЭСТ при резистентной шизофрении. Установлено, что в группах комплексной терапии эффект достигался в более короткие сроки и был более глубоким при сопоставимом количестве пациентов [59].

В комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких используют ауто-трансфузии облученной ультрафиолетовыми лучами крови (АУФОК). К числу показаний для применения этого метода относится устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам и связанное с этим длительное бактериовыделение [60].

Более подробно следует остановиться на фотодинамической терапии (ФДТ), получающей все большее применение для преодоления антибиотикорезистентности микроорганизмов, отрицательно сказывающейся на терапии пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями.

Напомним, что ФДТ — это метод лечения, в основе которого лежит системное или местное применение фотосенсибилизаторов с последующим воздействием на них светом или лазерным излучением, длина волны которых совпадает с максимумом поглощения фотосенсибилизатора. Механизм действия ФДТ заключается в генерации через каскад промежуточных реакций активных форм кислорода, способных повреждать мембрану клетки и ее внутренние структуры [61—63]. Известно более 1000 соединений, способных выступать в качестве фотосенсибилизаторов. Среди них имеются как специально разработанные красители (хлорин еб, фотолон, фотосенс и др.), так и традиционные лекарственные препараты.

Л. Г. Баженов и соавт. изучали фотодинамическую инактивацию полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. В качестве фотосенсибилизатора использовали растворы метиленового синего, источником излучения (600—660 нм) служила установка ДДУ-1. При экспозиции облучения 1 мин зарегистрирован слабый разреженный рост колоний, при больших экспозициях (3—10 мин) микробный рост в зоне облучения полностью отсутствовал [64]. ФДТ с использованием различных типов фотосенсибилизаторов с успехом применяют для лечения внутрибольничных гнойно-воспалительных заболеваний [63, 65, 66]. Кроме того, ФДТ в комплексе с мукоурегилирующей терапией используют для борьбы с биопленками, защищающими микроорганизмы от фагоцитоза, ультрафиолетового излучения и антибиотиков [63, 67, 68].

Заслуживают внимания данные, полученные А. В. Буравским и соавт. о включении локаль-

ной антимикробной светодиодной фототерапии в комплексное лечение пациентов с хроническими ранами (удельный вес полирезистентных штаммов микроорганизмов в раневых биоптатах составлял около 50%) и пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями (полирезистентные штаммы микроорганизмов составляли 60—70%), которое обеспечивало более быстрое очищение раневых дефектов, а также сокращение сроков появления грануляций и краевой эпителизации на 5—10 сут. На основании полученных данных сделан вывод: «Высокий удельный вес полирезистентных штаммов микроорганизмов в раневых биоптатах пациентов с хроническими ранами и послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями ставит под сомнение рациональность применения в этих случаях эмпирической системной антибиотикотерапии» [69]. ФДТ с использованием фотосенса и двухфотонного возбуждения оказалась эффективной в подавлении роста полирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза [70].

Как уже отмечалось, одной из причин развития фармакорезистентности является недостаточная концентрация лекарственного вещества в патологическом очаге или опухоли, обусловленная чаще всего низкой проницаемостью клеточных мембран. Для повышения клеточной проницаемости и направленной доставки лекарств могут быть использованы так называемые порационные методы, основанные на применении физических факторов большой интенсивности в импульсном режиме. Такое воздействие сопровождается обратимым образованием пор больших размеров, через которые легко и в большом количестве проникают многие лекарственные вещества [8, 71, 72].

Для порации используют различные физические факторы: электрические поля (электропорация), ультразвук (сонопорация), магнитные поля (магнитопорация), свет (оптопорация), а также их сочетания. Некоторые сведения об этих методах приведены в таблице [71]. Исследования на различных моделях *in vitro* и *in vivo* показали, что использование этих методов многократно увеличивает содержание исследуемых препаратов в клетке или других целевых мишенях и повышает эффективность проводимой терапии [7, 9, 73, 74].

Для направленного транспорта лекарств, представляющего интерес и для решения про-

Сравнение различных видов физической энергии, используемых для доставки лекарств [71]

Вид порации	Физическая энергия	Пределы применения	Недостатки	Преимущества
Электропорация	Электрическое поле	1. Узкая область клинически безопасных параметров	1. Необратимая электропорация. Некроз клетки под воздействием мощных полей. 2. Электромеханический эффект. 3. Обязательный контакт электродов с объектом, что может приводить к электротравме со смертельным исходом	1. Дешевизна и простота выполнения. 2. Лекарства преодолевают под влиянием поля мембранный барьер клетки
Магнитопорация	МП	1. Ограниченная функциональная активность переносимых МНЧ лекарств, обусловленная их биораспределением. 2. Ограниченная область распространения МП	1. Эмболизация вследствие агрегации МНЧ. 2. Цитотоксичность при высокой концентрации МНЧ	1. Неинвазивное воздействие магнитного поля. 2. Наружная модуляция полем вместо использования контактных электродов при электропорации. 3. Более эффективная доставка лекарств, чем без использования МП
Термопорация	Температура	1. Небольшая глубина распространения	1. Повышение температуры тела вызывает термогемолиз. 2. Поскольку для нагревания используется электромагнитное поле, то метод обладает недостатками данного фактора	1. Неинвазивная природа повышения температуры тела по сравнению с электропорацией. 2. Селективность необратимого повреждения клетки
Сонопорация	Ультразвук	1. Недостаточный уровень учета генерируемого ультразвука в аппаратах для сонопорации	1. При увеличении силы возможен разрыв клетки. 2. Увеличение температуры, являющееся функцией частоты, приводит к гибели клетки	1. Меньшая инвазивность по сравнению с электропорацией. 2. Мгновенное восстановление непроницаемости
Оптопорация	Свет	1. Ограниченный период времени между оптопорацией и доставкой лекарства	1. Усиление воспаления и риск осложнений (поствоспалительная гиперпигментация). 2. Использование лазера вызывает ультраструктурные изменения в эпидермисе	1. Дистанционное воздействие, меньшее повреждение клетки. 2. Увеличение эффективности трансфекции по сравнению с нормальным переносом генов. 3. Глубокое проникновение; использование нанохиргического инструмента оператором

Примечание. МП — магнитное поле; МНЧ — магнитные наночастицы.

блемы фармакорезистентности, исследуют и используют различные способы доставки лекарственных веществ (векторы, наночастицы, липосомы, модульные нанотранспортеры и др.) [75, 76]. Новые возможности развития этого направления связывают с применением магнитных наночастиц [77, 78]. Суть метода состоит в использовании внешнего магнитного поля для локального концентрирования магнитных носителей, нагруженных лекарством. Важными достоинствами магнитных наночастиц являются: возможность их визуализации; удержание в определенном месте с помощью магнитного поля; способность нагреваться в переменном магнитном поле для инициации высвобождения переносимых ими лекарственных веществ [76].

Сведения о механизмах действия гипертермии на организм позволяют предполагать возможность ее использования для лечения фармакорезистентных заболеваний. Гипертермия — лечебно-профилактический метод, основанный на применении высокой температуры (40—42,5°C при общем воздействии или 42—47°C при локальном). Для создания гипертермии, особенно локальной, используют различные физические факторы (электрическое и магнитное поля, лазерное излучение, ультразвук и др.) [77—79]. Наибольшее распространение метод получил в онкологии [79, 80]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что гипертермия является мощным адъювантом циторедуктивной терапии, благодаря чему резистентные к химиотерапии клетки при ее использовании становятся чувствительными к лекарственным средствам и радиотерапии [80, 81].

При изучении влияния СВЧ-гипертермии на некоторые радиорезистентные новообразования наружной локализации установлено, что из 46 пациентов с радиорезистентной опухолью у 5 достигнута полная регрессия новообразования, у 6 отмечена регрессия более 70%, у 10 — более 50% и у 16 больных — более 25% от исходного размера. И лишь у 9 пациентов под влиянием комплексного лечения с включением гипертермии достоверного уменьшения объема опухоли не обнаружено, но при этом значительно снижалась интенсивность болевого синдрома и наблюдалось выраженное торможение роста опухоли. Наиболее чувствительными к комплексной терапии с локальной гипер-

термией были лимфо-, ретикуло- и ангиосаркомы [82].

Одним из наиболее объективных показателей возможности преодоления химиорезистентности опухолей в клинике являются результаты применения общей гипертермии в сочетании с различными химиопрепаратами у больных с диссеминированными формами опухолей, ранее неоднократно получавших курсы химиотерапии. Обобщив такие данные, в том числе и белорусских ученых, О. К. Курпешев и соавт. пришли к заключению, что общая гипертермия в силу особенностей биологического действия на опухоль в целом (при умеренных режимах — усиление кровотока и повышение pO_2 , а при высоких температурно-экспозиционных режимах — подавление кровотока и снижение pO_2 , pH и т. д.) и на ее клетки (повреждение мембран, ингибирование ферментов репарации, денатурация белков и т. д.) способствует отмене некоторых форм МЛУ и, соответственно, повышает эффективность некоторых видов цитостатиков. Следовательно, гипертермия модифицирует действие ряда цитостатических препаратов и, возможно, подавляет некоторые формы исходной и приобретенной химиорезистентности опухолей [83].

Для терапии химиорезистентных опухолей можно использовать электрическое поле частотой 60 Гц, которое ингибирует протеинкиназу C и активность гена множественной лекарственной резистентности (*MDR1*) [84, 85].

Заключение

Увеличение фармакорезистентности, приводящее к отрицательным результатам терапии пациентов с различными заболеваниями, является одной из актуальных проблем современной медицины. Создание новых лекарственных веществ для преодоления фармакорезистентности — это сложный и длительный процесс, который не всегда решает проблему. Исследования молекулярных механизмов лекарственной устойчивости и разработанные на их основе методы ее устранения приносят определенные успехи *in vitro*, но не всегда применимы и эффективны у пациентов с фармакорезистентными заболеваниями. Поэтому в последние годы параллельно указанным направлениям ведется поиск альтернативных средств борьбы с фармакорезистентностью. Среди нетрадицион-

ных способов заслуживают внимания физические методы лечения (электротерапевтические, фото- и магнитотерапия и др.), примеры использования которых проанализированы в настоящей статье. Результаты, которые получены при их применении у различных контингентов пациентов и в эксперименте, обнадеживают, а исследования по данной проблеме заслуживают продолжения.

Контактная информация:

Улащик Владимир Сергеевич — главный научный сотрудник.
Институт физиологии НАН Беларуси.
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28;
сп. тел (+375 17) 332-16-00.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Ulashchik V. S. *Electrophoresis of drugs*. Minsk: Belaruskaya navuka; 2010. 404 s. (in Russian)
2. Ponomarenko G. N., red. *Physiotherapy: national leadership*. M.: GEOTAR-Media; 2009. 864 s. (in Russian)
3. Leshchinskiy A. F., Ulashchik V. S. *Integrated use of medicines and natural healing factors at different pathology*. Kiev: Zdorov'e; 1989. 240 s. (in Russian)
4. Ulashchik V. S. *Physical factors — modulators of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs*. *Fizioterapevt*. 2007; 2: 16—8. (in Russian)
5. Ulashchik V. S. *The permeability of the skin: the effect of therapeutic physical factors*. *Fizioterapevt*. 2007; 5: 28—35. (in Russian)
6. Ponomarenko G. N. *General physiotherapy*. Kiev: Kupriyanova O.O; 2004. 384 s. (in Russian)
7. Krishnan G. *Skin Penetration Enhancement Techniques*. Curtin University of Technology; 2011: 28—66.
8. Barry B. W. *Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery*. *Eur. J. Pharm. Scien*. 2001; 14: 101—14.
9. Meacham J. M., Durvasula K., Degertekin F. L., Fedorov A. T. *Physical Methods for Intracellular Delivery: Practical Aspects for Laboratory Use to Industrial-Scale Processing*. *J. Lab. Autom*. 2014; 19(1): 1—18.
10. Ulashchik V. S. *From pharmacotherapy to physiopharmacotherapy*. *Med. novosti*. 2013; 1: 11—6. (in Russian)
11. Kudrin A. N. *Pharmacology with pathophysiology bases*. M.: Meditsina; 1977. 551 s. (in Russian)
12. Karpenko A. V., Linenko V. I. *Pharmacobiological activity indicator pulsing magnetic field*. *Gigiena truda i profzabolevaniy*. 1981; 3: 63—4. (in Russian)
13. Komendantova M. V., Zoryan E. V., Yasnetsov V. V. *The action of morphine and fentanyl in a biologically active electrical outlets*. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1980; 1: 29—33. (in Russian)
14. Balashov A. M. *On the question of resistance to drug therapy*. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2009; 1: 90—1. (in Russian)
15. Chekhun V. F., Shishova Yu. V. *Modern views on the mechanisms of drug resistance of tumors*. *Onkologiya*. 2000; 2(1—2): 11—5. (in Russian)
16. Afanas'eva D. A., Baryshnikova M. A., Baryshnikov A. Yu. *Molecular mechanisms of overcoming multidrug resistance liposomal anticancer drugs*. *Ros. Bioterapevt. zhurn*. 2015; 14(1): 3—10. (in Russian)
17. Chen Y., Simon S. M. *In situ biochemical demonstration that R-glycoprotein is a drug efflux pump with broad specificity*. *J. Cell Biol*. 2000; 148: 863—70.
18. Shtil' A. A. *Drug resistance of tumor cells mediated by P-glycoprotein: urgent formation mechanisms and approaches to overcome*: *Avtoref. dis.... d-ra med. nauk. M.*; 2003. 46 s. (in Russian)
19. Kurpeshev O. K., Tsyb A. F., Mardynskiy Yu. S., Berdov B. A. *Mechanisms of development and ways of overcoming chemoresistance of tumors. Part 1: Multi-drug resistance of tumor cells*. *Ros. onkologicheskij zhurn*. 2002; 4: 48—51. (in Russian)
20. Sidorenko S. V. *The resistance of microorganisms and antibiotic therapy*. *Ros. med. zhurnal*. 1998; 6(11): 717—25. (in Russian)
21. Alekseeva L. N. *What is drug-resistant germs*. Riga: Zinetne; 1970. 83 s. (in Russian)
22. Abaev Yu. K., Gudkova E. I., Adarchenko A. A., Lastochkina T. M. *The causative agents of surgical infections in children: resistance to antiseptics and its dynamics*. *Detskaya khirurgiya*. 2006; 3: 30—3. (in Russian)
23. Adarchenko A. A., Abaev Yu. K., Gudkova E. I., Lastochkina T. M. *The causative agents of surgical infections in children: antibiotic resistance and its dynamics*. *Detskaya khirurgiya*. 2006; 1: 21—4. (in Russian)
24. Blower S. M., Chou T. *Modeling the emergence of the «hot zones»: tuberculosis and amplification dynamics of drug resistance*. *Nature Medicine*. 2004; 10(10): 1111—6.
25. Samoylova A. G., Mar'yandyshv A. O. *Medicinal stability of mikobakteriya of tuberculosis — an actual problem of phthisiology*. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2005; 7: 3—9. (in Russian)
26. Korovkin V. S. *Molecular bases of medicinal stability of mikobakteriya of tuberculosis*. *Med. novosti*. 2003; 9: 8—13. (in Russian)
27. Zenkov L. R. *Pharmacological treatment of epilepsy*. *Russkij med. zhurn*. 2000; 8: 411—7. (in Russian)
28. Brodie M. J. *Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy*. *Lancet*. 1998; 336: 350—5.
29. Karlov V. A. *Pharmacoresistant and tolerability in epilepsy*. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2008; 10: 75—80. (in Russian)
30. Korotkikh M. Yu., Zenkov L. R. *Factors pharmacoresistance children*. *Nevrol. zhurn*. 2004; 6: 1—8. (in Russian)
31. Shal'kevich L. V. *Drug-resistant epilepsies of childhood: the causes of formation and ways to overcome them*. *Problemy detskoy nevrologii*. Minsk: Kharvest; 2006: 126—36. (in Russian)
32. Engel J., Coulter D. A. *How to overcome drug resistance in epilepsy?* *Epilepsy Res*. 2006; 69: 245—8.
33. Brodi M. *Current and rational therapy of epilepsy*. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 2005; 10: 62—8. (in Russian)
34. Schmidt D., Loscher W. *Drug resistance in epilepsy: putative neurological and clinical mechanisms*. *Epilepsia*. 2005; 46: 858—77.
35. *International Conference. Washington, 2005. New horizons in the development of antiepileptic drugs: Innovation strategies*. *Epilepsy Res*. 2006; 69: 183—272.
36. Edward R. H. *Drug delivery via the blood-brain barrier*. *J. Neurosci*. 2001; 4: 221—2.

37. Potoschka H. *Changers in drug uptake into the brain multidrug transporters. Epilepsy Res.* 2004; 60: 104—8.
38. Dombrowsky S. M., Desai S. V., Marrini M., et al. *Overtreatment of multidrug resistance genes in endothelial cells from patients of refractory epilepsy. Epilepsia.* 2001; 42: 1501—6.
39. Sisodiya S. M. *Current concepts of the biological bases of refractory epilepsy. Epilepsy Res.* 2006; 69: 235—6.
40. Karlov V. A. *Epilepsy. M.: Meditsina;* 1990. (in Russian)
41. Barnes E. M. *Use-dependent of GABA_A — receptors. Int. Rev. Neurobiol.* 1996; 39: 53—76.
42. Ito T., Suzuki T., Wellman S., et al. *Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: GABA_A - receptors and molecular aspects. Life Sci.* 1996; 59: 169—95.
43. Allan A. M., Zhang X., Baier L. D. *Barbiturate tolerance: effects on GABA-operated chloride channel function. Brain Res.* 2003; 558: 255—60.
44. Remy S., Gabriel S., Urban B. W., et al. *A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. Ann. Neurol.* 2003; 53: 469—79.
45. Neal M. J., Shan M. A. *Development of tolerance to the effects of vigabatrin (gamma-vinyl-GABA) on GABA release from rat cerebral cortex, spinal cord and retina. Br. J. Pharmacol.* 1990; 100: 324—48.
46. Borisov V. I., Kopytova T. V., Mudrova L. A., Chizhikov D. A. *To the question on pharmacoresistance markers in chronic diseases. Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 10: 1473—7. (in Russian)
47. Khimkina L. N., Panteleeva G. A., Kopytova T. V. *Correction endo intoxication syndrome with dermatoses. Eksp. i klinicheskaya dermatokosmetologiya.* 2005; 6: 61—4. (in Russian)
48. Abdurakhmanov D. T. *The resistance of hepatitis B virus to antiviral therapy: diagnosis, prevention and treatment. Klinicheskaya gematologiya.* 2009; 1: 25—30. (in Russian)
49. Grimaldi R., Bisi M., Lonni E., et al. *Laboratory aspirin resistance reversibility in diabetic patients: a pilot study using different pharmaceutical formulations. Cardiovasc. Drug Ther.* 2014; 28(4): 323—9.
50. Kukes V. G. *The metabolism of drugs: clinical and pharmacological aspects. M.: Reafarm;* 2004. 144 s. (in Russian)
51. Severin E. S., Konstantinova S. V., Severin S. E. *The problems of overcoming multidrug resistance. Vopr. biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2009; 2: 3—13. (in Russian)
52. Severin E. S., Posypanova G. A. *Molecular physiology of receptor-mediated endocytosis and its role in overcoming multidrug resistance. Ros. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova.* 2011; 6: 553—65. (in Russian)
53. Svirnovskiy A. I. *The resistance of tumor cells to the therapeutic effects of a biomedical problem. Med. novosti.* 2011; 9: 30—38. (in Russian)
54. Pashnin A. G. *The combined use of antiepileptic drug and millimeter therapy for the treatment and prevention of secondary generalized seizures in patients with drug-resistant epilepsy. Millimetrovye volny v biologii i meditsine.* 2006; 4: 50—66. (in Russian)
55. Pronina E. A., Shub G. M., Shvidenko I. G. *Expression of drug resistance genes of Escherichia coli under the influence of electromagnetic radiation. Vestnik RUDN, seriya Meditsina.* 2009; 3: 5—9. (in Russian)
56. Kisten' O. V. *The anticonvulsant effect of pulsed magnetic field and its use in epilepsy (experimentally-clinical research). Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. SPb;* 2014. 44 s. (in Russian)
57. Lipatova L. V., Skoromets T. A., Gromov S. A. *i dr. Experience in the use of vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2014; 1: 18—21. (in Russian)
58. Bykov Yu. V. *Treatment-resistant depression. Stavropol';* 2009. 74 s. (in Russian)
59. Oleneva E. V., Tsukarzi E. E., Mosolov S. N. *Forecast of the effectiveness of electroconvulsive therapy in refractory to pharmacotherapy in patients with schizophrenia and some methodological difficulty of using the scale PANSS. Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V. M. Bekhtereva.* 2009; 4: 42—5. (in Russian)
60. Lomachenkov V. D., Strelis A. K. *Physiotherapy in pulmonary tuberculosis. M.: Meditsina;* 2000. 136 s. (in Russian)
61. Ulashchik V. S. *Photodynamic therapy and its application in clinical medicine. Zdravookhranenie.* 2006; 6: 24—8. (in Russian)
62. Uzdenskiy A. B. *Cellular Molecular mechanisms of photodynamic therapy. M.: Nauka;* 2010. 321 s. (in Russian)
63. Logunova E. V., Nasedkin A. N. *The modern view of the antimicrobial photodynamic therapy. Lazernaya meditsina.* 2015; 19(2): 44—52. (in Russian)
64. Bazhenov L. G., Sadykov R. A., Mirishova Sh. I. *i dr. Photodynamic inactivation of multi-drug resistant strains Klebsiella pneumoniae. Bull. of the International Scient Surgical Association.* 2010; 5(1). (in Russian)
65. Naumovich S. A. *Photodynamic therapy in the treatment of periodontal disease (experimental research). Med. zhurnal.* 2007; 1: 71—5. (in Russian)
66. Stranadko E. F., Kuleshov I. Yu., Karakhanov G. I. *Photodynamic effects on pathogenic microorganisms (The current state of the problem of antimicrobial photodynamic therapy). Lazernaya meditsina.* 2010; 14(2): 52—6. (in Russian)
67. Logunova E. V. *Photodynamic effects on pathogenic microorganisms (The current state of the problem of antimicrobial photodynamic therapy). Ros. otolaringologiya.* 2014; 68(1): 144—8. (in Russian)
68. Golub A. V. *Bacterial film — a new target therapy? Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 14(1): 51—8. (in Russian)
69. Buravskiy A. V., Baranov E. V., Tret'yak S. I. *The feasibility of using a combination of local LED phototherapy in the treatment of patients with external wound defect. Meditsinskiy zhurn.* 2016; 1: 86—92. (in Russian)
70. Denisov A. N., Ogirenko A. P., Omigov V. M. *Ways of overcoming drug resistance in destructive and progressive forms of pulmonary tuberculosis. Problemy tuberkuleza.* 2001; 9: 11—3. (in Russian)
71. Lakshmanan S., Gupta G. K., Avci P., et al. *Physical energy for drug delivery; poration, concentration and activation. Adv. Drug Delivery Rev.* 2014; 71: 98—114.
72. Rabussay D., Widera G. *Electroporation Therapy. Electroporation Mediated Drug.* 2002; 2(3): 34—40.
73. Heller L. C., Heller L. *In vivo Electroporation for Gene Therapy. Human Gene Therapy.* 2006; 17: 890—7.

74. VILLEMEJANE J., MIR L. M. *Physical Methods of Nucleic Acid Transfer: General Concepts and Applications*. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157: 207—19.
75. Ulashchik V. S. *Modern technologies of drugs targeted transport*. *Zdravookhranenie*. 2015; 4: 12—9. (in Russian)
76. Nikiforov V. N. *Medical applications of magnetic nanoparticles*. *Izvestiya AIN im. A. M. Prokhorova*. 2013; 1: 23—34. (in Russian)
77. Ulashchik V. S. *Physiotherapy. The newest methods and technologies*. Minsk: Knizhnyy Dom; 2013. 448 s. (in Russian)
78. Pletnev A. S., Ulashchik V. S. *Magnetic fields in experimental and clinical oncology*. Minsk: Belaruskaya navuka; 2016. 229 s. (in Russian)
79. Osinskiy S., Vaupel' P. *Microphysiology of tumors: metabolic environment of tumor cells: characteristic, influence on a tumoral progression, clinical application*. Kiev; 2005. 151 s. (in Russian)
80. Kurpeshev O. K. *Hyperthermal methods of treatment. Oncology: National leaders*. V. I. Chissova, M. I. Davydov, red. M.: GEOTAR-MEDIA; 2008. 438—47. (in Russian)
81. Falk M. N., Issels R. D. *Hyperthermia in oncology*. *Int. J. Hyperthermia*. 2001; 17(1): 1—18.
82. Muratkhodzhaev N. K., Kuznetsov V. N., Loktionov G. M. *Application of a local microwave hyperthermia for treatment of radio resistant and recurrent new growths of external localization*. *Radiatsiya i organizm*. Obninsk; 1984: 56—8. (in Russian)
83. Kurpeshev O. K., Tsyb A. F., Mardynskiy Yu. S., Berdov B. A. *Mechanism of development and way of overcoming of a himiorezistentnost of tumors. Part 4. Experimental bases and practical results of application of the general hyperthermia in treatment the himiorezistentnykh of tumors*. *Ros. onkolog. zhurnal*. 2003; 3: 50—3. (in Russian)
84. Holian O., Astumian R. D., Lee R. S., et al. *Protein kinase C activity is altered in HL 60 cells exposed to 60 Hz AC electric fields*. *Bioelectromagnetics*. 1996; 17(6): 504—9.
85. Walter R. J., Shtil A. A., Roninson I. B., Holian O. *60 Hz electric fields inhibit protein kinase C activity and multidrug resistance gene (MDR 1) up-regulation*. *Radiat. Res.* 1997; 147(3): 369—75.

Поступила 07.06.16.

И. Ю. КОРОБКО, О. С. ПАВЛОВА, Т. А. НЕЧЕСОВА

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

РНПЦ «Кардиология» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Рассматривается применение бета-адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Обсуждаются вопросы применения бета-адреноблокаторов в качестве препаратов для начальной и последующих стратегий антигипертензивного лечения. Затрагиваются аспекты влияния бета-адреноблокаторов на поражение органов-мишеней и, в частности, на степень регрессии гипертрофии левого желудочка и ремоделирования сосудистой стенки. Рассматриваются показания к применению бета-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, и, в частности, острых и хронических форм ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, гипертрофия левого желудочка, комплекс интима—медиа, артериальная жесткость, ишемическая болезнь сердца.

BETA-BLOCKERS IN ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE TREATMENT

The article presents data on the beta-blockers administration for treating arterial hypertension and coronary artery disease. The issues of the beta-blockers administration as a drug for the initial and subsequent antihypertensive treatment strategies are being discussed. The aspects of the beta-blockers effect on the target organ damage and, in particular, on the degree of the left ventricular hypertrophy regression and the vascular wall remodeling are brought up. The indications to beta-blocker use in hypertensive persons with concomitant cardiac diseases including acute and chronic forms of coronary heart disease are presented.

Key words: arterial hypertension, beta-blockers, left ventricular hypertrophy, intima-media complex, arterial stiffness, coronary heart disease.

HEALTHCARE. 2016; 9: 66—70.

BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

Korobko I., Pavlova O., Netchesova T.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются основной причиной смертности во всем мире. Более 75% случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. Широкое распространение ССЗ позволяет говорить об их эпидемии. Ожидается, что к 2020 г. смертность от ССЗ в мире достигнет приблизительно 25 млн в год, почти половину из них составит смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Бета-адреноблокаторы (ББ) применяются для лечения ССЗ уже более 50 лет и представляют собой группу препаратов, способных обратимо блокировать β -адренергические рецепторы. В целом механизм действия ББ состоит в том, что они вызывают конкурентную блокаду бета-адренорецепторов миокарда, сосудов и других органов и тканей. В результате этого ББ предотвращают негативное действие катехоламинов, уменьшают число сердечных сокращений, сократимость миокарда, снижают артериальное давление (АД), что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. В результате действия ББ уменьшается возбудимость синусового узла, замедляется скорость проведения импульса по проводящей системе сердца. В результате блокады бета-адренорецепторов клеток юкстагломерулярного аппарата почек подавляется секреция ренина. ББ могут способствовать перестройке барорецепторов, снижению центральной симпатической активности и выброса катехоламинов, вызывать повышение уровня простагландинов в сосудах. Однако они могут оказывать и нежелательные эффекты: вызывать периферическую вазоконстрикцию, гипергликемию, дислипидемию, бронхоспазм, обострять и утяжелять течение псориаза, вызывать психотропные эффекты (слабость, сонливость, депрессия, бессонница и т. д.). Бета-блокаторы противопоказаны при AV-блокаде II—III степени, астме, синдроме слабости синусового узла, выраженной брадикардии и кардиогенном шоке [2, 3].

Для лечения артериальной гипертензии (АГ) ББ применяются с середины 60-х годов прошлого века [3]. В рекомендациях Европейского общества по лечению АГ указывается, что они наряду с тиазидными диуретиками, блокаторами медленных кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПР) и антагонистами ангиотензиновых ре-

цепторов вызывают адекватное снижение АД и значительное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В связи с этим ББ могут рассматриваться как препараты выбора для начальной и последующих стратегий антигипертензивного лечения [4, 5].

В Кокрановском обзоре оценивалось влияние ББ на заболеваемость и смертность при АГ [6]. В обзор включено 13 рандомизированных исследований (97 507 пациентов), в которых сравнивалась эффективность ББ на указанные конечные точки по сравнению с плацебо, диуретиками, блокаторами кальциевых каналов (БКК) и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В обзоре указывается, что по показателям общей смертности не отмечалось существенной разницы между ББ в сравнении с плацебо, диуретиками и ингибиторами РАС. Общая смертность выше для ББ по сравнению с БКК. Количество общих сердечно-сосудистых событий было меньше при применении ББ по сравнению с плацебо. Влияние ББ на ССЗ значительно ниже (в 1,18 раза), чем у БКК, но не отличалось от диуретиков и блокаторов РАС. Кроме того, отмечено увеличение частоты инсультов на фоне применения ББ по сравнению с БКК и ингибиторами РАС (в 1,24 и в 1,9 раза соответственно). Однако течение ИБС существенно не отличалось при применении ББ, диуретиков, БКК и ингибиторов РАС.

Важным аспектом при лечении АГ является влияние антигипертензивной терапии на поражение органов-мишеней.

В настоящее время гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Существует связь между массой левого желудочка и выраженностью сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма [7].

В мета-анализе, посвященном изучению влияния антигипертензивных препаратов на массу левого желудочка, проводился сравнительный анализ диуретиков, ББ, БКК и иАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) [8]. В мета-анализ включены 4113 пациентов. Выявлено, что АРА снижают индекс массы миокарда левого желудочка на 13%, БКК — на 11%, иАПФ — на 10%, диуретики — на 8%, ББ — только на 6%.

В другом, более позднем мета-анализе [9], также проводилось сравнение влияния на регрессию ГЛЖ диуретиков, ББ, БКК, иАПФ и АРА. Достоверная разница выявлена только при сравнении ББ и АРА (9,8% и 12,5% соответственно ($p=0,01$)), в то время как другие классы антигипертензивных препаратов достоверно не различались. Таким образом, антигипертензивные препараты оказывают различное влияние на обратное развитие ГЛЖ, ББ не занимают в этом отношении лидирующих позиций.

Еще один немаловажный момент — это поражение сосудистой стенки при АГ. Популяционные исследования показали, что систолическое АД является основным фактором, определяющим увеличение толщины комплекса интима—медиа (КИМ) в каротидных артериях, особенно у пациентов с АГ [10, 11]. В мета-анализе, включающем 22 исследования, выполненном J. G. Wang и соавт., показано, что антигипертензивные препараты могут иметь более или менее выраженное влияние на прогрессирование толщины КИМ [12]. Результаты исследования показали, что все основные классы антигипертензивных препаратов по сравнению с плацебо могут ослаблять прогрессирование каротидного атеросклероза. По сравнению с нелечеными пациентами диуретики, ББ, иАПФ и БКК замедляют скорость прогрессирования толщины КИМ. В профилактике его утолщения БКК были более эффективны, чем иАПФ, ББ и диуретики. Таким образом, ББ могут способствовать замедлению прогрессирования утолщения КИМ (хотя в меньшей степени, чем БКК).

Важным аспектом при лечении АГ является влияние антигипертензивных препаратов на жесткость сосудистой стенки. В настоящее время показано, что артериальная жесткость имеет прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых событий [13]. Влияние ББ на сосудистую стенку варьирует в зависимости от характеристики препарата (табл. 1) [13, 14].

В целом по степени снижения артериальной жесткости ББ уступают иАПФ, АРА, БКК.

Важным аспектом применения ББ являются вопросы, касающиеся метаболической нейтральности. Данные препараты могут оказывать неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, увеличивать частоту возникновения новых случаев сахарного диабета. ББ могут способствовать увеличению массы тела, поэтому их не следует назначать пациентам с множественными факторами метаболического риска (особенно в сочетании с тиазидными диуретиками). Это относится и к пациентам с метаболическим синдромом, имеющим абдоминальное ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, то есть повышенный риск развития сахарного диабета. Однако негативные метаболические эффекты могут быть слабо выражены (или совсем отсутствовать) у таких сосудорасширяющих ББ, как карведилол и небиволол [4, 5, 15].

В рекомендациях Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов указано, что каждый класс препаратов имеет как свои противопоказания, так и преимущества в конкретных клинических ситуациях.

Таблица 1

Влияние антигипертензивных препаратов на показатели жесткости сосудистой стенки

Класс препаратов	Препарат	ЦАД	СПВ
Бета-адреноблокаторы	Атенолол	↓	↓↑
	Метопролол	↓↑	↓↑
	Бисопролол	↓	↑
	Небиволол	↓	↓↑
Диуретики	Гидрохлортиазид	—	—
БКК	Амлодипин	—	↓
	Верапамил	↓	↓
	Нитрендипин	↓	↓
иАПФ	Рамиприл	↓	↓
	Эналаприл	↓	↓
	Периндоприл	↓	↓
АРА	Олмесартан	↓	↓
	Лозартан	↓	↓
	Валсартан	↓	↓

Примечание. ЦАД — центральное артериальное давление; СПВ — скорость пульсовой волны.

Выбор препаратов должен осуществляться с учетом клинической ситуации (табл. 2) [4, 5, 15].

Из табл. 2 следует, что у пациентов с АГ предпочтительное назначение ББ предусматривает наличие предшествующего инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта в анамнезе, аневризмы аорты, профилактики и контроля желудочкового ритма при фибрилляции предсердий, при беременности [5]. Таким образом, ББ обладают довольно широким спектром показаний у пациентов с АГ и сопутствующими ССЗ.

Из всех возможных показаний для использования ББ у пациентов с АГ подробнее остановимся на их применении для лечения стенокардии и ИМ. В 2013 г. вышли очередные рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС [16]. В них указывается, что ББ уменьшают число сердечных сокращений, сократимость миокарда, атриовентрикулярную проводимость, эктопическую активность и увеличивают перфузию областей ишемии путем удлинения диастолы. ББ эффективны при стенокардии, вызванной физической нагрузкой. Они вызывают улучшение

переносимости нагрузки и уменьшение как симптоматических, так и бессимптомных эпизодов ишемии. Однако у пациентов с вазоспастической стенокардией применения ББ необходимо избегать (предпочтительнее назначение БКК и нитратов). Таким образом, ББ могут составлять антиишемическую терапию первой линии у пациентов со стабильной ИБС при отсутствии противопоказаний к их назначению.

В 2015 г. вышли новые рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [17]. Пероральная терапия ББ должна быть назначена в течение первых суток пациентам с ОКСбпST, у которых нет симптомов декомпенсированной сердечной недостаточности, низкой фракции выброса, повышенного риска развития кардиогенного шока или других противопоказаний к приему ББ. Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений ББ рекомендуются (при отсутствии противопоказаний) у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка ($ФВ \leq 40\%$) [17].

Таблица 2

Лекарства, применяемые при АГ и сопутствующих ССЗ

Клиническая ситуация	Класс препаратов
Субклиническое поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	иАПФ, БКК, АРА
Бессимптомный атеросклероз	БКК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, АРА
Почечная дисфункция	иАПФ, АРА
Клинические осложнения	
Предшествующий инсульт	Любой класс антигипертензивных препаратов, эффективно снижающих АД
Предшествующий ИМ	ББ, иАПФ, АРА
Стенокардия	ББ, БКК
Сердечная недостаточность	Диуретик, ББ, иАПФ, АРА, антагонисты рецепторов минералокортикоидов
Аневризма аорты	ББ
Фибрилляция предсердий, профилактика	Рассмотреть АРА, иАПФ, ББ или антагонисты рецепторов минералокортикоидов
Фибрилляция предсердий, контроль желудочкового ритма	ББ, недигидропиридиновый БКК
ТСПН/протеинурия	иАПФ, АРА
Атеросклероз артерий нижних конечностей	иАПФ, БКК
Клинические состояния	
ИСГ (пожилых)	Диуретик, БКК
Метаболический синдром	иАПФ, АРА, БКК
Сахарный диабет	иАПФ, АРА
Беременность	Метилдофа, ББ, БКК
Раса — темнокожие лица	Диуретик, БКК

Примечание. ТСПН — терминальная стадия почечной недостаточности, ИСГ — изолированная систолическая гипертензия.

Назначение ББ также показано пациентам, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [18,19]. ББ улучшают прогноз, уменьшают число госпитализаций, оказывают кардиопротективное действие, уменьшая степень ремоделирования сердца, замедляя прогрессирование декомпенсации. Пациентам, которые перенесли ОИМпST, ББ следует принимать неопределенно долго (до 3 лет).

Таким образом, ББ занимают прочную позицию в лечении ССЗ, и, в частности, АГ и ИБС. Они являются одним из 5 основных классов антигипертензивных средств и препаратами, обладающими антиишемическим действием. Для успешного применения ББ необходимо назначать их с учетом показаний и противопоказаний.

Контактная информация:

Коробко Ирина Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология». 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110; сл.тел. (375 17) 222-22-35.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. Ю. К., О. С. П., Т. А. Н.

Сбор и обработка материала: И. Ю. К., О. С. П., Т. А. Н.

Написание текста: И. Ю. К., О. С. П., Т. А. Н.

Редактирование: И. Ю. К., О. С. П., Т. А. Н.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. *Cardiovascular diseases. Informationsbulleten* № 317. VOZ. January 2015. (in Russian)
2. *Cardiology. National Guidelines: Digest* edited by Belenkova Y. N., Oganova R. G. M.: GEOTAR-Media. 2012; 848 s. (in Russian)
3. Kobalava J. D., Kotovskaya Y. V. *Arterial hypertension: clues to diagnosis and management*. Moscow. 2007; 432 s. (in Russian).
4. *Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur. Heart J. 2007; 28(12): 1462—536.
5. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J. Hypertens. 2013; 31(7): 1281—357.
6. Wiysonge C. S., Bradley H. A., Volmink J., et al. *Beta-blockers for hypertension*. The Cochrane Database Syst Rev. 2012; 14: 11.
7. Golovach I. Y. *Left ventricular hypertrophy and arterial hypertension: new pathogenetic and therapeutic concepts*. Novels in Medicine and pharmacy. 2013; 9 (460): 3—5. (in Russian)
8. Klingbeil A. U., Schneider M., Martus P., et al. *A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension*. Am. J. Med. 2003; 115(1): 41—6.
9. Fagard R. H., Celis H., Thijs L., Wouters S. *Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment A Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies*. Hypertension. 2009; 54(5): 1084—91.
10. Bots M. L., Hoes A. W., Koudstaal P. J., et al. *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. Circulation. 1997; 6(5): 1432—7.
11. O'Leary D. H., Polak J. F., Kronmal R. A., et al. *Carotid intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults*. Cardiovascular Health Study Collaborative research Group. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 14—22.
12. Wang J. G., Staessen J. A., Li Y., et al. *Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Stroke. 2006; 37: 1933—40.
13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. *Expert Consensus Document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical Applications*. Eur. Heart J. 2006; 27: 2588—605.
14. Zagidullin N. Sh., Zulkarneev R. Kh., Stcherbakova E. S., i dr. *Arterial stiffness as a marker for cardiovascular risk and options to its reduction using timely antihypertensive therapy*. Kazansky med. J. 2014; 95(4): 575—81. (in Russian)
15. *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document*. J. Hypertension. 2009; 27(11): 2121—58.
16. *ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur. Heart J. 2013; 34: 2949—3003.
17. *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur. Heart J. 2016; 37(3): 267—315.
18. *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Eur. Heart J. 2012; 33: 2569—619.
19. *Rehabilitation and secondary prevention in patients who had ST-elevation myocardial infarction*. Russian Clinical Guidelines. 2014; 86 s. (in Russian)

Поступила 07.07.16.



В. С. КОРОВКИН

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: ОТ ХАММУРАПИ ДО КОХА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлена история открытия заболевания, получившего название «туберкулез». Освещается роль врачей древности (Гиппократ), средневековья (Дюбуа-Сильвиус), ряда исследователей XIX века в развитии учения об этом опасном заразном заболевании. Большую роль в этом сыграли трое ученых международного масштаба: Р. Лэннек, Ж.-А. Виллемин и Р. Кох.

Ключевые слова: туберкулез, история, Гиппократ, Дюбуа-Сильвиус, Ж.-А. Виллемин, Хаммурапи, Р. Кох.

PULMONARY TUBERCULOSIS: STARTING FROM HAMMURABI TO KOCH

The history of the disease named tuberculosis diagnosis for the first time is presented. The role of ancient healers (Hippocrates), of the middle centuries (Dubois-Silvius), of a number of the XIX century researchers relating to the dangerous infectious disease theory progress is elucidated. Three scientist of the international caliber — R. Lannek, J.-A. Villemin and R. Koch — played a great role.

Key words: tuberculosis, history, Hippocrates, Dubois-Silvius, J.-A. Villemin, Hammurabi, R. Koch.

HEALTHCARE. 2016; 9: 71—79.

PULMONARY TUBERCULOSIS: STARTING FROM HAMMURABI TO KOCH

V. S. Korovkin

Возбудитель туберкулеза как вид *Mycobacterium tuberculosis* выделился примерно 3 млн лет назад — он ровесник ранних гоминидов. Современная туберкулезная палочка представляет собой сочетание нескольких ветвей-клад. Клада (англ. clade — ветвь, ответвление) — группа организмов — потомков одного общего предка, который существовал 15 000—20 000 лет назад [1].

Симптомы, похожие на туберкулез, описывались в многочисленных медицинских трудах (греческие, арабские, китайские, индийские). В более ранних из них, например, в древнекитайских медицинских книгах, об этой болезни говорилось совсем немного. Позднее, во времена древних греков, туберкулез изучали детально, с подробным описанием его признаков. Такое древнее происхождение болезни можно связать с двумя особенностями. Во-первых, микобактерии широко распространены в природе среди различных животных: земноводных, рептилий, птиц, млекопитающих. Поэтому человек еще на ранних этапах развития общества имел большие возможности постоянной встречи с этими микроорганизмами. Во-вторых, в силу длительного и хронического течения заболевания туберкулезная инфекция могла сохраняться и выживать в условиях изолированной жизни племен. На всем протяжении истории человечества врачи, философы, жрецы и ученые пытались выяснить природу чахотки. Наиболее наблюдательные из них догадывались, что эта болезнь заразна.

Цель данной работы: проанализировать в хронологическом порядке имеющиеся в литературе све-

дения о туберкулезе и попытаться выяснить достоверность некоторых из них.

Утверждается, что наиболее древняя находка, указывающая на существование туберкулеза у людей, населявших в отдаленные времена Европу, принадлежит П. Бартельсу (1874—1914), который в 1904 г. при обследовании найденного вблизи Гейдельберга скелета человека, жившего в каменном веке (приблизительно за 5000 лет до н. э.), обнаружил туберкулезное поражение грудных позвонков с образованием горба. В литературе иногда эту находку относят к «гейдельбергскому человеку», который, как известно, был обнаружен позже, а именно 21 октября 1907 г., когда во время земляных работ в Маузере близ г. Гейдельберга в долине реки Эльсенц в песчаном карьере на глубине 24 м рабочий Д. Хартманн обнаружил нижнюю челюсть человекоподобного существа. Д. Хартманн передал находку профессору О. Шоттензаку из Гейдельбергского университета, который подробно изучил ее и описал в 1908 г. Возраст находки датируется ранним плейстоценом (около 400 000 лет до н. э.). В дальнейшем были найдены и другие останки «гейдельбергского человека» в других европейских странах. Стало быть, находка П. Бартельса и челюсть человекоподобного существа относятся к разным эпохам развития и становления разумной жизни на земле [2].

Туберкулезные поражения обнаружены при исследовании египетских мумий (около 2700 лет до н. э.), в частности, мумии молодого жреца в Фивах (около 1000 лет до н. э.). На стенах египетских гробниц (около 2160—1335 лет до н. э.) изображены фигурки людей с

изменениями, характерными для туберкулеза позвоночника (горб), тазобедренного сустава. В древнем Египте отмечали, что чахотка чаще наблюдалась среди рабов и редко среди привилегированных слоев населения. Чахотку в Египте называли «семитской» болезнью, так как древний Ближний Восток, где жили семиты, был поработен Египтом, и, как повествуют источники и Библия, (белые) семиты в Египте были рабами.

Согласно прочно укоренившимся представлениям исследователей, одно из ранних указаний на туберкулез встречается в вавилонских законах начала II тысячелетия до н. э., в которых давалось право на развод с женщиной, больной туберкулезом. Правда никакой источник не цитирует этого закона. Трудно представить себе, что так жестоко обращались на заре цивилизации с больным человеком (тем более с женщиной), кроме того, никто из авторов не указывает, как на аккадском языке именовалось это заболевание, получившее впервые название «туберкулез» спустя многие сотни лет — в 1839 г., когда И. Л. Шёнлейн вслед за Р. Лазеннеком предложил этот термин.

В настоящее время любой пользователь Интернета может не только прочитать эти законы, но и изучить многочисленную научную литературу по данной теме. В 1901—1902 гг. французская археологическая экспедиция, раскапывая г. Сузы в Эламе (к востоку от Вавилона), обнаружила базальтовый столб, со всех сторон покрытый клинописью. Эта уникальная находка была открытием древнейшего на земле свода законов. Он был составлен в Вавилоне, в царствование царя Хаммурапи (1792—1750 гг. до н. э.), когда древневавилонское государство достигло наибольшего расцвета. После объединения государства и ряда побед царь повелел выбить на прочном базальте «... справедливые законы...», давшие стране истинное счастье и доброе управление».

На самом вершине столба изображен сам Хаммурапи. Он стоит перед тронем, на котором восседает верховный бог Вавилона — Мардук. В руках Хаммурапи держит жезл — символ судебной власти, врученный царю самим богом. Стремление представить законы исходящими от бога было в обычае у всех древних законодателей. Таким образом пытались придать им большую силу. Законник Хаммурапи состоит из 282 статей. Из них полностью сохранились 247. Остальные оказались стертыми. Некоторые из них удалось восстановить по фрагментам копий «Законов», записанных на глиняных табличках, обнаруженных в тех же Сузах и по документам знаменитой Ниневийской библиотеки ассирийского царя Ашурбанипала. Итак, прочитаем законы, относящиеся к болезням, врачевателям и некоторым преступлениям против человека.

§ 148. Если человек взял жену, а ее постигла ла'бу, и он захочет взять другую, то он может взять, но свою жену, которую постигла ла'бу, он не должен покинуть, она может жить в его доме, который он построил, и, пока она жива, он должен ее содержать.

§ 218. Если лекарь сделал человеку тяжелую операцию бронзовым ножом и убил этого человека или же он вскрыл бельмо (?) у человека бронзовым ножом и выколол глаз человеку, то ему должны отрубить кисть руки.

§ 219. Если лекарь сделал тяжелую операцию бронзовым ножом рабу мушкенума и убил его, то он должен возместить раба за раба.

§ 221. Если лекарь срастил сломанную кость у человека или же вылечил больной сустав, то больной должен заплатить лекарю 5 сиклей серебра.

§ 196. Если человек выколол глаз сыну человека, то должны выколоть ему глаз.

§ 197. Если он переломил кость человеку, то должны переломить ему кость.

§ 200. Если человек выбил зуб человеку, равному ему, то должны ему выбить зуб [3].

Итак, законы суровы, но, с точки зрения их составителей, справедливы. О туберкулезе, как таковом, речь не идет. И что это за болезнь «ла'бу»? Одни специалисты считают, что это какая-то заразная кожная болезнь, другие конкретно определяют как проказу. Итак, в законе четко прописано, что муж не может покинуть свою жену, заболевшую ла'бу, и лишь если заболевшая жена сама не пожелает оставаться в его доме, она может уйти, забрав свое приданое (§ 149).

В медицинских трудах древнего Китая (V—VI вв. до н. э.), Индии описаны симптомы заболевания легких, которые свидетельствуют, что люди, проживав-



Здесь написаны Законы вавилонского царя Хаммурапи

шие на этих территориях, страдали чахоткой. Греческий путешественник, географ, «отец истории» Геродот Галикарнасский (около 484—425 гг. до н. э.) — автор первого сохранившегося полномасштабного исторического трактата «Истории», посетив древнюю Персию, отметил, что для исключения распространения эпидемии всех больных чахоткой и золотухой выселяли в отдельные поселения, и подчеркнул, что Ксеркс I не стал преследовать спартанцев из-за вспыхнувшей в персидском войске эпидемии туберкулеза, так как царь Леонид, видимо, сознательно отобрал для тесного контакта с персидским войском 300 больных чахоткой [4].

Позднее, во времена древних греков, туберкулез изучали детально, с подробным описанием его признаков. Знаменитый греческий врач с острова Коса Гиппократ (460—356 г. до н. э.) диагностировал у многих больных острые и хронические заболевания легких, которые проявлялись легочными кровотечениями, выделением мокроты с кашлем, тяжелой интоксикацией, общим истощением. Эта болезнь называлась «фтиза» (греч. *phthisis*, «*phthinein*» — слова, совмещающие два значения: харкать кровью и чахнуть, быстро терять вес (отсюда слово «чахотка»)). Среди так называемых чахоточных больных, очевидно, было немало лиц, страдавших пневмониями, абсцессами, раком, сифилисом и другими болезнями. Но, безусловно, среди них было и немало больных туберкулезом.

В эмпирический период медицины диагноз болезни устанавливали при помощи простейших методов объективного исследования. Гиппократ учил: «Суждения делаются посредством глаз, ушей, носа, рта и других известных нам способов, то есть взглядом, осязанием, слухом, обонянием, вкусом». Он ввел в практику непосредственную аускультацию грудной клетки и относил чахотку к наиболее распространенным эпидемическим заболеваниям, заканчивающимся почти всегда фатально. В своих сочинениях «*Praenocionis s. Prognosticon*» он описывает длинный ряд признаков, на основании которых можно сделать благоприятные и неблагоприятные предсказания относительно исхода болезни. Применительно к туберкулезу в разделе «Эпидемии» Гиппократ писал:

«13. Из всех болезней самая великая, самая трудная и наиболее уносящая людей была чахотка. Многие начали болеть ею в течение зимы, и из них некоторые слегли в постель, другие переносили прямо на ногах. С первых дней весны большинство из тех, которые слегли в постель, умерло. Что же касается других, то кашель, не прекращаясь совершенно ни у кого, уменьшился в течение лета, но осенью все слегли в постель и многие умерли. Большинство из них долго болело. Внезапное обострение состояния у большинства было обозначено появлением признаков: частой и мелкой дрожью; во многих случаях продолжительная острая лихорадка; несвоевременные обильные и холодные поты до

конца; часто зябли, с трудом опять разогревались. Закрепления кишечника сменялись быстро расслаблениями; перед концом у всех сильное расстройство. Все, что было вокруг легкого, распределялось внизу. Обилие мочи, которая не была полезной; плохие разжижения. Кашель был до конца, постоянный, и сопровождался обильным выделением материй переваренных и жидких, но они немного причиняли боли, и если больные и страдали, то очищение легкого производилось у всех легким способом. Горло было местом только небольшого раздражения, и соленые мокроты не тревожили, но материи вязкие, белые, жидкие и пенистые опускались из головы в изобилии. Самое великое зло, которое не покидало этих больных и других, была анорексия, о которой было написано выше, потому что, не имея никакого аппетита к питью и пище, они были без жажды; испытывали тяжесть в теле; коматозное состояние; у весьма многих из них отеки, и они становились водяночными; озноб с дрожью; перед смертью бред.

14. Чахотка свирепствовала среди мужчин, тело которых было без волос, кожа беловатая, цвет бледный, розоватый, глаза светлые, мышцы мягки и одутловаты, лопатки выступали подобно крыльям; то же относится и к женщинам».

Далее в своих «Афоризмах» в «Отделе пятом» великий ученый древности указывал:

«11. У чахоточных, если мокрота, которую они выкашливают, налитая на горячие угли, издает тяжелый запах, а так же если волосы с головы падают, это смертельный признак.

12. Если у чахоточных с головы падают волосы, то такие при начавшемся поносе умирают.

13. У тех, которые выплевывают пенистую кровь, такое извержение делается из легких...

14. У одержимого чахоткой наступающий понос — смертельный признак [5].

15. Те, которые после плеврита получают эмпиему, если очистятся сверху в продолжении 40 дней со дня прорыва нарыва, излечиваются; в противном случае болезнь переходит в чахотку».

Р. Лаэннек блестяще защитил в 1804 г. диссертацию на тему «Учение Гиппократа применительно к практической медицине». В ней он говорил, что видное место у Гиппократа занимает прогноз и большинство его сочинений заключают многочисленные указания прогностического характера. Отдавая дань «отцу медицины», он отмечал, что Гиппократ, предсказывая развитие болезни, основывался на точном знании симптомов заболевания, применяя выслушивание при воспалении плевры, причем отмечал звук наподобие шума трения кожи; при выслушивании груди он выслушивал звук кипения уксуса, что означает «мелко-пузырчатые» хрипы при отеке легких.

Есть указания в литературе, что Гиппократ не упоминает о заразности туберкулеза, и в основном говорит о наследственности, а вот оратор и публицист

Исократ (436—338 гг. до н. э.), не будучи врачом, уже пишет о заразности этого заболевания.

В «Эгинской речи», рассказывая о судьбе своего друга Фрасилоха, с которым «были друг для друга больше, чем братья», Исократ повествует: «... В конце концов он заболел чахоткой и болел долго. Его брат Сополис скончался еще раньше... Когда он (Фрасилох), поселившись в Эгине, заболел той самой болезнью, от которой и умер впоследствии, я так за ним ухаживал, что не знаю, мог ли кто-нибудь другой так же ходить за больным, который по большей части находился в плохом состоянии, и тогда, когда он сам еще мог передвигаться, и впоследствии, когда он на протяжении шести месяцев, не вставая, лежал в постели. И никто из его родственников не захотел разделить с ним его мучения и даже взглянуть на него никто не явился, кроме матери и сестры, которые, однако, больше другими делами занимались, так как обе они больными прибыли из Трезены и сами нуждались в уходе. Я же, несмотря на такое отношение к нему всех остальных, не пал духом и не отступился, но ухаживал за ним, имея помощником одного только раба, потому что и слуг при нем никаких не осталось. Ведь он и по природе был человеком тяжелого нрава, а тут из-за болезни стал еще раздражительнее, так что едва ли стоит удивляться, что они оставили его. Гораздо удивительнее то, что я смог все это выдержать, ухаживая за ним во время такой болезни. Он ведь в течение долгого времени был покрыт нарывами; поднять его с постели было невозможно, а муки он терпел такие, что у нас дня не проходило без слез. Оплакивали мы и горести наши, и изгнание, и то, что мы одни совсем остались. И так продолжалось непрерывно: мне нельзя было уйти или выказать нерадение, и это было для меня страшнее всех моих бедствий... Ведь я сам так плохо себя чувствовал, что, если кто-нибудь из друзей приходил к нам, они выражали опасение, как бы и я не погиб вместе с Фрасилохом, и советовали мне остерегаться, говоря, что многие из тех, кто лечил эту болезнь, умерли сами. А я отвечал им, что скорее предпочту умереть, чем позволю ему, оставленному без всякой помощи и ухода раньше положенного срока сойти в могилу» [6]. Итак, о заразности туберкулеза Исократ не писал (вернее не говорил), но знал, со слов других, «что многие из тех, кто лечил эту болезнь, умерли сами».

Как видно из вышеизложенного, друг Исократ страдал весьма редкой для нашего времени формой туберкулеза с гнойным расплавлением наружных лимфатических узлов, которую и сейчас, несмотря на арсенал противотуберкулезных средств, весьма сложно лечить.

Почти одновременно с представлениями о наследственной предрасположенности к туберкулезу появились высказывания о заразительности этого заболевания. Предположение об этом высказывал

еще Аристотель (384—322 гг. до н. э.), отмечая, что в воздухе вокруг чахоточного больного находится какое-то болезнетворное начало. В древней Персии золотушных и чахоточных больных изолировали от здоровых, запрещали общаться с окружающим населением, а в Древнем Риме знали об опасности совместного проживания с чахоточным больным.

В древней Индии также знали, что есть заболевание легких, которое передается от одного члена семьи к другому, о нем говорится в Аюрведах, где авторы находят довольно точные описания симптомов легочной чахотки и рекомендуют горный воздух для лечения. В законах Ману (древняя Индия) запрещалось жениться на женщине из семьи, где было такое заболевание легких. В Индии, Португалии и Венеции существовали законы, требующие сообщать обо всех подобных случаях.

В своих трудах (4 книги «Этиология и симптомы острых и хронических болезней») античный врачеватель Аретей из Каппадокии (I век н. э.) дает описание *phthisis*, сохранившее свое значение на все последующие тысячелетия. Аретей подражал Гиппократу, сочинял медицинские трактаты на анахроничном ионийском диалекте, благодаря чему и его современникам, и современным ученым он труднодоступен.

Во II веке н. э. известный римский врач греческого происхождения Гален (129 или 131 г. — около 200 или 217 г.) относил чахотку к болезни с кавернами и изъязвлениями легких, рекомендуя опиум для облегчения страданий, кровопускания, диету из ячменной настойки, фрукты и рыбу; кроме того, как пишет ученый: «Тысячи и тысячи раз я возвращал здоровье своим больным посредством физических упражнений» [7].

Еще дальше продвинулись врачи средневекового Востока (Авиценна, 980—1037 гг.). В «Каноне врачебной науки» он говорил о чахотке как болезни, переходящей на других и передающейся по наследству, доказав заражение туберкулезом «испорченным воздухом», то есть заразным воздухом или воздушно-капельным путем. Авиценна признавал влияние внешней среды на течение заболевания, рекомендовал различные приемы врачевания, в частности, правильное питание.

Примечательная деталь: в источниках европейского средневековья, несмотря на обилие данных о «золотухе» — свищевых форм туберкулезного лимфаденита, отсутствуют упоминания об анатомических особенностях заболевания, похожего на туберкулез легких, вследствие того, что вскрытие трупов в Западной Европе запрещалось вплоть до XVI века.

Первые вскрытия, сведения о которых известны, были проведены в XIII веке, когда император Фридрих II разрешил вскрывать один труп в 5 лет, но затем последовал строгий запрет римского папы. До XVI века sporadически разрешались вскрытия: в Монпелье — трупов казненных, в Венеции — один труп в год.

До XVI века представление о туберкулезе в Европе было весьма примитивным. И только в Малой Азии (территория нынешней Турции) и в мавританской Испании врачи проводили регулярные исследования трупов.

Основные медицинские школы в Салерно и Париже были подвержены влиянию арабской медицины. Но к тому времени появилось множество других серьезных болезней, и туберкулезу стали уделять меньше внимания. Подходы к лечению чахотки в те времена были очень разнообразны: от религиозных до магических и эзотерических.

Итальянский врач, астроном и поэт Дж. Фракасторо, родившийся в 1478 г. и умерший в 1533 г., впервые задумался над тем, как распространяются заразные болезни и как надо с ними бороться. Дж. Фракасторо окончил Падуанский университет и поселился в Падуе. Потом некоторое время жил в Вероне, в Венеции, а к старости переехал в Рим, где занял должность придворного врача римского папы. В 1546 г. напечатал трехтомный труд «О контагии, контагиозных болезнях и лечении», плод его многолетних наблюдений и исследований. В своей книге он описал три основных способа передачи инфекции: при прямом контакте; через заразные предметы (фомиты), бывшие в контакте с патогенными микроорганизмами; передача инфекции на расстоянии. В качестве самого действенного средства против распространения заразы Дж. Фракасторо выдвинул изоляцию больных и дезинфекцию, то есть по тогдашним понятиям тщательную уборку и очистку места, где находился больной. Даже сейчас эти требования можно признать справедливыми, хотя мы знаем, что одной очистки и уборки мало, необходима дезинфекция противоэпидемическими средствами, каких в распоряжении современников Дж. Фракасторо не было. По его совету на дверях домов, где находились больные, стали красной краской писать крест, во время эпидемии запирали лавки, учреждения, суды и даже парламенты, не впускали в церковь нищих, запрещали собрания. Дома, в которых болели люди, запирали на замок и даже сжигали вместе со всем, что было внутри. Случалось, что города, охваченные эпидемией, окружали войсками, отрезали к ним доступ, оставляя на произвол судьбы жителей, которым грозила голодная смерть. Одна из глав его книги была посвящена туберкулезу. С замечательным для своего времени предвидением ученый писал, что «фтиза» так же заразна, как оспа, что здоровый человек может заболеть при совместном проживании с больным; и еще: зараженная туберкулезом одежда опасна в течение 2 лет [8].

В XVI веке о болезнях легких у горняков сообщил швейцарский медик и чернокнижник Ф. фон Гогенгейм (1493—1541) — Парацельс. В одной из самых значительных работ Гогенгейма «Три книги о горной болезни и других профессиональных заболеваниях» (1567) автор повествует: «Горняки, плавильщики, рудокопы и

все те, кто имеет какое-либо отношение к горному делу, занимается обогатительными промыслами и работает с серебром, золотом, солью, квасцами, серой, серной кислотой, свинцом, медью, цинком, железом или ртутью заболевают туберкулезом легких. У них, кроме того, высыхает тело и развивается язва желудка. О таких людях обычно говорят, что они заболели горной болезнью. Следует учитывать, что сведения об этих болезнях бесполезно искать у древних писателей. До сегодняшнего дня о происхождении, развитии и лечении этих болезней ничего не было написано». По мнению Парацельса, туберкулез легких, как правило, развивается вследствие повышенного загрязнения воздуха, который через дыхательные пути проникает в организм человека. Причины болезни Гогенгейм видел в том, «что между небом и землей находится область хаоса, который является источником всех болезней, связанных с поражением легких. Оно сопровождается температурой, язвами, чахоткой, кашлем и другими мелкими деталями... Хаос же управляется силой звезд» [9].

На территории России в XVI—XVII веках в летописях упоминается чахотка как неизлечимая болезнь — «злая сухота», «гербовая болезнь», «волосатик» (свищевые формы туберкулеза костей и суставов). Причем последние в России лечили прижиганием с XI века. Именно такому лечению подвергся великий князь Святослав Ярославович в 1071 г. Святослав скончался на 50-м году жизни 27 декабря 1076 г., став первой известной на Руси жертвой неудачной хирургической операции: он умер от «резания желве» (резания опухоли). Похоронен в Чернигове.

Была описана «сухотка» у Василия II Московского (Темного), который скончался от туберкулеза и гангрены 27 марта 1462 г. на 47-м году жизни.

Ренессанс был эпохой расцвета информационного обмена и создания учебных центров и университетов. В целом ничего нового в области туберкулеза не было открыто, зато появилось больше возможностей обмениваться знаниями и медицинскими трудами. Точные патологоанатомические описания поражений органов при туберкулезе начали появляться в XVII столетии, тогда же появились медицинские источники об инфекционной природе заболевания.

Профессор из Амстердама Ф. С. де ля Боз (1614—1672) впервые описал характерные бугорки в легких и других органах, а также полости распада. Он впервые употребил слово «туберкул», что в переводе с латинского обозначает «бугорок», для описания узелковых поражений, обнаруживаемых при вскрытии в легких больных, умерших от изнурительной болезни.

В Итальянской Республике в 1699 г. был издан Указ, где говорилось: «Впредь человеческое здоровье больше не должно быть подвергнуто опасности от вещей, оставшихся после смерти больных от истощающих болезней. Имя умершего должно быть сообщено для принятия мер по дезинфекции».

XVIII век также принес некоторый прогресс в области изучения туберкулеза.

В 1700 г. вышла в свет книга итальянского врача Б. Рамадзини «О болезнях ремесленников», в которой сообщалось о многочисленных вредных профессиях и связанных с ними болезнях органов дыхания, часть из них известна как проявления запущенного туберкулеза легких или как отдельные нозологические формы туберкулеза, и утвердившая понимание туберкулеза как болезни рабочих. В 1702 г. Манге описал патологоанатомические особенности милиарного туберкулеза в легких.

В 1720 г. британский врач, выпускник медицинского факультета университета Абердина Б. Мартен (1704—1782) в своей книге «Новая теория о чахотке» высказал предположение, что туберкулез мог быть вызван некоторой разновидностью микроскопического живого вещества (вируса), который, проникнув в тело человека, может вызывать патологические проявления и симптомы болезни. Б. Мартен считал, что к туберкулезу часто предрасположены люди, живущие и питающиеся вместе с больным и редко лишенные такого контакта. Открывший микробы Левенгук не разделял мнение Б. Мартена, его авторитет и общий уровень развития науки того времени привели к тому, что теория Б. Мартена была признана в англо-саксонском мире только после открытия Р. Коха 160 лет спустя.

В 1751 г. в Испании, затем в Италии, Португалии были изданы законы об обязательной регистрации всех заболевших легочной чахоткой и их госпитализации, дезинфекции их жилищ, уничтожении одежды, предметов домашнего обихода. За невыполнение указанных постановлений врачей облагали штрафом или высылали из страны.

В начале XIX века французский врач Р. Лазннек (1781—1826) описал бугорок туберкулеза и заявил о его излечимости, с 20-х годов утвердилось понимание единства всех описываемых в медицинской литературе видов туберкулеза. В 1819 г. Р. Лазннек предложил стетоскоп и метод аускультации легких, что имело большое значение в разработке способов диагностики заболеваний органов грудной клетки. После введения в практику этого метода он представил академии свой знаменитый труд «*De l'auscultation mediate, ou Traite du diagnostic des maladies du poumon et du coeur, fonde principalement sur ce nouveau moyen d'exploration*», в котором ученый дал подробное описание признаков различных болезней, указав на соответствующие им анатомические изменения в органах и тканях. С помощью своего примитивного стетоскопа Р. Лазннек установил ряд явлений, наблюдаемых при выслушивании, и дал им названия, многие из которых сохранились до настоящего времени: эгофония, звон металлический, шум (амфорический, дуновения, терпуга, пины, раздувающихся мехов и т. д.), пюэрильное дыхание, саккадированное дыхание, транссонанс перкуторный, пекторилоквис, сужение грудной клет-

ки. Он впервые ввел в медицинский оборот термины «цирроз», «туберкулез» и т. д.

Доктор Р. Лазннек, заявив об излечимости туберкулеза, сам страдал туберкулезом с самого раннего детства и умер в бедности от этой болезни 13 августа 1826 г. на 45-м году жизни [10]. О распространенности туберкулеза легких во Франции и трудности его диагностики свидетельствует и следующий факт. При вскрытии тела Наполеона (Лонгвуд, 6 мая 1821 г.), как пишет во втором протоколе (более подробном, чем первый) патологоанатом Антомарки, было обнаружено, что «левое легкое было немного уменьшено в размерах из-за выпота, и его легочная плевра имела множество тяжей, протянувшихся к задней и боковой части груди и к перикарду. Небольшое количество спаек покрывало часть поверхности реберной и легочной плевры. Я осторожно рассек легкое и обнаружил, что верхняя доля содержит узелки и имеет несколько туберкулезных каверн» [11]. Стало быть, кроме основного заболевания, от которого скончался император (рак желудка), у Наполеона был вялотекущий хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких, который при жизни не был диагностирован.

Врачи XVIII — первой половины XIX века видели причину чахотки и других неэпидемических болезней в неумеренности и сильных страстях. В медицине тогда господствовала теория гуморов, которая объясняла здоровье и болезнь балансом четырех телесных жидкостей — крови, флегмы (лимфы), желчи и черной желчи, влиявших на телосложение, темперамент и склонность к тем или иным занятиям. Умеренность в еде и питье, разумное чередование сна и бодрствования, труда и отдыха, физического и умственного напряжения, душевный покой, свежий воздух и благоприятный климат помогали обеспечить равновесие соков и доброе здравие. В свою очередь, любые излишества и эксцессы нарушали равновесие и приводили к «худосочию»: волновали кровь, мешали пищеварению и затуманивали рассудок, ослабляя организм и делая его уязвимым для всяческих болезней.

Считалось, что чахотку, нервную горячку и малокровие способны вызывать слишком тяжелая пища, избыток соли и пряностей, тепловатые напитки — кофе и чай, горячительные напитки — вина и крепкий алкоголь, ненужные кровопускания и «крепкие проносные», то есть слабительные, которые щедро прописывали доктора во избежание запоров. Также чахотку вызывали сидячий образ жизни и «глубокомысленные упражнения ума»: «Беспременное прилежание в немногие месяцы часто разрушало наилучшее телосложение... Чахотка, столь часто у них [ученых] случаемая, происходит от согбенного и беспременно сидячего положения тела» [12].

В группе риска были напрягающие легкие певцы и игроки на духовых инструментах. Страсти — скорбь, печаль, стыд, гнев и несчастная любовь — были по-

винны в разрушении душевного равновесия. Наконец, спровоцировать чахотку могли другие болезни, в особенности истерия и ипохондрия. Наиболее подверженными чахотке считались женщины из высшего общества, хрупкие, изнеженные, склонные к страстям и запертые в душных гостиных с пядьцами и вязаньем.

Несмотря на длительную полемику между теми, кто верил, что болезни могут передаваться через прикосновение, и теми, кто возлагал ответственность на атмосферу, климат и поведение человека, в России чахотка долго не считалась заразной болезнью. Окровавленный платок был символом индивидуального страдания, а не воплощением опасной для окружающих инфекции. Тем не менее бытовало мнение, что чахотка передается по наследству — с молоком матери или семенем отца. Специальные руководства описывали приметы, по которым можно распознать детей, втайне несущих в себе чахоточное начало: «Они растут быстро, глаза и зубы у них прекрасны, шея длинна, плечи узки и поданы несколько вперед, грудь узка и плоска, верхние части рук тонки, бедра длинные, пальцы также, ногти довольно остры; кожа по большей части нежна и бела, а щеки румяны. Психические способности обыкновенно пресчастливые, но при этом показывается сильная раздражительность и страстность, упрямство и чувственность» [13].

В 1865 г. французский морской врач Ж.-А. Виллемин (1827—1892) описал эпидемию болезни на корабле вследствие наличия одного больного туберкулезом. В дальнейшем для доказательства инфекционной природы заболевания он собирал мокроту больных и пропитывал ею подстилку для морских свинок. Свинки заболевали туберкулезом и умирали от него. В Парижской академии наук 5 декабря 1865 г. он доложил: «Туберкулез — специфическое заболевание, его причиной является инфекционный агент». В 1867 г. на Международном медицинском конгрессе, проходившем в Париже, на повестке дня стоял вопрос: «Анатомия и патологическая физиология туберкулезного бугорка. Заболеваемость туберкулезом в различных странах и ее вклад в общую смертность». Первым докладчиком был Ж.-А. Виллемин, молодой преподаватель университета Val de Grace в Париже. Он привел результаты собственных анатомических исследований и экспериментальных работ. Согласно его выводам, патологическая анатомия туберкулеза довольно схожа с продуктивным воспалением при сифилисе и сапе, двух специфических заболеваниях, которые, как уже было известно, являются заразными.

Это сравнение позволило Ж.-А. Виллемину предположить: если сап и сифилис являются заразными заболеваниями, не может ли и туберкулез быть таким же. Двумя годами ранее он предоставил в Медицинскую академию Парижа первую статью «Причина и природа туберкулеза». Она начиналась постулатом: «Туберкулезное воспаление есть результат действия

специфического агента, так называемого вируса» [14]. Необходимо было иметь неординарное научное мышление, чтобы выдвинуть такое утверждение за 17 лет до того, как заразное начало — бактерия туберкулеза — была открыта Р. Кохом.

Ж.-А. Виллемин не удовлетворился пространными заявлениями типа: «Этот агент должен находиться в пораженных заболеванием тканях, и который непосредственно вызвал эти изменения здоровых тканей, поразив их. Таким образом, если данный агент попадает в дальнейшем в другой здоровый организм, он вызывает такие же специфические изменения в нем, что является существенным и принципиальным и определяющей причиной передачи болезни». Недостаточно было только утверждать возможность «перепрививаемости» туберкулеза, нужно было доказать это. Ж.-А. Виллемин на основании своих научных изысканий, опытов привел веские доказательства. Он прививал кроликам на заднюю часть уха материал, взятый из казеозной каверны больного, умершего от туберкулеза не позже суток. Через 2 мес эти животные уже имели обширные грануляции как на коже, так и в других органах, а главное в легких. Непривитые кролики не заболевали. Ученый повторял свой опыт несколько раз. Результат — тот же. То же самое наблюдалось и у морских свинок. Этот экспериментальный туберкулез длился 10—20 дней. Была убедительно продемонстрирована «трансмиссивность» экспериментального туберкулеза и подтверждена специфичность данного заболевания, что позволило ученому утверждать, что речь идет о заразной болезни.



Жан-Антуан Виллемин (1827—1892)

Он констатировал, что практически во всех случаях туберкулезного перитонита бугорки на серозной оболочке располагаются напротив того места, где в мукозной оболочке имеется туберкулезная язва, то есть «...как если бы кто-то пролил зараженное содержимое кишечника».

Таким образом, вырисовалась модель, которая объясняла инфекционное начало заболевания. «Мы пришли к выводу, — писал исследователь, — что заболевание передается через какой-то агент и поэтому, если сосед болеет кожной формой туберкулеза, Вы можете заболеть легочной и наоборот» [14].

В то время в науке господствовала вера в наследственную природу болезни, однако же Виллемин боролся с этим мнением. Он считал это главным препятствием в установлении истины, поскольку эта вера значительно упрощала понятие о болезни. Конечно, он не отрицал, что элемент наследственности присутствует, так как имелись сведения о семейном туберкулезе. Ж.-А. Виллемин выдвинул тезис о предрасположенности к заболеванию туберкулезом, если в родне имелись больные чахоткой. Он заявлял, что в жилых помещениях, мало проветриваемых, темных, где отмечается скученность людей, туберкулез приобретает «неимоверную», часто «ужасную» силу. И в доказательство приводил более частое распространение болезни среди заключенных, в воинских казармах, на фабриках, в шахтах.

Ж.-А. Виллемин привел доказательство заразности туберкулеза исходя из наблюдения за ним у животных: туберкулез убивает очень быстро весь скот, который находится в одном хлеву и щадит «корову, изолированную от тех несчастных, которую случайно выпустили пастись на лугу». Как врач, ищущий эффективное средство против туберкулеза, и показавший, что туберкулез заразен, он, не умаляя «его наследственного фактора», предложил возможные меры, направленные на сдерживание распространения заболевания. Ж.-А. Виллемин считал важным повышение санитарной культуры общества, то есть довести до каждого гражданина важность избегать заражения туберкулезом ввиду его заразности. Он писал: «Если знаешь врага в лицо, то точно знаешь, как с ним бороться. Поэтому, говоря о туберкулезе как о болезни смертельной, принципиальную надежду на спасение дает именно профилактика. Но она не эффективна, если не знаешь врага (то есть туберкулез), и не знаешь с кем сражаться». Это было сказано за полвека до широкого применения профилактических мер против туберкулеза.

В своей статье «Изучение туберкулеза» и работах, опубликованных в последующие годы, Ж.-А. Виллемин показал, что туберкулез распространен на Земле неравномерно. Он редко встречается в полярных регионах и весьма распространен в экваториальных. Причем заболевание очень злокачественно у «девст-

венных» племен и протекает «классически», то есть тяжело.

Это также заметно на тех народах (племенах), которые не были знакомы с данной инфекцией определенное время. После принесения ее извне многие племена были практически уничтожены ею, что наблюдалось, к примеру, среди индейцев Северной Америки, Австралии, Новой Зеландии, островов Полинезии. Ученый отмечал, что, как и другие так называемые зимотические болезни (инфекционные), туберкулез поражает группы людей и при отсутствии границ приобретает необычайную интенсивность. Наоборот, при кочевом образе жизни «сила» туберкулеза как бы ослабевает, но в то же время: «Рожденный, как транспортабельный и передаваемый элемент туберкулеза может передаваться таким образом посредством носительства (кочевники) к другим компактным группам людей».

Наконец, Ж.-А. Виллемин догадывался, что в будущем возможно лечение туберкулеза антибактериальными препаратами. Спустя несколько недель после конгресса 1867 г. он писал: «Запрещается ли надеяться, что когда-либо будет найдена субстанция против туберкулеза?». Это было написано за 3/4 века до открытия стрептомицина З. Ваксманом.

Спустя 3 года после первого сообщения, в 1868 г. в академии была принята резолюция, в которой отвергалась точка зрения Ж.-А. Виллемина по туберкулезу. Наиболее убежденным противником инфекционной природы туберкулеза в этот период был выдающийся немецкий ученый К. Вирхов. Несмотря на это, во всех странах мира продолжались активные поиски возбудителя туберкулеза.

Инфекционную природу туберкулеза в 1879 г. подтвердил немецкий патолог Ю. Конгейм. Он помещал кусочки органов больных туберкулезом в переднюю камеру глаза кролика и наблюдал образование туберкулезных бугорков.

Результаты экспериментальных работ, доказывающих «перепрививаемость» туберкулеза, полученные убедительные данные о заразности туберкулеза и эффективности профилактических мер, а также уточнения распространенности туберкулеза в мире позволяют с полным правом считать Ж.-А. Виллемина, наряду с Кохом, одним из основателей современной фтизиатрии.

В России развитие научного учения о туберкулезе началось в XIX веке. Н. И. Пирогов в 1852 г. описал «гигантские клетки» в туберкулезном очаге. Больших успехов добился С. П. Боткин, в частности, успешно лечивший императрицу Марию Александровну, жену императора Александра II и мать императора Александра III. В 1868 г. немецкий патолог Т. Лангганс обнаружил в туберкулезном бугорке гигантские клетки, ранее обнаруженные Н. И. Пироговым, но позже названные в честь Лангганса, так как он дал более подробное описание и не был знаком с его трудами.

В настоящее время эти клетки в туберкулезных гранулемах называются клетками Пирогова — Лангганса.

На протяжении многих столетий туберкулез уносил огромное количество жизней. Еще в конце XVIII — начале XIX веков Бейль, Р. Т. Лазенек, Г. И. Сокольский подчеркивали, что легочная чахотка преимущественно распространена среди бедняков, живущих в подвалах, сырых помещениях, выполняющих тяжелую работу, связанную с вдыханием пыли и «плохого» воздуха. Особенно большое распространение туберкулез получил в эпоху развития капитализма и притока разорившихся крестьян в города на заводы, фабрики, шахты. Существовавшие в то время тяжелые условия труда, крайне неблагоприятные бытовые условия жизни промышленных рабочих, скученность создавали предпосылки к заражению туберкулезом больших групп населения и дальнейшему его распространению. Именно в этот период туберкулез получил название «пролетарской болезни». Увеличению заболеваемости способствовали голод, безработица, многочисленные войны.

Фтизиатрию преобразовала деятельность Р. Коха, открывшего возбудитель туберкулеза. В докладе 24 марта 1882 г. он сказал: «Пока имеются на земле трущобы, куда не проникает луч солнца, чахотка и дальше будет существовать. Солнечные лучи — смерть для бацилл туберкулеза. Я предпринял свои исследования в интересах людей. Ради этого я трудился. Надеюсь, что мои труды помогут врачам повести планомерную борьбу с этим страшным бичом человечества» [15]. После 17 лет работы в лаборатории ученый открыл возбудитель туберкулеза, которого назвали бациллой Коха (БК). Впоследствии он выделил чистую культуру возбудителя и вызвал ею туберкулез у подопытных животных. В настоящее время фтизиатры пользуются термином МБТ (микобактерия туберкулеза).

Итак, туберкулез легких — древнейшая болезнь человеческого общества и, к сожалению, пока непобедимая. Эта «непобедимость» заключается не только в том, что МБТ выработали у себя способность противостоять современным химиопрепаратам, но и в том, что по самым скромным и приблизительным подсчетам более трети населения Земли инфицированы микобактериями, что по терминологии англоязычных исследователей классифицируется как «латентный туберкулез» (а сколько среди них недоедают?). А если есть инфицированность,

то обязательно будет и заболеваемость. Стало быть, проблема «туберкулез» будет актуальна еще не одно столетие и разрешится только тогда, когда сменится не одно поколение людей, когда не будет «латентного туберкулеза», не будет «очагов инфекции». И не нужно будет новорожденным вводить вакцину БЦЖ, состоящую из ослабленного штамма возбудителя туберкулеза бычьего типа.

Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сл. тел. (+375 17) 265-21-35.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Borisov L. B. *Medical Microbiology, Virology and Immunology*. Moscow: MIA; 2005. (in Russian)
2. Roginskij Ja. Ja., Levin M. G. *Anthropology*. 3rd ed. Moscow: Vysshaja shkola; 1963. (in Russian)
3. Saggs G. *The greatness of Babylon. The history of the ancient civilization of Mesopotamia*. Translated from English by L.A. Igorevskij. Moscow: Centrpoligraf; 2012. (in Russian)
4. Herodotus. *History*. Translation and notes of G. A. Stratanovskij. Leningrad: Nauka; 1972. (in Russian)
5. Hippokrat. *The Oath. The Law about the doctor*. Instructions. Translated from Greek by V. I. Rudnev. Minsk: Sovremennij literator; 1998. (in Russian)
6. Isokrat. *Small Attic orators. Speeches, Letters*. Edited by Je. D. Frolov. Moscow: Ladomir; 2013. (in Russian)
7. Galen K. *Writings*. Vol. I. Translated from ancient Greek by S. P. Kondratyev. Edited by W. N. Ternowckij. Moscow: Meditsina; 1971. (in Russian)
8. Frankastoro G. *About contagion, contagious diseases and treatment in three books*. Translated from Latin by W. O. Gorenschtejn and A.A. Cadow. Edited by K.M. Bykow. Moscow: Isdatel'ctwo Akademii Nauk CCCR; 1954. (in Russian)
9. Majer P. *Paracelsus — the doctor and seer. Reflections on Theophrastus von Hohenheim*. Translated from German by E. B. Murzin. Moscow: Aletejja; 2003. (in Russian)
10. Schojffet M. C. *One hundred of the great doctors*. Moscow: Wetsche; 2005. (in Russian)
11. Veider B. *Mystery of Napoleon's Death*. Translated from French. Moscow: Wetsche; 2002. 318 p. (in Russian)
12. Kilian K.-J., Butkovskij P. *Domashnij lechebnik*. SPb., 1830.
13. Nejman K. G. *Chastnaya patologija i chastnaya teraphiya*. Ch. 1. M.: 1846.
14. Bernard E. B. *Villemin. Tuberculose*. 1967; 19: 12—5.
15. Janowckaja M. I. *Robert Koch*. Moscow: Molodaja gwardija; 1962. (in Russian)

Поступила 27.05.16.

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ БЕЛАРУСИ

125 лет со дня рождения **Валерия Арсеньевича Анищенко** (1891, с. Зиновьевка Саратовской губ. — 10.06.1950). Фармаколог. Профессор (1920). Окончил медицинский факультет Саратовского университета (1914). Участник Первой мировой войны. Начальник санитарного управления Приуральской военной округа (1920). Преподаватель женской гимназии, ремесленного училища в Луге (1920). Профессор медицинского факультета Уральского университета (1920—1922). Профессор Химико-фармацевтического института в Киеве (1922—1923), одновременно директор Губернского центрального туберкулезного диспансера (1923). Заместитель заведующего, заведующий Приморским губернским отделом здравоохранения во Владивостоке (1923), отделением торговли медицинским имуществом (1924), клиническими курсами повышения квалификации врачей и школьных фельдшеров (1924), акушерским техникумом (1924—1927), одновременно Тихоокеанским водным отделом здравоохранения (1924—1927). Инспектор, заведующий отделом Народного комиссариата здравоохранения БССР (1927—1930). Профессор, заведующий кафедрой фармакологии Белорусского (Минского) медицинского института (1930—1941), одновременно декан лечебно-профилактического факультета (1930—1936), заместитель директора института по научной работе (1936). Во время Великой Отечественной войны заведующий отделом здравоохранения Городской управы в оккупированном Минске, преподаватель курсов медицинских сестер при городских больницах Могилева и Вильно (1941—1943), врач советских и иностранных заключенных в фашистских лагерях (1943—1944), участник Французского движения сопротивления (1944). Заведующий кафедрой фармакологии Красноярского медицинского института (1946—1948). Арестован и осужден в связи с подозрением в сотрудничестве с фашистами (1948), реабилитирован посмертно (1966). Работал над проблемами совместности фармакологических средств.

125 лет со дня рождения **Казимира Францевича Гродзицкого** (февраль 1891, г. Гройцы Варшавской губ. — 27.07.1959). Организатор здравоохранения. Заслуженный врач БССР (1956). Окончил медицинский факультет Киевского университета (1916). Участник Первой мировой и Великой Отечественной войн. Заведующий Наровлянской больницей (1920—1935). Заведующий родильным отделением и женской консультацией в Наровле. Врач Наровлянской больницы.

125 лет со дня рождения **Елизаветы Владимировны Гордоновой** (1891, Витебск). Гигиенист, организатор здравоохранения. Кандидат медицинских наук (1935), доцент. Окончила медицинский факультет Московского университета (1919). Санитарный инспектор Витебской области (1919—1928), главный врач профдиспансера (1929—1932), эпидемиолог, промышленный государственный санитарный инспектор Витебской области (1933—1934). Доцент курса эпидемиологии Белорусского медицинского института (1941—1946). Заведующая (1946—1955), доцент (1955—1960) кафедры гигиены Витебского медицинского института.

120 лет со дня рождения **Бориса Наумовича Цыпкина** (1896, Минск — 03.03.1961). Ортопед, организатор здравоохранения. Доктор медицинских наук (1936), профессор (1949). Окончил медицинский факультет Московского университета. Ординатор, ассистент, заведующий лабораторией хирургической клиники медицинского факультета БГУ (1922—1930). Научный сотрудник ортопедо-травматологической клиники при Белорусском институте физиотерапии, ортопедии и неврологии (1930—1941). Заместитель директора Ленинградского института им. Г. И. Турнера в Уфе (1941—1945). Заместитель директора по научной работе Института ортопедии и восстановительной хирургии (1945—1950). Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Института усовершенствования врачей (1950—1954). Один из основателей и организаторов ортопедической помощи в Беларуси.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 9 2016 г.
Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Регистрирующий орган:

Министерство информации Республики Беларусь

Учредитель

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

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 22.08.2016.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,1

Тираж экз. Зак. 1988

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Типография:

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.